

Université de Montréal

Caractérisation des comorbidités  
psychiatriques et comportementales des  
enfants et des adolescents ayant subi une  
première crise épileptique

par Alexandra Champagne

Département de Neurosciences  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en Neurosciences

30 Avril, 2018

© Alexandra Champagne, 2018

# Résumé

*Objectifs* : L'épilepsie est un désordre neurologique pédiatrique très commun et environ 4 % de la population générale auront, au moins une fois dans leur vie, une crise épileptique non provoquée. De ce nombre, en moyenne 40 % auront une récurrence. Outre la présence d'un électroencéphalogramme (EEG) avec anomalies épileptiformes et d'une étiologie structurelle-métabolique, il y a peu de facteurs connus permettant d'identifier ces patients. Notre hypothèse est que la présence de comorbidités psychiatriques et comportementales chez les patients présentant une 1<sup>ère</sup> crise pourrait constituer un déterminant de la récurrence. Pour répondre à cette question, notre étude avait pour objectif de caractériser les comorbidités présentes dans cette population et éventuellement d'évaluer l'influence des comorbidités sur la récurrence des crises.

*Méthodes* : Lorsqu'un enfant était référé en neurologie pour un premier épisode paroxystique, il devait effectuer un EEG et une évaluation neurologique. Pour le dépistage des comorbidités, les parents devaient remplir des questionnaires (M-CHAT-R, SCQ, ASQ-3, CBCL, SCARED et CES-DC) via une plateforme web (A.I.D.E). Les scores aux questionnaires étaient ajustés pour l'âge et le sexe et analysés avec un Kruskal-Wallis. La prévalence des comorbidités était analysée via un chi-carré et le risque de récurrence était évalué avec une analyse temps à évènement. *Résultats* : Les analyses des 89 sujets âgés entre 1 mois et 18 ans (49 garçons, 40 filles) ont montré significativement ( $p < 0,05$ ) plus de comorbidités chez les 37 patients avec une première crise épileptique (57 %) et chez les 27 patients avec un épisode non épileptique (59 %) comparativement aux 25 sujets sains (28 %). La comorbidité dominante des patients était les retards de langage. Les patients avaient un score significativement plus élevé au Questionnaire de Communication Sociale (SCQ) comparativement aux sujets sains ( $p = 0,013$ ). Le taux de récurrence de nos patients était de 27 %, mais nos résultats étaient non-concluants quant à l'influence des comorbidités sur le risque de récurrence (RR = 1,03, IC 95% [0,24, 4,53]). *Conclusion* : Il s'agit de la première étude à vérifier l'influence des comorbidités sur le risque de récurrence. Bien que nos résultats soient préliminaires, il y a lieu de pousser plus loin la recherche de facteurs de risque de la récurrence. Le but étant de pouvoir débiter un traitement précoce afin de réduire le risque de récurrence, et ainsi, les déficits cognitifs associés.

**Mots-clés** : Épilepsie, première crise, comorbidités, risque de récurrence, population pédiatrique.

## Abstract

*Objective:* Epilepsy is a very common pediatric neurological disorder and about 4% of the general population will have an unprovoked epileptic seizure at least once in their lifetime. Of these, about 40% will experience a reoccurrence. Currently, except for the presence of an electroencephalogram (EEG) with epileptiform abnormalities and a structural-metabolic etiology, there are very few known factors to identify patients who will have a reoccurrence. Our hypothesis is that the presence of psychiatric and behavioral comorbidities in patients with a first seizure could be a determinant of reoccurrence. To answer this question, our study aims to identify the comorbidities present in this population and eventually to evaluate the influence of comorbidities on reoccurrence of seizures. *Method:* When a child was referred in neurology for a first paroxysmal episode, he underwent an EEG and a neurological evaluation. For the screening of comorbidities, parents completed questionnaires via a web platform (CHADIS). The questionnaires included the M-CHAT-R, SCQ, ASQ-3, CBCL, SCARED and CES-DC. Questionnaire scores were adjusted for age and sex and analyzed via a Kruskal-Wallis. The prevalence of comorbidities was analyzed via a chi-square and the risk of recurrence was assessed with time-to-event analysis. *Results:* The analysis of the 89 subjects aged between 1 month and 18 years (49 males, 40 females) showed significantly ( $p < 0.05$ ) more comorbidities in the 37 patients with a first epileptic seizure (57%) and in the 27 patients with a non-epileptic episode (59%) compared to 25 healthy subjects (28%). The dominant comorbidity of patients was language delay. Patients had a significantly higher score in the Social Communication Questionnaire (SCQ) compared to healthy subjects ( $p = 0.013$ ). The recurrence rate of our patients was 27%, but our results were inconclusive regarding the influence of comorbidities on the risk of reoccurrence ( $RR = 1.03$ , 95% CI [0.24, 4.53]). *Conclusion:* This is the first study to test the influence of comorbidities on the risk of reoccurrence. Although our results are preliminary, this opens the door to identifying more risk factors for reoccurrence. The goal is to be able to start an early treatment to reduce the rate of reoccurrence and associated cognitive deficits.

**Keywords:** Epilepsy, first seizure, convulsion, comorbidity, recurrence risk, pediatric population.

# Table des matières

Résumé .....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements .....	x
Introduction .....	1
1. Aperçu historique.....	1
2. Généralités de l'épilepsie.....	2
2.1. Étiologie de l'épilepsie.....	3
2.2. Type de crises d'épilepsie.....	4
2.2.1. Absence épileptique.....	7
2.2.2. Épilepsie tonique, clonique et tonico-clonique.....	7
2.2.3. Épilepsie myoclonique.....	8
2.2.4. Épilepsie atonique.....	8
2.3. Évolution de la définition de l'épilepsie.....	9
3. Épidémiologie de la population pédiatrique.....	10
3.1. Incidence des récurrences.....	10
3.2. Incidences des comorbidités dans la population pédiatrique avec une première crise épileptique.....	12
3.2.1. Comorbidités psychiatriques.....	14
3.2.2. Comorbidités neurodéveloppementales.....	17
3.2.3. Comorbidités comportementales.....	19
4. Phénomènes non-épileptiques.....	20
5. Caractéristiques cliniques.....	22
5.1. Comorbidités neurodéveloppementales.....	22
5.2. Évaluation neuropsychologique.....	22
6. Introduction à notre étude.....	23
6.1. Justification de l'étude.....	23
6.2. Hypothèses.....	25
6.3. Objectifs.....	25

6.3.1. Objectif principal .....	25
6.3.2. Objectif secondaire .....	25
Matériels et méthodes.....	26
1. Conception de l'étude.....	26
2. Protocole.....	26
2.1. Électroencéphalographie et évaluation neurologique .....	26
2.2. Questionnaires de dépistage des comorbidités psychiatriques et comportementales .....	28
2.3. Évaluation neuropsychologique .....	34
2.4. Visites de suivi .....	35
3. Participants .....	35
3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion et groupes de participants.....	35
3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion et groupe de sujets sains .....	36
4. Analyses statistiques .....	37
Résultats.....	38
1. Participants .....	38
2. Données sociodémographiques.....	39
3. Caractérisation des comorbidités .....	40
4. Questionnaires de dépistage .....	45
5. Caractérisation du risque de récurrence .....	50
Discussion .....	57
1. Prévalence des différentes comorbidités .....	57
2. Caractérisation de l'ensemble des participants .....	60
3. Importance du dépistage des comorbidités avec les différents questionnaires.....	62
4. Caractérisation des récurrences et de ses facteurs de risque .....	66
5. Caractérisation du délai de récurrence.....	67
6. Limites de ce projet de recherche.....	67
Conclusion.....	69

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.</b>	<b>Résumé des différents questionnaires de dépistage des comorbidités.....</b>	<b>33</b>
<b>Tableau II.</b>	<b>Données sociodémographiques et antécédents familiaux d'épilepsie des 89 participants et comparaison de ces données entre les trois groupes.....</b>	<b>39</b>
<b>Tableau III.</b>	<b>Caractéristiques des patients avec un premier épisode d'origine épileptique</b>	<b>40</b>
<b>Tableau IV.</b>	<b>Caractérisation de l'ensemble des comorbidités des participants à l'étude</b>	<b>41</b>
<b>Tableau V.</b>	<b>Caractérisation des comorbidités spécifique à l'épilepsie .....</b>	<b>42</b>
<b>Tableau VI.</b>	<b>Fréquence des comorbidités en fonction des trois groupes à l'étude.....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau VII.</b>	<b>Fréquence des différentes comorbidités chez les patients avec une première crise épileptique en fonction du sexe .....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau VIII.</b>	<b>La présence de comorbidités en fonction du type de crise épileptique.....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau IX.</b>	<b>Nombre de participants ayant un dépistage positif dans les différents questionnaires</b>	<b>45</b>
<b>Tableau X.</b>	<b>Rendement de dépistage des retards de développement à l'ASQ-3.....</b>	<b>47</b>
<b>Tableau XI.</b>	<b>Rendement de dépistage des problèmes comportementaux au CBCL.....</b>	<b>48</b>
<b>Tableau XII.</b>	<b>Rendement de dépistage de l'anxiété au SCARED .....</b>	<b>49</b>
<b>Tableau XIII.</b>	<b>Répartition des participants en fonction des résultats aux questionnaires et à l'évaluation neuropsychologie.....</b>	<b>50</b>
<b>Tableau XIV.</b>	<b>Facteurs pouvant influencer le risque de récurrence après une 1<sup>ère</sup> crise épileptique</b>	<b>52</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1. Emplacement des électrodes selon le système international 10-20.</b> .....	28
<b>Figure 1. Schéma du recrutement des participants.</b> .....	38
<b>Figure 2. Représentation graphique de la fréquence des différentes comorbidités en fonction des groupes.</b> .....	43
TDA(H) : Trouble du déficit de l'attention (avec ou sans hyperactivité); TSA : Trouble du spectre de l'autisme. ....	43
<b>Figure 3. Représentation graphique de la fréquence des différentes comorbidités en fonction du sexe pour le groupe cas.</b> .....	44
TDA(H) : Trouble du déficit de l'attention (avec ou sans hyperactivité); TSA : Trouble du spectre de l'autisme. ....	44
<b>Figure 4. Score moyen obtenu au <i>Questionnaire de Communication Sociale (SCQ)</i> en fonction de l'âge et du groupe.</b> .....	46
Nuage de points et courbe de tendance du score en fonction de l'âge au moment du recrutement de chacun des participants. ....	46
<b>Figure 5. Représentation du suivi et des récurrences des 37 patients ayant subi une première crise épileptique.</b> .....	51
Le X indique que le sujet a eu une récurrence à ce moment-là. Le O indique que le sujet n'a pas eu de récurrence durant le suivi ou qu'on a cessé le suivi à ce moment (le sujet est censuré). Parmi les 37 patients, il y a 22 garçons et 15 filles. ....	51
<b>Figure 6. Représentation graphique du délai de récurrence moyen pour le groupe cas.</b> .....	53
Les données censurées sont représentées par une ligne transversale. Courbe de Kaplan-Meier. 53	
<b>Figure 7. Représentation graphique de la courbe de survie en fonction de la présence ou non de comorbidités chez les patients du groupe cas.</b> .....	54
Les données censurées sont représentées par une ligne transversale. Courbe de Kaplan-Meier du délai de récurrence en fonction de la présence ou de l'absence de comorbidités. ....	54
<b>Figure 8. Représentation graphique de la courbe de survie en fonction de la présence ou non d'un EEG épileptiforme chez les patients du groupe cas.</b> .....	55
Les données censurées sont représentées par une ligne transversale. Courbe de Kaplan-Meier du délai de récurrence en fonction de l'EEG. ....	55
<b>Figure 9. Représentation graphique de la courbe de survie en fonction du type de crise chez les patients du groupe cas.</b> .....	56
Les données censurées sont représentées par une ligne transversale. Courbe de Kaplan-Meier du délai de récurrence en fonction du type de crise épileptique. ....	56

# Liste des abréviations

## Français

AEC : avant l'ère commune

ATP : Adénosine triphosphate

CÉR : Comité d'Éthique à la Recherche

CHU : Centre hospitalier universitaire

CHUSJ : Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

CNEP : crise non épileptique d'origine psychogène

EEG : Électroencéphalographie

MAE : Médicament antiépileptique

PAE : patient atteint d'épilepsie

SSE : statut socioéconomique

TAG : Trouble d'anxiété généralisée

TDA(H): Trouble du déficit de l'attention (avec ou sans hyperactivité)

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

TOP : Trouble oppositionnel avec provocation

TSA : Trouble du spectre l'autisme

## Anglais

ASQ-3: Ages and Stages Questionnaires, Third Edition

CBCL: Child Behavior Checklist

CES-DC: Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children

ILAE: International League Against Epilepsy

M-CHAT-R: Modified-Checklist for autism in toddlers-revised

SCARED: Screen for Child Anxiety Related Disorders

SCQ: Social Communication Questionnaire



# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, Dr. Lionel Carmant, sans qui ce projet n'aurait jamais été possible. Dr Carmant a investi, avec passion, énormément de son temps dans ce projet et j'en suis grandement reconnaissante. Il a également su me soutenir et m'orienter tout au long de mes études de maîtrise, tout en m'offrant sa confiance et en me transmettant ses nombreuses connaissances. Merci d'avoir rendu ce projet aussi agréable à réaliser.

Je remercie mon codirecteur, Dr Jocelyn Faubert pour ses nombreux conseils. Il m'a transmis ses connaissances et a su me guider vers les bonnes personnes pour me fournir l'aide nécessaire. Je remercie Dr Dang Nguyen et Dr Dave St-Amour qui m'ont parrainé tout au long de ma maîtrise. Nos deux rencontres ont été indispensables à mon parcours et vos suggestions ont été grandement appréciées. J'étends également mes remerciements à Dr Diadori qui a investi beaucoup de son temps dans la réalisation de mon projet et qui a été d'une grande aide à tous les niveaux. Je joins à ces remerciements tous mes collègues et amis du laboratoire Carmant et un merci plus particulier à Jonathan Bitton pour son aide et ses nombreux conseils et à Bertrand Leduc pour s'être donné corps et âme dans la réalisation de mon projet et pour m'avoir guidé dans la réalisation de mes analyses statistiques.

Finalement, j'aimerais offrir mes plus sincères remerciements à mes parents qui m'ont toujours encouragé dans la réalisation de mes projets. Ils ont toujours été présents pour moi et ont investi toutes leurs énergies pour m'assurer un meilleur avenir. Sans leur soutien et leur optimisme, la réalisation de ce projet n'aurait jamais été possible. Merci.

# Introduction

## 1. Aperçu historique

L'épilepsie est une condition médicale ancienne, elle a été décrite depuis des millénaires dans la majorité des civilisations. La première description d'une crise épileptique apparaît dans un ancien texte akkadien de la région mésopotamienne datant de l'an 2000 AEC (Magiorkinis, Sidiropoulou, & Diamantis, 2010). L'auteur décrit un patient avec des symptômes ressemblant à l'épilepsie, soit un épisode lors duquel le patient a une torsion du cou, les mains et les pieds en tension, les yeux grands ouverts et de l'écume sortant de la bouche. D'autres manuscrits ancestraux, tels que le Code de Hammourabi (1790 AEC), le papyrus Edwin Smith, un écrit médical égyptien antique (1700 AEC) et le texte juridique babylonien font également mention de cette condition (Magiorkinis et al., 2010). Le premier manuscrit à offrir un compte rendu détaillé de la maladie est le *Sakikku*, un texte médical babylonien (1067-1046 AEC) décrivant différents types de crises d'épilepsie, dont le petit mal et le grand mal et les crises simples et complexes (ILAE, 2005; Magiorkinis et al., 2010). De plus, l'auteur de ce manuscrit fait mention de l'épilepsie unilatérale et bilatérale et réfère à différents signes pour le pronostic, le diagnostic et le traitement de cette condition.

Initialement, les savants de ces époques antiques considéraient l'épilepsie comme étant une maladie divine ou une possession du corps par des forces surnaturelles, habituellement démoniaques (ILAE, 2005; Longrigg, 2000). Ainsi, les traitements utilisés variaient de l'exorcisme à l'incantation ou à d'autres approches religieuses (ILAE, 2005; Obladen, 2014). À cette époque, les nourrissons atteints d'épilepsie étaient méprisés et isolés loin de la communauté (Obladen, 2014). Le premier manuscrit à s'opposer à cette croyance et à proposer une explication scientifique à la maladie est *Le Corpus Hippocraticum* daté de l'an 500 AEC et attribué à Hippocrate. *Le Corpus Hippocraticum* contient 70 différents livres et dans le *morbo sacro* l'auteur stipule que l'épilepsie est un désordre médical traitable prenant source au cerveau. De plus, il ajoute la notion que l'épilepsie peut devenir chronique et incurable si elle n'est pas traitée précocement et efficacement (Hippocrate, 1962; ILAE, 2005). Hippocrate suggérait également que l'hérédité jouait un rôle dans la maladie.

Malgré la tentative d'Hippocrate de démystifier l'épilepsie, il fallut attendre jusqu'au 17 et 18<sup>e</sup> siècles pour que le concept que l'épilepsie origine du cerveau commence à prendre racine en Europe (ILAE, 2005). Éventuellement, la découverte de l'activité électrique cérébrale, de la neurotransmission et de la localisation fonctionnelle corticale a permis de renforcer le concept que l'épilepsie est un désordre neurologique plutôt qu'une maladie "sacrée". Ce ne sera qu'en 1856 que l'ère moderne de la pharmacothérapie débutera avec le bromure, suivi en 1912 du premier traitement contemporain, le phénobarbital, toujours très utilisé à travers le monde (ILAE, 2005).

Maintenant que nous avons une meilleure idée de l'histoire et de l'évolution de l'épilepsie, passons à sa description actuelle. Plus précisément, voyons son étiologie et sa classification, ses différents types et l'évolution de sa définition au fil du temps.

## **2. Généralités de l'épilepsie**

L'épilepsie est un trouble du cerveau caractérisé par une prédisposition à faire des crises épileptiques récidivantes (Chang & Lowenstein, 2003). Il s'agit d'un des troubles neurologiques pédiatriques les plus communs et il affecte entre 0,5 et 1 % des enfants âgés de moins de 16 ans (A. T. Berg, Jallon, & Preux, 2013; S. Shinnar & Pellock, 2002). Les convulsions peuvent avoir lieu chez des patients avec ou sans épilepsie et il a été suggéré que 10 à 15 % de la population générale en auront au moins une fois dans leur vie (A. T. Berg & Shinnar, 1991; Blumenfeld, 2010). Le risque cumulatif à vie pour l'épilepsie est de 3,1 %, alors qu'il est de 4,1 % pour une crise non provoquée (McHugh & Delanty, 2008). L'épilepsie est particulièrement bien distribuée à travers le monde, affectant toutes les classes socioéconomiques d'une population (ILAE, 2005). Une crise épileptique est une apparition soudaine de signes et/ou symptômes transitoires due à une interruption temporaire du fonctionnement cérébral causé par une décharge anormale, synchrone et excessive des neurones (R. S. Fisher et al., 2005). Ces crises peuvent être déclenchées par des causes diverses que nous décrirons plus en détail.

## 2.1. Étiologie de l'épilepsie

Les crises épileptiques sont liées à des décharges électriques anormales dans le cerveau d'individus prédisposés, attribuables en partie à des facteurs génétiques, des maladies neurologiques sous-jacentes ou à des mécanismes neurochimiques au niveau des synapses (ILAE, 2005). Plus précisément, l'épilepsie peut être liée à une étiologie structurelle, par exemple une insulte périnatale, une malformation du développement cérébral, une tumeur cérébrale, une maladie cérébrovasculaire, etc. L'épilepsie peut aussi être d'origine génétique, infectieuse, métabolique et immune (Scheffer et al., 2017). Les différents désordres à l'origine de l'épilepsie peuvent entraîner une augmentation de l'excitabilité neuronale, via une altération des propriétés cellulaires ou une altération des connexions synaptiques ou des réseaux neuronaux (Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum, & Hudspeth, 2013). Bien qu'on sache qu'une crise soit liée à une augmentation de l'excitabilité des neurones ou à une diminution de leur inhibition, nous en savons peu sur les facteurs qui provoquent la crise à un moment donné (ictogénèse). Cette incapacité à prédire quand une crise va avoir lieu est un des aspects les plus débilissants de l'épilepsie. Les causes varient en fonction de l'âge du patient et nous savons que le risque de crise épileptique suit une présentation bimodale. En effet, le risque est élevé durant l'enfance, diminue à l'âge adulte et augmente à nouveau chez les personnes âgées (Hesdorffer et al., 2011). Les causes les plus fréquentes chez l'enfant sont d'origine génétique, alors que chez les personnes âgées de plus de 60 ans, les crises épileptiques sont le plus souvent liées aux accidents vasculaires cérébraux (Robinson & Gardiner, 2000; Yang, Rajah, Guo, Wang, & Wang, 2018).

Concernant la classification de l'épilepsie, les concepts génétique, structurel-métabolique et inconnue ont été proposés par la Commission sur la Classification et la Terminologie de l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) de 2005-2009 (A. T. Berg et al., 2010). Ces termes ont été proposés pour remplacer les notions idiopathique (origine présumée génétique sans anomalie cérébrale), symptomatique (épilepsie résultant d'une atteinte neurologique connue ou suspectée) et cryptogénique (de nature présumée symptomatique dont la cause n'a pas été identifiée) datant de 1989 (ILAE, 1989). Plus récemment, la Commission sur la Classification et la Terminologie de l'ILAE de 2017 a

suggéré d'aller au-delà des trois catégories exclusives proposées en 2010 et d'identifier la ou les étiologies de l'épilepsie sur une base individuelle (Scheffer et al., 2017). Ainsi, six groupes d'étiologies sont proposés, soit une étiologie structurelle, génétique, infectieuse, métabolique, immune et inconnue.

Dans la classification la plus récente, une étiologie structurelle se réfère à une anomalie visible en neuroimagerie structurelle et où l'évaluation clinique et l'électroencéphalographie (EEG) conduisent à une conclusion raisonnable que l'anomalie à l'imagerie est la cause la plus probable des crises du patient. Les lésions structurelles peuvent être acquises, telles qu'un accident vasculaire cérébral, un trauma, une tumeur et une infection ou elles peuvent être génétiques comme beaucoup de malformations du développement cortical. Une étiologie génétique se réfère à une épilepsie qui est le résultat direct d'une ou de plusieurs anomalies génétiques connues ou présumées et dans laquelle les crises sont les symptômes principaux de la maladie. Certains gènes en cause ont été identifiés et ceux-ci codent pour des canaux ioniques, des transporteurs et des récepteurs. En revanche, malgré une attribution génétique à l'épilepsie, on ne peut pas exclure la possibilité que des facteurs environnementaux influencent l'expression de la maladie. Une étiologie infectieuse résulte d'une infection connue dont les crises épileptiques sont le symptôme principal de la maladie. La neurocysticercose, la tuberculose, le VIH et le paludisme cérébral en sont des exemples. Une origine métabolique réfère à des troubles métaboliques (ex. porphyrie, urémie, aminacidopathie) dont le symptôme principal est la présence de crises épileptiques. Une étiologie immune réfère également à un trouble immun où les crises sont le symptôme principal de la maladie. Finalement, une épilepsie de cause inconnue signifie que la nature de la cause sous-jacente est encore inconnue et cette catégorie est fréquente chez les patients atteints d'épilepsie (PAE) (Scheffer et al., 2017).

## **2.2. Type de crises d'épilepsie**

La classification de l'épilepsie débute avec le type de crise épileptique. Les types de crises peuvent être classés en trois grandes catégories, soit en apparition focale, généralisée ou inconnue (Scheffer et al., 2017). L'épilepsie focale implique que la crise épileptique débute

dans une zone spécifique du cortex cérébral (un foyer) limitée à un seul hémisphère, mais la crise peut se propager et éventuellement impliquer toutes les régions auxquelles le foyer est synaptiquement relié (A. T. Berg et al., 2010). Actuellement, on pense que l'épilepsie focale est le résultat d'une ou plusieurs insultes neurologiques, mais dans la majorité des cas, la nature de l'insulte n'est jamais identifiée (Chang & Lowenstein, 2003). L'épilepsie focale représente approximativement 75 % de tous les cas d'épilepsie. Plus précisément, on estime que 15 % des PAE ont des crises focales seules, 60 % ont des crises secondairement généralisées, 20 % ont des crises généralisées tonico-cloniques et 5 % ont d'autres types de crises généralisées (Shorvon, 2009). En ce qui a trait à l'épilepsie généralisée, les crises débutent simultanément dans les deux hémisphères cérébraux via les interconnexions entre le thalamus et le cortex. Celles-ci incluent les crises myocloniques, d'absence, cloniques, toniques, tonico-cloniques et atoniques. L'ensemble des crises généralisées implique une altération de l'état de conscience dès le début de la crise et les perturbations électriques distribuées bilatéralement peuvent impliquer des structures corticales et sous-corticales (A. T. Berg et al., 2010). Cependant, les crises n'impliquent pas nécessairement le cortex en entier. Une grande partie des épilepsies généralisées a une forte composante génétique et donc la majorité des patients atteints ont une fonction neurologique normale (Chang & Lowenstein, 2003). Finalement, le terme « inconnu » est utilisé lorsqu'on comprend que le patient a fait une crise épileptique, mais que les informations disponibles sont insuffisantes pour déterminer si le type de crise était focal ou généralisé.

Les manifestations cliniques observées lors d'une crise sont très variables, car elles dépendent du point de départ de la crise dans le cerveau, de sa propagation et de sa durée. Une crise focale peut être de courte (secondes) ou de longue durée et il peut ou pas y avoir atteinte de l'état de conscience ou de la vigilance (A. T. Berg et al., 2010). Lorsqu'il y a altération de l'état de conscience, habituellement le patient reste confus pendant plusieurs minutes après la fin de la crise dans la période « post-ictale », c'est-à-dire le moment immédiatement après la crise. Auparavant, le terme crise partielle simple était utilisé pour décrire une crise focale de courte durée sans altération de l'état de conscience et le terme crise partielle complexe était utilisé pour décrire une crise focale de longue durée avec altération de l'état de conscience. Cependant, cette distinction a été éliminée dans la nouvelle classification de l'ILAE (A. T.

Berg et al., 2010; R. S. Fisher et al., 2017). Ainsi, il n'y a pas de classification spécifique qui existe pour les crises focales, celles-ci sont donc décrites en fonction de leurs manifestations cliniques et donc selon l'aire corticale impliquée (A. T. Berg et al., 2010; R. S. Fisher et al., 2017). Si la crise s'étend lentement à travers le cortex, cela peut mener à une progression des symptômes cliniques. Si le cortex moteur est impliqué, les symptômes moteurs peuvent progresser d'un membre à l'autre et on parle alors de marche Jacksonienne (Kandel et al., 2013). Avec la propagation de l'activité épileptique, il se peut que la crise focale évolue en crise tonique ou tonico-clonique bilatérale, antérieurement appelée secondairement généralisée (R. S. Fisher et al., 2017). Il arrive parfois que les mécanismes responsables de la cessation des crises soient défectueux ou qu'il y ait activation de mécanismes menant à des crises anormalement prolongées (Trinka et al., 2015). À ce moment, le patient est dit en « état de mal épileptique ». Un mal épileptique qui perdure peut mener à des dérangements métaboliques systémiques, incluant une hypoxie, une hypotension, une hypoglycémie et une acidose. Ceci cause une diminution de l'ATP au cerveau et peut provoquer des conséquences graves à long terme, incluant une mort neuronale, des lésions neuronales et à une altération des réseaux neuronaux, et ce, en fonction du type et de la durée de la crise (Trinka et al., 2015).

Une fois le type de crise épileptique identifié, si le patient a un diagnostic d'épilepsie selon la définition de R. S. Fisher et al. (2014), la prochaine étape est de déterminer le type d'épilepsie. La classification du type d'épilepsie établie en 2017 inclut une nouvelle catégorie, soit une « épilepsie focale et généralisée combinée » qui s'ajoute à l'épilepsie focale et généralisée bien établie (Scheffer et al., 2017). Le diagnostic d'épilepsie focale et généralisée combinée est effectué chez les patients présentant à la fois des crises focales et généralisées. L'épilepsie focale inclue les troubles unifocaux et multifocaux et plusieurs types de crises peuvent être vues, tels qu'une crise focale avec ou sans perte de conscience, une crise focale motrice ou non-motrice et une crise focale qui évolue en crise tonico-clonique bilatérale. Le diagnostic d'épilepsie généralisée est typiquement basé sur une activité généralisée typique à l'EEG combiné à des bases cliniques. Les patients atteints présentent souvent plusieurs types de crises incluant les crises d'absences, toniques, cloniques, tonico-cloniques, myocloniques et atoniques (Scheffer et al., 2017).

### **2.2.1. Absence épileptique**

L'absence épileptique est un type de crise généralisée débutant majoritairement entre 5 et 10 ans se caractérisant par une brève période de non-réceptivité (ILAE, 2005). Celle-ci est accompagnée d'un patron d'EEG classique, soit des pointes-ondes généralisées à 3 Hz de début et de fin brutaux (Chang & Lowenstein, 2003). L'absence épileptique peut être typique, atypique ou avec des caractéristiques particulières (absence myoclonique et myoclonie des paupières) (A. T. Berg et al., 2010).

Une crise d'absence typique, appelée petit mal, débute de manière abrupte, dure dans plus de 80 % des cas moins de 10 secondes, est associée avec un arrêt de toute activité motrice et une perte de contact (mais d'un maintien de la posture) (Kandel et al., 2013; Shorvon, 2009). Les crises peuvent être précipitées par exemple par un manque de sommeil, par une lumière stroboscopique ou par une hyperventilation, mais il n'y a pas d'aura avant ou de confusion après la crise (Kandel et al., 2013). Les absences surviennent habituellement plusieurs fois par jour, causant souvent des problèmes scolaires.

Les crises d'absences atypiques sont plus difficiles à définir, car le début et la fin du regard fixe ne sont pas aussi clairs. En général, les crises atypiques sont plus longues et associées à des changements au niveau de l'activité motrice et du tonus et la perte de contact avec l'environnement peut être partielle. Après la crise, l'enfant est souvent confus, mais l'amnésie peut être seulement partielle (Shorvon, 2009).

### **2.2.2. Épilepsie tonique, clonique et tonico-clonique**

Lors d'une crise tonique, il y a raidissement soudain du corps par une augmentation accrue du tonus musculaire avec contraction tonique des muscles. Selon la durée de la crise (habituellement moins de 60 secondes) et la rapidité à laquelle elle débute, il peut y avoir un mouvement graduel ou des spasmes massifs. Les crises ont souvent lieu lors du sommeil ou au réveil et avant le début des spasmes l'enfant peut pousser un cri et ensuite tomber vers l'avant ou l'arrière (Shorvon, 2009). Lors d'une crise clonique, il y a des contractions ou des spasmes rythmés asymétriques d'un ou de plusieurs muscles (Shorvon, 2009).



Une crise tonico-clonique, appelée grand mal, est une combinaison des crises toniques et cloniques dans un modèle précis et se caractérise par des contractions synchrones de tous les muscles. La crise débute abruptement avec la phase tonique et souvent avec un grognement. Le patient peut tomber par terre avec une posture rigide et la mâchoire crispée, il peut cesser de respirer, de l'écume peut s'écouler de sa bouche et son rythme cardiaque et sa pression sanguine peuvent augmenter. La phase tonique dure en moyenne 15 à 30 secondes et est suivie d'une phase clonique d'une durée de 1 à 2 minutes. Lors de la phase clonique, les bras et les jambes ont des spasmes rythmés rapides, habituellement en flexion. Suite à cette phase, le patient se détend et peut perdre le contrôle de sa vessie et de ses intestins. Par la suite, le patient peut rester confus et somnolent pendant plusieurs heures et il peut se plaindre de maux de tête (Kandel et al., 2013).

### **2.2.3. Épilepsie myoclonique**

Lors d'une crise myoclonique, il y a contraction soudaine et brève des muscles en lien avec une décharge corticale, et ce, de manière non rythmique. Le patient peut expérimenter un ou plusieurs spasmes musculaires dans les deux bras ou les deux épaules ou dans seulement un bras ou une jambe. La récupération est immédiate et les patients rapportent souvent avoir été conscient de l'épisode. Les crises peuvent être généralisées ou focales et apparaissent le plus souvent au cours de la première année de vie (Shorvon, 2009).

### **2.2.4. Épilepsie atonique**

L'épilepsie atonique est un type d'épilepsie généralisée se caractérisant classiquement par une perte soudaine du tonus musculaire d'une durée approximative de 2 à 15 secondes. Le patient devient mou et s'il est en position debout, il tombe par terre. Lors de la crise, il peut rester conscient, ses paupières restent immobiles et il a généralement des hochements de tête. La récupération est immédiate. Le changement de tonus peut aussi être partiel et résulter en un mouvement d'inclinaison ou en un affaissement sur les genoux. Les crises atoniques ont lieu à tous âges et sont souvent associées à des dommages cérébraux diffus (Shorvon, 2009).

Ceci était un aperçu des principaux types de crises épileptiques vues chez les patients. Toutefois, peu importe le type de crise épileptique que le patient présente, la définition de l'épilepsie demeure la même.

### **2.3. Évolution de la définition de l'épilepsie**

En 2013, l'ILAE a présenté une version remaniée de la définition de l'épilepsie, qui avait été modifiée pour la dernière fois en 2005. En effet, l'ILAE et l' *International Bureau of Epilepsy* avaient proposé, en 2005, une définition de l'épilepsie divisée en trois éléments : soit une histoire d'au moins une crise épileptique ; une altération durable dans le cerveau qui augmente le risque de crises futures ; des conséquences neurobiologiques, cognitives, psychosociales et sociales associées à cette condition (R. S. Fisher et al., 2005). Ainsi, avec cette définition, le diagnostic d'épilepsie requerrait une seule crise épileptique, mais en association avec une perturbation durable dans le cerveau capable de générer d'autres crises (R. S. Fisher et al., 2005). De plus, le dernier critère de cette définition montre que l'ILAE considérait les comorbidités cognitives et psychiatriques vues dans l'épilepsie comme faisant partie de la condition. Une comorbidité désigne un trouble ou une maladie qui se produit au cours d'une maladie primaire, par exemple la présence d'anxiété chez un PAE.

Malgré cette nouvelle définition, les cliniciens utilisaient toujours la définition qui nécessitait au moins deux crises non provoquées et séparées d'au moins 24 heures (R. S. Fisher et al., 2014). Ainsi, dans le but d'apporter une concordance entre la définition clinique pratique de l'épilepsie et la vision des épileptologues à propos de l'épilepsie, la définition a été modifiée par l'ILAE. La définition émise en 2013 se définit par une des conditions suivantes (R. S. Fisher et al., 2014) :

1. Au minimum deux crises épileptiques non provoquées en l'espace de > 24 heures.
2. Une crise non provoquée et une probabilité d'au moins 60 % d'être victime de nouvelles crises au cours des 10 prochaines années, comme c'est le cas après deux crises non provoquées.
3. Diagnostic d'un syndrome épileptique.

La deuxième condition implique de prendre en charge les patients avec une seule crise non provoquée comme si l'épilepsie était présente, et ce, basé sur le haut risque de récurrence. Cependant, à ce jour, nous connaissons très peu de conditions associées à un tel risque élevé de récurrence, puisque les études épidémiologiques sur les populations de patients avec première crise n'ont pas suffisamment de puissance pour permettre une analyse par condition (Lawn, Chan, Lee, & Dunne, 2015). Seulement quelques facteurs ont été associés avec un risque significativement augmenté de récurrence après une première crise chez l'enfant, soit un EEG épileptiforme et une épilepsie d'étiologie structurelle-métabolique (Rizvi, Ladino, Hernandez-Ronquillo, & Tellez-Zenteno, 2017; Stroink et al., 1998). Par contre, vu l'absence d'algorithmes pour prédire avec certitude qui va ou ne va pas avoir de récurrence, beaucoup de neurologues considèrent que le traitement devrait tout de même être initié après la deuxième crise épileptique non provoquée. Il est donc important que la recherche avance dans ce domaine afin de trouver davantage de conditions associées avec ce risque de récurrence. Ceci permettrait de traiter un plus grand nombre de patients de manière précoce et ainsi limiter le nombre de crises qu'ils feront.

### **3. Épidémiologie de la population pédiatrique**

Avant d'identifier davantage de conditions associées à un risque de récurrence de plus de 60 % sur 10 ans, il est important de bien décrire les facteurs prédictifs ayant déjà été étudiés dans la littérature jusqu'à maintenant. Ainsi, cette section traitera de l'incidence des récurrences après une première crise épileptique en fonction de différents facteurs et sera suivie d'une description de l'incidence des comorbidités dans la population pédiatrique atteinte d'épilepsie, un déterminant de la récurrence qui a été très peu étudié.

#### **3.1. Incidence des récurrences**

De manière globale, environ 40 % de ceux qui ont une première crise épileptique vont avoir une récurrence dans les deux années suivant la première crise (A. T. Berg & Shinnar, 1991; S. Shinnar et al., 1996). Par contre, le risque de récurrence varie en fonction de plusieurs facteurs et tel que mentionné plus tôt, l'EEG épileptiforme et l'épilepsie d'étiologie structurelle-métabolique sont constamment associés à un risque de récurrence augmenté (A. T.

Berg, 2008; A. T. Berg & Shinnar, 1991; Rizvi et al., 2017; Stroink et al., 1998). Plus précisément, dans une étude de S. Shinnar et al. (1990), ils ont trouvé que le risque de récurrence chez un enfant avec une première crise et un EEG anormal était de 41, 54 et 56 % à 12, 24 et 36 mois respectivement, alors qu'il était de 15, 23 et 26 % chez ceux avec un EEG normal. De plus, selon une étude allemande de Stroink et al. (1998) lorsqu'un enfant se présente avec une première crise et un EEG épileptiforme, il a un risque de récurrence sur deux ans de 71 %, alors que si l'EEG est normal ce risque est à 40 %. Finalement, une méta-analyse récente de 15 articles a analysé les patients ayant eu un EEG de routine à la suite d'une première crise et ayant eu un suivi sur au moins un an (Bouma, Labos, Gore, Wolfson, & Keezer, 2016). Selon cette étude, les adultes avec un EEG épileptiforme après une première crise ont un risque de récurrence de 77 %, alors que les enfants avec des caractéristiques similaires ont un risque de récurrence de 66 % (Bouma et al., 2016). Concernant le risque de récurrence chez un enfant avec une première crise d'étiologie structurelle-métabolique, celui-ci varie de 57 à 96 % sur deux ans (Hirtz et al., 2003; Ramos Lizana et al., 2000; S. Shinnar et al., 1996; Stroink et al., 1998). En comparaison, lorsqu'un enfant a une première crise d'étiologie inconnue ce risque est approximativement de 40 % (Hirtz et al., 2003; Ramos Lizana et al., 2000). Ainsi, les études nous permettent de conclure qu'une première crise combinée à un EEG épileptiforme ou à une étiologie structurelle-métabolique est le plus souvent associée à un risque de récurrence > 60 % sur 10 ans.

D'autres facteurs ont été associés à un risque augmenté de récurrences, mais de manière moins constante que pour l'EEG épileptiforme et l'étiologie structurelle-métabolique. En effet, des études suggèrent que le risque de récurrence est également plus élevé lorsque la première crise épileptique a lieu durant le sommeil (Martinovic & Jovic, 1997; Ramos Lizana et al., 2000; S. Shinnar et al., 1996). Plus précisément, dans l'étude de Ramos Lizana et al. (2000) effectuée sur une population pédiatrique, ils ont observé un risque de récurrence de 75 % sur deux ans lorsque la première crise avait lieu pendant le sommeil. Cependant, il est possible que les crises qui ont lieu pendant le sommeil ne soient pas reconnues aussi rapidement que celles ayant lieu dans un état éveillé et donc que le patient ait déjà subi plus d'une crise lors de la consultation neurologique. Deux autres facteurs ont été associés à un risque augmenté de récurrence, soit la présence d'une ou de plusieurs crises fébriles

antérieures ou la présence d'une paralysie de Todd (Hauser, Rich, Annegers, & Anderson, 1990; S. Shinnar et al., 1996). Finalement, plusieurs autres facteurs ont été étudiés, dont l'âge, le type de crise, le sexe, les crises focales vs généralisées et une histoire familiale d'épilepsie, mais dans la majorité des études ceux-ci n'ont pas été rapportés comme ayant un effet significatif sur le risque de récurrence (A. T. Berg, 2008).

Il est également important de noter que le risque de récurrence est dépendant du temps : il est très élevé dans la période immédiatement après la première crise et est réduit de manière notable avec le temps passé sans crise. Plus précisément, selon plusieurs études, 80 à 90 % des individus qui ont une récurrence l'ont dans les deux ans suivant la première crise (A. T. Berg, 2008).

En somme, actuellement, seulement l'EEG épileptiforme et l'étiologie structurelle-métabolique ont été associés de manière constante à un risque de récurrence > 60 % sur 10 ans. Une première crise lors du sommeil, une histoire de crise fébrile antérieure et la présence d'une paralysie de Todd sont aussi associées à un risque augmenté de récurrence, mais ce taux n'a pas été défini précisément dans la littérature. Ainsi, lorsque l'épilepsie est d'étiologie génétique ou inconnue, le seul déterminant de la récurrence est un EEG épileptiforme. Il y a donc un besoin d'identifier davantage les déterminants de la récurrence et notre but est de vérifier si la présence de comorbidités chez l'enfant au moment de la première crise influence le risque de récurrence. Ceci a très peu été étudié et la seule étude identifiée est une étude d'Islande sur des patients âgés de dix ans et plus avec une crise épileptique non-provoquée de novo qui a trouvé que la dépression augmentait le risque de récurrence (Hesdorffer, Hauser, Olafsson, Ludvigsson, & Kjartansson, 2006). Ainsi, la section suivante traitera de l'incidence des comorbidités dans la population pédiatrique avec une première crise épileptique.

### **3.2. Incidences des comorbidités dans la population pédiatrique avec une première crise épileptique**

L'épilepsie chez l'enfant entraîne un certain nombre de problèmes psychosociaux, incluant des déficits cognitifs, des difficultés académiques et des troubles comportementaux et

psychiatriques. En général, 40 à 50 % des enfants et des adolescents avec de l'épilepsie sont touchés par des comorbidités (Jana E Jones et al., 2007; Keezer, Sisodiya, & Sander, 2016; Pellock, 2004). Cependant, vu le manque de connaissances sur la base neurobiologique des comorbidités chez les PAE, celles-ci sont actuellement toujours sous-diagnostiquées et inadéquatement traitées (Dunn et al., 2016; Holmes & Noebels, 2016).

Dans les dernières années, notre connaissance de l'épilepsie a évolué pour se rendre compte que plusieurs conditions comorbides, telles que le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA(H)), les troubles du spectre de l'autisme (TSA), l'anxiété, la dépression et les troubles cognitifs sont dus à des connexions hyperactives dans les réseaux neuronaux et ne sont pas la conséquence directe des crises épileptiques ou des effets secondaires des MAE comme on le pensait auparavant (Holmes & Noebels, 2016; M. Rutter, Graham, & Yule, 1970). En effet, ces comorbidités sont souvent présentes au début de l'épilepsie et peuvent même précéder son apparition, ce qui rend peu probable l'hypothèse que les crises épileptiques ou les MAE causent ces comorbidités (Davies, Heyman, & Goodman, 2003; Jana E Jones et al., 2007; Keezer et al., 2016). Par exemple, Fastenau et al. (2009) ont trouvé que 27 % des enfants avec une première crise épileptique présentaient des troubles neuropsychologiques au moment de cette première crise, comparativement à 18 % chez des sujets sains. Ceci suggère que l'épilepsie et les troubles psychiatriques et neurocognitifs sont mieux conceptualisés en tant qu'épiphénomènes, c'est-à-dire qu'une relation bidirectionnelle est présente entre les deux, plutôt qu'en tant que facteurs causes-conséquences (Austin et al., 2001; Dunn, Austin, & Huster, 1997; Mula, 2012). Ces comorbidités semblent donc liées à l'expression de la même pathophysiologie qui est impliquée dans la genèse des crises épileptiques (A. T. Berg, Altalib, & Devinsky, 2017). En somme, si les comorbidités et l'épilepsie partagent une condition sous-jacente commune, l'épilepsie en soi devrait être considérée comme une comorbidité de ce processus pathologique sous-jacent.

Parmi les comorbidités présentes chez les PAE, les comorbidités psychiatriques occupent une grande place et ont un impact significatif sur la qualité de vie de ces patients. Ainsi, il est pertinent d'aborder leur incidence et leur impact de manière plus spécifique.

### 3.2.1. Comorbidités psychiatriques

Le taux de troubles psychiatriques dans la population pédiatrique atteinte d'épilepsie est significativement plus élevé que dans la population générale et varie de 27 à 36 %, comparativement à environ 7 % (A. T. Berg, Caplan, & Hesdorffer, 2011; Davies et al., 2003; Ekinci, Titus, Rodopman, Berkem, & Trevathan, 2009). L'étiologie de ces comorbidités chez les enfants atteints d'épilepsie est multifactorielle et implique autant des facteurs psychosociaux que neurobiologiques (Pellock, 2004). Les comorbidités psychiatriques les plus souvent rapportées dans la population pédiatrique atteinte d'épilepsie sont la dépression, l'anxiété et le TDAH (Caplan et al., 2005; J. E. Jones, 2014; Jana E Jones et al., 2007). L'étude de Jana E Jones et al. (2007) a comparé les comorbidités chez des enfants avec une épilepsie de novo, c'est-à-dire nouvellement diagnostiquée, à un groupe témoin et ils ont trouvé un taux significativement plus élevé de troubles dépressifs (22,6 vs 4 %,  $p = 0,01$ ), de troubles anxieux (35,8 vs 22 %,  $p < 0,05$ ) et de TDAH (26,4 vs 10 %,  $p = 0,01$ ). Parmi ces troubles débutant avant la première crise, la majorité était le TDAH (45,8 %), l'anxiété (33,3 %) et la dépression (20,8 %). Dans le même ordre d'idées, dans l'étude de Austin et al. (2001), environ un tiers des enfants avec une épilepsie de novo avait des symptômes psychiatriques avant même leur première crise. Ceux-ci étaient évalués en questionnant le parent sur le comportement de l'enfant avant qu'il subisse une première crise. Comme mentionné plus haut, ceci suggère une relation bidirectionnelle entre plusieurs troubles psychiatriques et l'épilepsie. Ainsi, cette relation n'implique pas que l'épilepsie cause les troubles psychiatriques ou vice-versa, mais plutôt que cette association pourrait être expliquée par un mécanisme pathogénique commun à l'épilepsie et aux troubles psychiatriques (Kanner, 2017). Bref, les troubles psychiatriques précèdent souvent la première crise et peuvent avoir un impact négatif important sur l'efficacité du traitement, la qualité de vie du patient et le pronostic de l'épilepsie à long terme (Kanner, 2017). Passons maintenant à une description plus détaillée des principales comorbidités psychiatriques présentes chez les PAE.

La dépression est la comorbidité psychiatrique la plus commune chez les PAE de tous âges et affecte 11 à 60 % de ces patients alors que 2 à 4 % de la population générale est atteinte (Ekinci et al., 2009; Kanner, 2003). Dans la population pédiatrique atteinte

d'épilepsie, la dépression a également une prévalence significativement plus élevée que dans la population générale, soit de 8 à 35 % (Dunn et al., 2016). L'âge est un facteur prédictif important, la dépression étant plus fréquente chez les adolescents de 12 à 18 ans comparativement aux enfants de 9 à 11 ans (Ekinci et al., 2009). Plusieurs variables contribuent à la dépression chez l'adolescent atteint d'épilepsie, soit une diminution dans la satisfaction des relations familiales, un manque de communication et de support des parents, une attitude négative à l'égard de la maladie et un locus de contrôle inconnu ou externe (Dunn, Austin, & Huster, 1999). Certains symptômes différencient la dépression chez l'enfant à la présentation classique chez l'adulte, soit une humeur irritable, de la colère et un déclin dans la performance scolaire (Ekinci et al., 2009). Bref, il est connu depuis longtemps que l'épilepsie augmente le risque de dépression, mais de plus en plus d'évidences suggèrent que l'inverse est également vrai (Ekinci et al., 2009; Pellock, 2004). En effet, il a été proposé que la dépression représente un facteur de risque indépendant pour des crises épileptiques non provoquées chez l'enfant et l'adolescent (Jana E Jones et al., 2007). Il y a des évidences pour un mécanisme pathologique commun à l'épilepsie et à la dépression, et ce, basé sur des études expérimentales de neuroimagerie (Ekinci et al., 2009).

L'anxiété est également une comorbidité fréquente chez les enfants et les adolescents atteints d'épilepsie, ayant une prévalence de 5 à 49 %, ce qui est élevé comparativement à des sujets sains où la prévalence varie entre 1 et 3,5 % (Davies et al., 2003; Dunn et al., 2016; Ekinci et al., 2009; J. E. Jones, 2014). Cette anxiété présente chez les PAE pourrait être le résultat de l'imprévisibilité des crises qui mène à une peur d'avoir d'autres crises, à une peur d'être embarrassé lors d'une crise en public, à des réactions de détresse des parents, au manque de connaissances sur la maladie et à la peur de mourir (Pellock, 2004). L'anxiété chez l'enfant se présente surtout par des pleurs fréquents et des crises de colère (Dunn et al., 2016). De plus, l'anxiété semble être plus fréquente chez les enfants ayant des troubles d'apprentissage et d'attention (Caplan et al., 2005). Le DSM-V, soit la 5<sup>e</sup> édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, divise les troubles anxieux en différents groupes, incluant l'anxiété de séparation, la phobie spécifique, l'anxiété sociale, le trouble panique, l'agoraphobie, l'anxiété généralisée et le mutisme sélectif (American Psychiatric Association, 2013). L'étude de J. E. Jones et al. (2015) effectuée chez des enfants atteints



d'épilepsie et d'anxiété ont trouvé un taux de 32 % d'anxiété de séparation et de 24 % de phobie sociale, alors que ces taux sont respectivement de 7,6 et 8,5 % chez les adolescents de la population générale (Kessler et al., 2012). Finalement, l'anxiété fait également partie des troubles psychiatriques souvent présents avant le début des crises épileptiques, mais aucune étude n'a évalué de manière spécifique cette prévalence de l'anxiété avant ou au moment de la première crise (Kanner, 2017).

L'épilepsie semble également prédisposer les enfants à des problèmes d'attention qui interfèrent de manière importante avec leur apprentissage. Le TDAH est un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui interfère avec le fonctionnement ou le développement de l'enfant (American Psychiatric Association, 2013). Les troubles extériorisés, tel que le TDAH, sont associés avec des dysfonctions principalement des lobes temporaux et frontaux et avec des anomalies développementales impliquant des déficits au niveau de l'attention, des fonctions exécutives et de l'autorégulation (A. T. Berg et al., 2011). Cliniquement, ceci se présente souvent comme un trouble d'apprentissage. Selon des études utilisant des mesures standardisées des symptômes de TDAH, la prévalence du TDAH parmi les enfants atteints d'épilepsie est de 30 à 40 % (Dunn, Austin, Harezlak, & Ambrosius, 2003; Semrud-Clikeman & Wical, 1999) alors que le TDAH affecte en moyenne 3 à 5 % des enfants d'âge scolaire (American Psychiatric Association, 1994). Enfin, dans l'étude de Jana E Jones et al. (2007) les auteurs ont trouvé que le TDAH était significativement plus prévalent avant comparativement à après le début des crises (45.8 % vs 6.9 %,  $p < 0.001$ ), c'est-à-dire que le TDAH se développe rarement après le début des crises, mais est plutôt présent avant.

En somme, le dépistage des comorbidités psychiatriques est essentiel afin de faciliter leur détection et traitement précoce. En effet, il a été montré que lorsque les comorbidités psychiatriques ne sont pas traitées elles peuvent engendrer des effets indésirables au niveau de l'adaptation psychosociale et elles ont un impact négatif sur la réussite académique et sur la qualité de vie des patients (J. E. Jones, 2014; Jana E Jones et al., 2007). Malheureusement, actuellement ces comorbidités sont sous diagnostiquées et trop peu prises en charge par les cliniciens. En effet, selon plusieurs études seulement un tiers des PAE reçoivent un traitement pour leur condition psychiatrique (Caplan et al., 2005; Ott et al., 2003).

En plus des comorbidités psychiatriques, les comorbidités neurodéveloppementales ont un rôle important à jouer chez les PAE et ont un impact plus particulier sur la réussite académique de ces enfants.

### **3.2.2. Comorbidités neurodéveloppementales**

La prévalence des comorbidités neurodéveloppementales chez les enfants et les adolescents ayant eu une première crise épileptique n'a pas été évaluée à grande échelle de manière spécifique. Ainsi, les informations sont limitées concernant les comorbidités neurodéveloppementales chez les enfants atteints d'épilepsie. Nous savons que parmi les comorbidités associées à l'épilepsie, les troubles cognitifs sont les plus sévères et les plus communs (Holmes & Noebels, 2016). Ceux-ci incluent les retards développementaux, les troubles du langage et les troubles d'apprentissage.

Concernant les troubles du développement, on sait qu'ils sont associés à l'épilepsie et donc que les enfants ayant un retard de développement sont plus à risque de développer cette maladie (Bednarek & Motte, 2006; Pellock, 2004). Les troubles du développement incluent les retards mentaux, les retards moteurs globaux, les TSA, les dyslexies et les troubles de traitement de l'information auditive. L'association entre les TSA et l'épilepsie est connue depuis des décennies, mais actuellement nous ne comprenons toujours pas complètement cette relation autant au niveau clinique que pathologique (El Achkar & Spence, 2015). Cependant, selon l'article de revue de Rossignol (2011), une anomalie de la fonction des interneurons inhibiteurs GABAergiques est liée à plusieurs troubles neurodéveloppementaux, incluant l'épilepsie et l'autisme. Certains ont postulé qu'une anomalie du signal GABAergique contribuait à l'émergence des comportements autistiques (déficit au niveau de la socialisation, de la communication et présence d'intérêts restreints et/ou de comportements stéréotypés) (Rossignol, 2011). Ainsi, on comprend que l'épilepsie est une comorbidité fréquente des TSA et celle-ci est présente chez 10 à 40 % des individus avec un TSA (Gabis, Pomeroy, & Andriola, 2005). Selon El Achkar and Spence (2015), les facteurs de risque établis pour un risque significativement plus grand d'épilepsie chez les patients avec un TSA incluent une

déficience intellectuelle et le genre féminin. Par contre, les patients avec TSA sans déficit intellectuel ont tout de même un risque plus élevé d'épilepsie que la population générale. Le risque de développement d'un TSA chez les PAE a été moins bien étudié, mais il y a des évidences que le risque de TSA est plus élevé chez les PAE comparativement à la population générale.

Parmi les troubles cognitifs présents chez les PAE, les troubles et retards du langage sont particulièrement importants à identifier et à adresser vu leur impact significatif sur la réussite scolaire et vue leur contribution à des problèmes sociaux, professionnels et psychologiques à long terme (Baumer, Cardon, & Porter, 2017; Caplan et al., 2009). L'impact de l'épilepsie sur le langage est pertinent, non seulement d'une perspective clinique, mais aussi pour démystifier la neurobiologie sous-jacente de ces deux processus. Tel que mentionné plus tôt, l'épilepsie est un trouble des réseaux neuronaux dont les crises généralisées, ainsi que focales, ont un impact étendu sur plusieurs régions du cerveau. Ainsi, il est raisonnable de penser que l'épilepsie affecte probablement le développement normal du langage, par exemple via les décharges interictales épileptiformes. Cependant, les troubles du langage sont parfois présents avant la première crise et ne se résolvent pas toujours malgré un excellent contrôle des crises, ce qui suggère une pathophysiologie sous-jacente commune à l'épilepsie et au trouble du langage (Baumer et al., 2017). On peut penser à des mutations génétiques ou à une lésion structurelle des lobes temporaux postérieurs (aire de Wernicke), des lobes frontaux (aire de Broca) ou du faisceau arqué reliant ces deux régions (Baumer et al., 2017). Or, jusqu'à maintenant, les anomalies du langage chez les enfants avec une première crise épileptique ont très peu été abordées dans la littérature. Une seule étude ayant examiné l'impact de différents syndromes épileptique sur la fonction langagière chez des enfants avec une apparition récente d'épilepsie a été identifiée (Jackson et al., 2018). Cette étude a trouvé des anomalies du langage dans tous les groupes de patients épileptiques et ses anomalies étaient présentes au début de l'épilepsie, soit avant les effets délétères possibles des crises et des MAE. Il est également important de mentionner que des études neurocognitives et d'imagerie ont montré une latéralisation atypique du langage et une connectivité anormale du réseau neuronal chez des enfants atteints d'épilepsie (Baumer et al., 2017; You et al., 2011).

### 3.2.3. Comorbidités comportementales

Concernant les comorbidités comportementales chez les enfants et les adolescents atteints d'épilepsie, les études sont divisées. C'est-à-dire que certaines études ont trouvé une incidence augmentée de problèmes du comportement au moment de la première crise (Austin et al., 2001; Austin et al., 2011; Dunn et al., 1997), alors que d'autres études ont plutôt trouvé que les problèmes comportementaux étaient comparables à la population générale au moment de la première crise et que ceux-ci augmentaient avec la récurrence des crises et l'introduction d'un traitement antiépileptique (Austin et al., 2002; R. C. Shinnar et al., 2017). Selon l'étude de Dunn et al. (1997), la prévalence des troubles comportementaux au moment de la première crise est de 24 %, alors qu'elle est d'approximativement 33 % dans l'étude de Austin et al. (2001) et de 29 % dans l'étude de Oostrom et al. (2003), comparativement à un taux d'environ 10 % dans la population générale d'enfants (Austin et al., 2001). Or, dans l'étude de R. C. Shinnar et al. (2017) seulement 8 % des enfants avaient un dépistage positif à l'échelle problèmes totaux du CBCL, un questionnaire évaluant les problèmes du comportement, au moment de la visite initiale. Ce pourcentage n'était pas différent du groupe contrôle et l'incidence des problèmes comportementaux augmentait avec l'évolution de l'épilepsie et l'introduction du traitement antiépileptique. Austin et al. (2002) ont également observé que les troubles du comportement augmentaient avec la récurrence des crises. De plus, selon Austin et al. (2011) les problèmes de comportement ne sont pas constamment dans l'intervalle à risque chez la majorité des enfants trois ans après le début des crises. Selon cette étude, les facteurs de risque clé pour les problèmes du comportement chez l'enfant étaient un faible niveau d'éducation des parents, une faible vitesse de traitement des informations de l'enfant et plusieurs variables familiales. Celles-ci incluent un faible taux de satisfaction dans les relations familiales, peu de support de l'autonomie de l'enfant par les parents et une confiance insuffisante des parents dans l'habileté de discipliner leur enfant.

Pour terminer, selon plusieurs études, la présence d'une ou de plusieurs comorbidités chez les PAE a un impact significatif sur la qualité de vie et l'issue des patients et celles-ci pourraient compliquer le contrôle des crises épileptiques (Baumer et al., 2017; Pellock, 2004;

Taylor, Jacoby, Baker, & Marson, 2011). De plus, les comorbidités peuvent avoir une influence importante sur le pronostic de l'épilepsie et elles peuvent souvent causer plus de dysfonctionnement et de détresse que l'épilepsie elle-même (Shorvon, 2014). Par conséquent, la compréhension des comorbidités ainsi que leur dépistage précoce est essentielle pour bien prendre en charge les patients avec de l'épilepsie. L'idée est qu'une détection précoce mènerait à une intervention rapide et à des bénéfices tangibles pour la santé des patients.

Dans un autre ordre d'idées, lorsqu'un patient est référé en neurologie pour l'investigation d'une première crise épileptique, il est fréquent que ce ne soit pas le cas et que l'épisode vécu par l'enfant soit plutôt un phénomène non-épileptique. Dans notre étude, les patients ayant subi un phénomène non-épileptique forment le groupe témoin.

#### **4. Phénomènes non-épileptiques**

Une convulsion peut avoir lieu chez un PAE, mais peut aussi être provoquée chez des individus en santé par des conditions telles que des anomalies électrolytiques, un sevrage d'alcool ou de drogue, une exposition à des toxines, une anoxie, un abcès au cerveau ou une encéphalite (Blumenfeld, 2010). Le diagnostic différentiel d'une crise épileptique chez l'enfant devrait également inclure une syncope vagale ou cardiogénique, une crise non épileptique d'origine psychogène (CNEP), un syndrome de Sandifer, des mouvements stéréotypés, une inattention, un spasme du sanglot, une parasomnie et des migraines compliquées.

Une syncope est définie comme une perte de conscience et de tonus musculaire soudain et bref suivi d'une récupération complète. Le mécanisme sous-jacent est une hypoperfusion globale et transitoire du cerveau de cause cardiovasculaire ou neurale. La syncope est un des troubles paroxystiques les plus communs chez les enfants et les adolescents (Singhi & Saini, 2017).

Les CNEP se présentent sous forme de changements soudains et involontaires dans le comportement, les sensations ou la conscience du patient et s'apparentent aux crises

épileptiques. Par contre, elles ne sont pas associées à une activité électrique anormale dans le cerveau (Reuber & Mayor, 2012). Elles posent un réel défi diagnostique aux cliniciens et malheureusement plusieurs vont l'interpréter comme étant une crise épileptique et vont débiter un traitement antiépileptique inapproprié. En effet, 5 à 33 % des patients référés pour une épilepsie réfractaire et une évaluation chirurgicale n'ont pas une épilepsie, mais bien des CNEP (A. T. Berg et al., 2017). Lorsqu'une CNEP est suspectée, un vidéo-EEG de longue durée et une évaluation psychiatrique permettent, dans la majorité des cas, de différencier une CNEP d'une crise épileptique (Reuber & Mayor, 2012). La pathogenèse sous-jacente demeure peu connue, mais plusieurs observations suggèrent que des difficultés de traitements émotionnels pourraient être l'étiologie principale de ce trouble. Il a été montré que des expériences traumatiques, particulièrement des abus sexuels, sont rapportées par la majorité de ces patients (Reuber & Mayor, 2012). Finalement, les CNEP sont surtout présentes chez les enfants plus vieux et leur fréquence augmente avec l'âge (Kotagal, Costa, Wyllie, & Wolgamuth, 2002).

Dans le syndrome de Sandifer, l'enfant adopte une position antalgique involontaire pour combattre les douleurs secondaires aux reflux gastro-intestinaux qui causent de l'inflammation dans l'œsophage. Il y a donc des mouvements de torsions répétitifs du cou en lien avec des contractions toniques des muscles et ces mouvements peuvent ressembler à des convulsions épileptiques (Antelmi et al., 2016).

Les spasmes du sanglot peuvent être une expression particulière d'une syncope et atteignent 3 à 5 % des enfants (Jain, Omanakuttan, Singh, & Jajoo, 2017). Ils surviennent lorsque l'enfant est effrayé ou contrarié et cesse de respirer. Lors d'un spasme du sanglot, l'enfant pousse un cri, ensuite il y a une expiration forcée suivie d'une pause respiratoire. L'enfant devient cyanosé et perd conscience. Dans les cas sévères, l'enfant a des mouvements saccadés ressemblant aux convulsions épileptiques. Ces épisodes apparaissent vers l'âge de 18 mois et sont bénins (Jain et al., 2017).

Ceci était un aperçu des différents troubles pouvant avoir eu lieu chez les patients du groupe témoin. Voyons maintenant les aspects cliniques de l'étude.

## **5. Caractéristiques cliniques**

Lorsqu'un enfant est référé en neurologie au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) pour un premier épisode paroxystique, il doit avoir une évaluation neurologique et effectuer un examen EEG standard afin de vérifier la présence d'un foyer épileptique. De plus, dans le but de caractériser la présence de comorbidités chez l'enfant, les parents qui acceptaient de participer à l'étude devaient remplir des questionnaires via une plateforme web sécurisée. L'enfant pouvait également avoir une évaluation neuropsychologique qui était facultative dans le cadre de ce projet de recherche.

### **5.1. Comorbidités neurodéveloppementales**

Le diagnostic des troubles du neurodéveloppement (TDAH, troubles du spectre de l'autisme, anxiété, dépression, etc.), autre que l'épilepsie, est souvent difficile à établir, car il nécessite généralement une évaluation multidisciplinaire. Au CHUSJ, une version française d'un programme multilingue (Child Health And Development Interactive System, C.H.A.D.I.S.) utilisant des questionnaires neuro-développementaux de dépistage, renommé *Approche Interactive au Développement de l'Enfant (A.I.D.E.)*, est utilisé. Les questionnaires de dépistage utilisés ont montré une sensibilité de 81 % et une spécificité de 85 % dans la population générale, lorsqu'utilisé seul (Sturner, Howard, Morrel, & Rogers-Senuta, 2003). Ainsi, ces questionnaires permettent de dépister plusieurs comorbidités psychiatriques, neurodéveloppementales et comportementales présentes chez l'enfant ayant subi un premier épisode paroxystique. La description détaillée de chacun des questionnaires utilisés est présente dans la section *Matériels et méthodes*.

### **5.2. Évaluation neuropsychologique**

Dans le but de vérifier la validité intrinsèque de nos questionnaires dans la population avec une première crise épileptique, une évaluation neuropsychologique a été effectuée chez un sous-groupe de patients. L'évaluation était proposée à l'ensemble des patients et un sous-groupe a accepté de participer. Cette évaluation a permis de documenter le profil

neurodéveloppemental de l'enfant, notamment dans un but de dépister des troubles neurodéveloppementaux (TDAH, anxiété, dépression, etc.). Ces évaluations incluent un ensemble de tests et questionnaires normés et validés dans des groupes d'âge spécifiques. En fonction du choix des épreuves, l'évaluation neuropsychologique permettait de mesurer une panoplie de fonctions cognitives et comportementales incluant le fonctionnement intellectuel global, les capacités attentionnelles, exécutives et mnésiques ainsi que les habiletés académiques.

La section qui suit énonce les principales raisons qui justifient la mise en place de ce projet de recherche, ainsi que les hypothèses et objectifs spécifiques à cette étude.

## **6. Introduction à notre étude**

### **6.1. Justification de l'étude**

Vu le faible nombre de déterminants significatifs de la récurrence à la suite d'une première crise épileptique, la majorité des neurologues débutent toujours le traitement pour l'épilepsie seulement après deux crises non provoquées, et ce, malgré la nouvelle définition élaborée en 2013 par l'ILAE. Dès lors, plus il y aura de déterminants de la récurrence qui seront caractérisés, plus les neurologues pourront déterminer avec précision le risque de récurrence chez un enfant et ainsi débiter un traitement plus précocement.

Deux grandes études ont clairement démontré l'impact positif d'un traitement précoce sur le risque de récurrence en comparant des patients recevant un traitement immédiatement après une première crise épileptique et des patients recevant un traitement différé, soit seulement après avoir fait une récurrence. Dans l'étude First Seizure Trial Group (1993), ils ont montré une réduction de 60 % du taux de récurrence chez les enfants traités immédiatement comparativement à ceux traités après une récurrence. Dans l'étude *European-wide Multicenter Epilepsy and Single Seizure* chez des patients de tous âges, ils ont montré une baisse moins impressionnante, mais tout de même significative de 30 % (Marson et al., 2005). Une méta-analyse de six études a conclu à une réduction globale du risque absolu de 34 % lorsque le traitement est débuté après une première crise (Wiebe, Tellez-Zenteno, & Shapiro, 2008).



Bref, ces études démontrent qu'un traitement précoce diminue le risque de récurrence. Par contre, selon ces études le traitement précoce ne semble pas affecter le pronostic à long terme de l'épilepsie (First Seizure Trial Group, 1993; Marson et al., 2005). Ainsi, il faut considérer le rapport risque-bénéfice étant donné les effets secondaires non négligeables des MAE chez les enfants. Ceux-ci incluent la somnolence, des céphalées, une perte d'appétit, des nausées, des douleurs abdominales, de l'irritabilité, de l'hirsutisme, un gain de poids et des effets secondaires cognitifs, comportementaux et psychosociaux significatifs affectant particulièrement le cerveau en développement (Hirtz et al., 2003). La décision de traiter après une première crise épileptique doit donc se baser sur des considérations individuelles et personnalisées et doit prendre en compte le risque de récurrence en comparaison avec le risque d'un traitement chronique.

Malgré les effets secondaires des MAE, plusieurs autres raisons poussent à contrôler l'activité épileptique le plus rapidement possible et l'une des principales est que chaque crise épileptique peut favoriser l'occurrence d'une autre crise (A. T. Berg, 2008). Ainsi, en traitant de manière précoce on peut empêcher ou diminuer les changements plastiques permanents qui pourraient résulter d'une activité neuronale anormale et excessive (Purves et al., 2018). De plus, chez certains patients un traitement précoce peut diminuer le risque que le patient développe des déficits cognitifs. En effet, plusieurs études ont récemment montré que les crises épileptiques avaient de nombreux effets néfastes sur la fonction cérébrale normale et plus particulièrement sur le cerveau en développement (Høie, Mykletun, Waaler, Skeidsvoll, & Sommerfelt, 2006; Parrish et al., 2007). En surcroît, l'encéphalopathie épileptique renforce l'idée que l'activité épileptique en soi pourrait contribuer à des déficits comportementaux et cognitifs sévères au-delà de ce qui pourrait être attendu de la pathologie sous-jacente seule (ex. la malformation corticale) (A. T. Berg et al., 2010). Les encéphalopathies épileptiques sont un groupe de syndromes épileptiques associé à des déficits cognitifs et comportementaux sévères (A. T. Berg et al., 2010).

En somme, une première crise est un événement majeur dans la vie d'un patient, ayant des conséquences autant physiques que psychologiques. Il y a actuellement un besoin urgent de bien évaluer et gérer les patients se présentant avec une première crise épileptique non

provoquée. Ainsi, l'identification d'un plus grand nombre de facteurs prédictifs de récurrence est requise afin de permettre aux neurologues de bien stratifier le risque de crises ultérieures chez leurs patients. Pour ce faire, la première étape est de caractériser la population pédiatrique atteinte d'une première crise épileptique, ce qui a très peu été abordé dans la littérature jusqu'à maintenant. Plus précisément, la caractérisation des comorbidités présentes dans cette population a peu ou pas été évaluées.

## **6.2. Hypothèses**

Notre hypothèse de départ est que les patients avec un premier épisode d'origine épileptique auraient davantage de comorbidités que ceux avec un premier épisode non-épileptique et que des sujets sains. Nous avons aussi émis l'hypothèse que les patients avec une ou plusieurs conditions comorbides au moment de leur première crise épileptique auraient un risque plus élevé de récurrence des crises sur un an que ceux n'ayant aucune condition comorbide.

## **6.3. Objectifs**

### **6.3.1. Objectif principal**

Le principal objectif de notre étude était de décrire les différentes comorbidités présentes chez nos patients au moment du recrutement. De plus, nous voulions comparer le taux de comorbidités spécifiques à l'épilepsie entre les patients ayant eu un premier épisode épileptique comparativement à ceux ayant eu un premier épisode non-épileptique et comparativement à des sujets sains.

### **6.3.2. Objectif secondaire**

Notre étude avait également pour but de déterminer l'impact des comorbidités et d'autres facteurs de risque sur le taux de récurrence des patients sans lésion cérébrale.

# Matériels et méthodes

## 1. Conception de l'étude

Le projet de recherche était une étude de cohorte prospective effectuée au département de neurologie du CHUSJ entre juin 2016 et mars 2018. Cette étude a été approuvée par le Comité d'Éthique à la Recherche (CÉR) du CHUSJ et le protocole a été revu biannuellement par le CÉR.

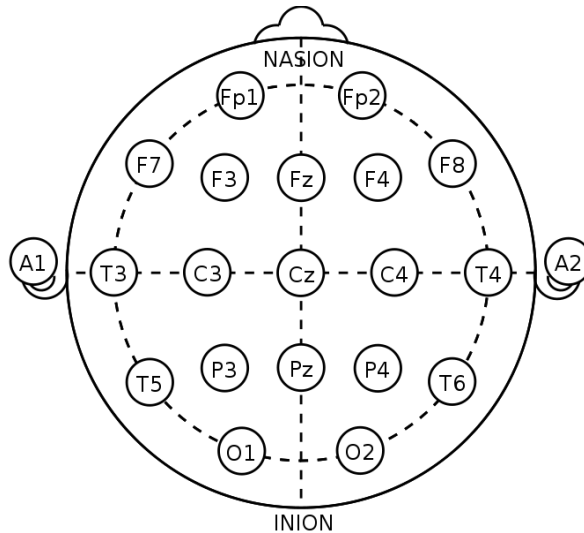
## 2. Protocole

Lorsqu'un enfant subit un premier épisode paroxystique, la plupart du temps, il est référé en neurologie où il effectue un examen EEG suivi d'une évaluation neurologique. L'ensemble de ces patients référés pour un premier épisode paroxystique au département de neurologie du CHUSJ a été contacté par téléphone pour une possible inclusion à notre étude. L'appel téléphonique consistait en une explication de l'étude et en une période de questions afin de s'assurer que les parents avaient bien compris l'étude. Si les parents acceptaient de participer, il devait signer un consentement sur la plateforme web A.I.D.E. avant de compléter les différents questionnaires sur le développement de leur enfant. De plus, une vérification des critères d'inclusion/exclusion (voir annexe 1) était effectuée. Au moment de la visite, les détails de l'étude étaient expliqués à nouveau au patient et aux parents et le formulaire de consentement était signé par les parents, et par l'enfant lorsque celui-ci était âgé de plus de 14 ans. Les patients étaient évalués pendant une période d'un an afin d'évaluer l'évolution des comorbidités et la récurrence des crises.

### 2.1. Électroencéphalographie et évaluation neurologique

Lors de l'évaluation diagnostique d'une première crise, la première étape est de déterminer si l'épisode était une crise épileptique ou un autre type d'évènement transitoire. Pour ce faire, le neurologue se basait sur son anamnèse en combinaison avec l'EEG. Ainsi, un enregistrement EEG standard d'une durée approximative de 20 minutes était effectué à chacun des patients. Au cours de cet EEG, il y avait une stimulation visuelle à 5, 7, 9, 12, 15, 18 et 21

Hz à l'aide d'un stroboscope pour une durée totale de deux minutes et une hyperventilation de trois minutes. Ces deux techniques sont standards et permettent de voir des décharges épileptiques dans certains syndromes épileptiques. Les 21 électrodes de 10 mm (Génie Audio Inc, Montréal, Québec, Canada) étaient placées selon le système 10-20, bien illustré dans la figure 1, sur le cuir chevelu du patient en présence d'une pâte conductrice (Provincial Medical, St. John's, Labrador, Canada) pour réduire la résistance. Avant l'application des électrodes, une gelée abrasive douce (Graphic Controls Canada Co., Edmonton, Alberta, Canada) était appliquée sur le cuir chevelu afin de nettoyer la peau et ainsi assurer un bon contact des électrodes avec la peau. Les rythmes de fonds (potentiels de champs) étaient enregistrés par la différence en voltage entre les différentes électrodes posés sur la tête. Tous les EEG étaient classés comme étant normaux ou épileptiformes par deux neurologues spécialisés dans la lecture des EEG, s'il y avait discordance entre la lecture des deux neurologues, l'avis d'un troisième neurologue était demandé. Pour qu'un EEG soit classé comme épileptiforme, il devait y avoir des anomalies épileptiformes (pointes focales ou généralisées) sur le tracé. Lorsque le rythme de fond était anormal, mais qu'aucune anomalie épileptiforme était présente, l'EEG était considéré comme normal. Ensuite, une évaluation neurologique standard d'environ 30 minutes était effectuée par un neurologue pédiatrique. L'enregistrement EEG ainsi que l'évaluation neurologique permettaient au neurologue d'émettre un diagnostic, soit que le premier épisode paroxystique était d'origine épileptique ou non. Le neurologue pouvait conclure que le premier épisode était d'origine épileptique même si l'EEG était normal, il se basait donc principalement sur son anamnèse. Les patients qui avaient eu un épisode non épileptique étaient suivis de la même manière que les patients avec crise d'origine épileptique et ont servi de groupe témoin.



**Figure 1. Emplacement des électrodes selon le système international 10-20.**

Les abréviations traduisent la localisation des électrodes : A = région de l'oreille ; C = région centrale ; Cz = vertex ; F = région frontale ; Fp = pôle frontal ; O = région occipitale ; P = région pariétale ; T = région temporale.

## 2.2. Questionnaires de dépistage des comorbidités psychiatriques et comportementales

Au moment où le parent et l'enfant acceptaient de participer à l'étude, le parent devait nous fournir une adresse courriel pour qu'on leur donne accès à notre plateforme sécurisée A.I.D.E. pour remplir, à la maison, des questionnaires de neuro-développement concernant leur enfant. Les questionnaires de dépistage que les parents devaient compléter dépendaient de l'âge de l'enfant et étaient offerts en français ou en anglais selon la préférence du parent. Les comorbidités psychiatriques et comportementales détectées à l'aide des questionnaires étaient principalement : l'autisme, les retards de développement, l'anxiété, les problèmes de comportement et la dépression. Le *tableau 1* résume bien les différents questionnaires. Une fois les questionnaires complétés, le système informatisé A.I.D.E. fournissait un rapport, ce qui a réduit le temps et les ressources requises pour analyser ces questionnaires.

Les parents ayant un enfant âgé entre 16 mois et 3 ans et 11,99 mois devait compléter le *Modified-Checklist for autism in toddlers-revised* (M-CHAT-R), un outil de dépistage des

signes associés au TSA traduit et adapté en français. Cependant, la validation de la version française est toujours en cours. Le type de résultat pour ce questionnaire est un seuil de positivité en trois niveaux, soit un risque faible (score 0 à 2), modéré (score 3 à 7) ou élevé (score de 8 à 20) de TSA. Pour ces seuils, l'étude de Robins et al. (2014) a montré une sensibilité de 0,91 et une spécificité de 0,96 entre les cas TSA et non TSA. Si l'enfant avait un risque modéré ou élevé de TSA, le *M-CHAT-R Follow-Up* était rempli par le parent avec un répondant au moment de la première visite. Si un score de 2 ou plus était obtenu au *Follow-Up*, le dépistage était considéré comme positif et l'enfant était référé pour une évaluation diagnostique d'un TSA. Pour ce seuil au *M-CHAT-R Follow-Up*, l'étude de Robins et al. (2014) a montré une sensibilité de 0,85 et une spécificité de 0,99 entre les cas TSA et non TSA. Ainsi, selon l'étude de Robins et al. (2014), effectué chez des enfants de 18 à 24 mois, le *M-CHAT-R* est un outil de dépistage valide et fiable pour la détection précoce des enfants à risque de TSA. De plus, ce questionnaire permet de dépister un TSA, en moyenne, deux ans plus tôt que les méthodes standards, soit à 2 ans plutôt qu'à 4 ans (Robins et al., 2014).

Pour les enfants âgés de 4 à 18 ans, le *Questionnaire de Communication Sociale (SCQ) – vie entière*, un outil de dépistage standardisé des signes associés au TSA, devait être complété (M. Rutter, Bailey, A., & Lord, C., 2003). Ce questionnaire de 40 items permet de repérer les manifestations de TSA à travers trois grands domaines fonctionnels, soit les relations sociales, la communication et les comportements restreints, stéréotypés et répétitifs. Le type de résultat pour ce questionnaire est également un seuil de positivité, mais seulement sur deux niveaux, soit le dépistage est positif soit il est négatif. Lorsque le dépistage était positif (score  $\geq 15/40$ ), l'enfant était référé pour une évaluation diagnostique. Le SCQ a démontré une corrélation significative avec *l'Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R)*, un outil valide et standardisé très utilisé pour le dépistage des TSA (Corsello et al., 2007; Lord, Rutter, & Le Couteur, 1994). Cependant, ce questionnaire est d'une durée de 90 minutes à 3 heures, donc peu pratique lorsque peu de temps est disponible. Par conséquent, le SCQ est un outil valide de plus en plus utilisé pour le dépistage d'un TSA et sa sensibilité et spécificité varient en fonction du seuil de positivité. Berument, Rutter, Lord, Pickles, and Bailey (1999) ont démontré que le seuil de positivité s'avérant le plus efficace était 15. Ainsi, pour ce seuil, l'étude de Chandler et al. (2007) a montré une sensibilité de 0,88 et une spécificité de 0,72

entre les cas TSA et non TSA. Bref, la sensibilité et la spécificité du SCQ se sont révélées satisfaisantes pour les enfants et les adolescents à risque de TSA (Berument et al., 1999; Chandler et al., 2007; Corsello et al., 2007). Cependant, la version française fournie par la compagnie Western Psychological Services (WPS) n'a toujours pas été validée.

Les parents ayant un enfant âgé entre 1 mois et 5 ans et 11,99 mois devaient compléter le *Questionnaire sur les étapes du développement, 3<sup>e</sup> édition (ASQ-3)*, un outil d'évaluation du développement global de l'enfant. Ce questionnaire est l'un des outils de dépistage des troubles du développement les plus cités et recommandés. Il est différent pour chaque tranche d'âge et il évalue plus spécifiquement la communication, la motricité fine, la motricité globale, la résolution de problèmes et le niveau personnel et social de l'enfant. Il était indiqué au parent d'essayer chacune des activités avec leur enfant avant de cocher la case appropriée et si leur enfant n'était pas collaboratif de répondre à un autre moment. Le type de résultat pour ce questionnaire est un seuil de positivité en trois niveaux, l'enfant est donc dans une zone typique, de suivi ou critique. Lorsque l'enfant était dans une zone de suivi, les résultats étaient reconsidérés au suivi de six mois et d'un an. Cependant, si l'enfant était dans une zone critique pour l'un des critères, soit un score inférieur à 2 écarts-types, le dépistage pour un retard de développement était considéré positif. À ce moment, une évaluation pouvait être effectuée par le neurologue afin d'évaluer les difficultés et le besoin que le patient soit référé à un service de réadaptation, tel qu'un ergothérapeute, un physiothérapeute ou un orthophoniste. De nombreuses études ont confirmé que ces questionnaires étaient des outils de dépistage fiables et valides avec une bonne sensibilité et spécificité (Limbos & Joyce, 2011; Squires J, 2001; Squires, Bricker, & Twombly, 2004). De plus, selon ces études la qualité de la prédiction augmente généralement avec l'âge de l'enfant. La version originale anglophone a été traduite en français par un groupe de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine composé de chercheurs spécialisés en petite enfance, et de spécialistes en traduction (Bonin, Robaey, Vandaele, Bastin, & Lacroix, 2000). Cependant, les données psychométriques de cette version française sont incomplètes.

Les parents ayant un enfant âgé entre 6 ans et 18 ans devaient compléter le *Screen for Child Anxiety Related Disorders (SCARED)*, un outil permettant de dépister la présence des

symptômes associés à différents troubles anxieux. La version originale anglophone a été traduite en français par Martin and Gosselin (2012) et ceux-ci ont montré que la version française avait des propriétés adéquates, soit similaires ou supérieures à celles de la version originale anglaise. Les résultats étaient fournis selon un seuil de positivité à deux niveaux (positif ou négatif) selon 6 échelles : trouble panique, anxiété généralisée, anxiété de séparation, anxiété sociale, évitement scolaire et trouble anxieux (score total). Pour évaluer le niveau d'anxiété chez un enfant, la version du SCARED complétée par les parents a été utilisée, puisque le niveau de développement cognitif et émotionnel de l'enfant semble avoir un impact sur la compréhension des items et la qualité de leur réponse (Grills & Ollendick, 2003). De plus, les enfants peuvent avoir tendance à vouloir fournir des réponses socialement acceptables par peur d'être embarrassés, surtout s'ils sont anxieux (Silverman & Ollendick, 2005). Par contre, la version parentale a aussi des lacunes, puisque les parents ont accès qu'aux manifestations de leur enfant et non à leurs pensées. Il a été aussi rapporté que plusieurs autres facteurs pouvaient influencer les résultats au questionnaire, tel qu'une anxiété parentale (De Los Reyes, 2011). Une méta-analyse effectuée en 2011 a montré que les échelles trouble d'anxiété généralisée (TAG), trouble panique, trouble d'anxiété de séparation et symptômes de phobie sociale reliée au DSM-IV avaient des propriétés psychométriques robustes (Hale, Crocetti, Raaijmakers, & Meeus, 2011). Cependant, cette méta-analyse a montré que l'échelle évitement scolaire était moins spécifique et sensible et donc pour notre analyse, cette échelle n'a pas été incluse. Bref, le SCARED est un outil valide pour le dépistage de troubles anxieux chez les enfants et les adolescents (Hale et al., 2011).

Lorsque l'enfant était âgé entre 1 an et demi et 18 ans, le parent complétait la *Liste de Vérification du Comportement (CBCL)*, une grille d'observation qui permet de recueillir des informations sur les problèmes comportementaux, les difficultés émotives et la psychopathologie (T. M. Achenbach & Ruffle, 2000). Ce questionnaire, très utilisé en recherche et contenant 138 items, a été validé dans plusieurs études et a démontré des propriétés psychométriques satisfaisantes autant pour la version anglaise que française (T. Achenbach & Rescorla, 2013; T. M. Achenbach & Ruffle, 2000; A. T. Berg et al., 2017; I. Berg, Fombonne, McGuire, & Verhulst, 1997). Pour notre étude, la version pour les enfants de 1 an et demi à 5 ans et 11,99 mois et la version pour les enfants âgés de 6 à 18 ans ont été



utilisées. Lorsque le parent complétait ce questionnaire, il devait se baser sur le fonctionnement de l'enfant dans les deux derniers mois en utilisant une échelle sur trois points, où 0 = ne s'applique pas, 1 = plus ou moins ou parfois vrai, et 2 = toujours ou souvent vrai. Les résultats étaient en score T et en rang centile sur la base d'une comparaison avec un échantillon normatif. Au-delà d'un certain seuil, soit une difficulté plus grande que chez 98 % des enfants du même âge (98<sup>e</sup> rang centile et plus), on estimait que la difficulté était cliniquement significative. Les scores T ont été calculés pour les problèmes totaux, les problèmes internalisés et les problèmes externalisés et une difficulté cliniquement significative était associée à un score T > 63. Les syndromes anxieté/dépression, retrait/dépression et plaintes somatiques forment ensemble la dimension problèmes internalisés, alors que les syndromes de troubles d'opposition avec provocation (TOP) et comportements perturbateurs, dont agressions et comportements de bris des règles, forment la dimension problèmes externalisés. Le score problèmes totaux, quant à lui, correspond à la dimension internalisée et externalisée en combinaison avec les syndromes troubles de la pensée, problèmes d'attention et problèmes sociaux (T. M. Achenbach & Ruffle, 2000; Austin et al., 2011; A. T. Berg et al., 2017).

Les enfants âgés de 12 à 18 ans devaient compléter la version française de l'échelle de dépression « *Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children – (CES DC)* ». Cet outil évalue l'humeur en demandant à quelle fréquence dans la dernière semaine la personne a ressenti des symptômes ou manifesté des comportements souvent liés à la dépression (Faulstich, Carey, Ruggiero, Enyart, & Gresham, 1986; Weissman, Orvaschel, & Padian, 1980). Ce questionnaire auto-rapporté de 20 items, développé par Weissman et al. (1980), permet d'identifier la symptomatologie dépressive et d'évaluer sa sévérité. Le questionnaire a montré une haute fiabilité et une validité adéquate chez les adolescents de 12 à 18 ans (Faulstich et al., 1986; Fendrich, Weissman, & Warner, 1990). Selon l'étude de Blais, Hess, and Riddle (2002), la version française a également montré des propriétés psychométriques satisfaisantes. De même, le *US Preventive Services Task Force* recommande le dépistage de la dépression chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans, les évidences étant insuffisante pour les enfants âgés de 7 à 11 ans (US Preventive Services Task Force, 2009). Il est également important de mentionner que ce questionnaire a récemment été validé chez les adultes atteints d'épilepsie (J. E. Jones et

al., 2005). Cependant, vu sa haute sensibilité (95 %), plusieurs des patients avec un score significatif n'ont pas réellement de dépression majeure. En fait, le dépistage est positif, et donc suggestif d'une dépression majeure, si le score est  $\geq$  à 16 et plus un score est élevé, plus la dépression est sévère. Le score le plus élevé possible est de 60. Afin de conclure sur la présence d'une dépression, une évaluation clinique est requise lorsqu'un enfant ou un adolescent à un dépistage positif.

**Tableau I. Résumé des différents questionnaires de dépistage des comorbidités.**

Questionnaires	Âge (année)	Nombre d'items	Temps pour remplir (min)	Trouble évalué
M-CHAT-R	1-4	20	3-5	TSA
SCQ	4-18	40	6-10	TSA
ASQ-3	0-6	30	10	Développement global
SCARED	6-18	41	10	Troubles anxieux
CBCL	1,5-18	138	20	Problèmes comportementaux
CES-DC	12-18	20	2-3	Symptômes dépressifs

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

Afin de déterminer si les participants avaient ou pas des comorbidités, les résultats aux questionnaires ainsi que les comorbidités précédemment diagnostiquées étaient considérés. Les comorbidités suivantes étaient prises en compte pour l'analyse globale : TDA(H), TSA, anxiété, dépression, retard du développement, problème du comportement, retard moteur et retard de langage. Pour l'analyse des comorbidités spécifiques à l'épilepsie, le dépistage des troubles moteurs fins, des aptitudes individuelles et sociales, de la capacité de résolution de problèmes et des problèmes du comportement n'a pas été inclus. Dans le cas où le dépistage au questionnaire était négatif, mais que la comorbidité était diagnostiquée par un médecin ou un neuropsychologue, le diagnostic était priorisé sur les résultats aux questionnaires. En présence d'une condition neuro-développementale comorbide, le neurologue déterminait si le patient devait être référé à un spécialiste.

Malgré que les questionnaires de dépistage utilisés dans notre étude aient été validés à plusieurs reprises, ceux-ci n'ont pas été validés dans la population pédiatrique avec une première crise épileptique. De plus, certains proposent qu'il soit préférable d'évaluer l'enfant directement. En effet, les comportements, les émotions et les réactions de l'enfant sont rapportés de manière subjective par les parents et ne représentent pas nécessairement la réalité. Conséquemment, une évaluation neuropsychologique a été intégrée au projet de recherche afin de valider les différents questionnaires utilisés dans notre population.

### **2.3. Évaluation neuropsychologique**

Une évaluation neuropsychologique complémentaire aux questionnaires et à l'évaluation neurologique faite lors de la première visite a permis de vérifier la validité intrinsèque, soit la sensibilité et la spécificité des questionnaires. Compte tenu de la durée relativement longue de la rencontre, cette visite était optionnelle. Ainsi, dix participants ont été évalués par un neuropsychologue. Lors de cette évaluation, des tâches cognitives et des questionnaires affectifs et comportementaux étaient administrés à l'enfant. Un parent remplissait également un questionnaire parental sur le comportement de son enfant (le Connors). Tous les tâches et questionnaires administrés étaient des épreuves normées et validées. Lors de l'évaluation neuropsychologique, l'évaluateur était généralement seul avec l'enfant afin de capter toute son attention et d'obtenir son potentiel cognitif optimal. Les épreuves ont permis de mesurer les habiletés cognitives générales, les capacités attentionnelles, exécutives et mnésiques ainsi que certaines habiletés académiques.

L'évaluation était composée des tâches suivantes :

- *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Second Edition*, version pour les francophones (WASI-II)
- Test d'évaluation de l'attention chez l'enfant, version pour les francophones (TEA-ch)
- *Continuous Performance Test, Third Edition* (CPT-3)
- Empan de chiffres de la *Children Memory Scale* (CMS)
- Stroop et Fluence verbale de la D-KEFs
- Figure complexe de Rey

- *California Verbal Learning Test for Children*, version pour les francophones (CVLT-c)
- Alouette-R
- Conscience phonologique de la NEPSY- II
- Questionnaire Beck Youth
- Questionnaire Conners (version pour les parents)

## **2.4. Visites de suivi**

Après la visite initiale, deux visites de suivi, à six et à douze mois, étaient effectuées. Avant chacune de ces visites, les parents devaient à nouveau remplir les questionnaires pour évaluer les progrès du développement de l'enfant et l'évolution des comorbidités. À la visite de suivi, la famille rencontrait le neurologue pour qu'il évalue la progression de l'enfant.

## **3. Participants**

Les 104 individus éligibles à l'étude étaient âgés entre 1 mois et 18 ans au moment de leur évaluation. Leur participation au projet était volontaire et un consentement écrit éclairé était obtenu de tous les participants ou de leur tuteur. Des efforts ont été faits afin de recruter les participants dans les 18 semaines suivant leur premier épisode paroxystique.

### **3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion et groupes de participants**

Les patients de l'étude ont été référés au département de neurologie du CHUSJ pour un premier évènement paroxystique par des urgentistes, des pédiatres et des médecins de famille. Ces patients ont été évalués lors de la visite initiale avec un EEG, une évaluation neurologique et à l'aide de questionnaires validés du développement de l'enfant selon l'âge respectif. Les patients avaient une visite de suivi, incluant une évaluation neurologique et les questionnaires à remplir, à 6 mois et à 1 an suivant la première visite.

Ainsi, pour être éligible à l'étude le patient devait être âgé entre 0 et 17 ans et 364 jours au moment de l'inclusion à l'étude, il devait être référé au service de neurologie après un premier évènement de nature indéterminée, ne pas avoir été hospitalisé après ce premier épisode, n'avoir aucun diagnostic antérieur d'épilepsie ni d'encéphalopathie statique ou progressive et n'avoir aucune exposition antérieure à une médication antiépileptique. De plus, le patient était exclu si l'étiologie de la première crise était structurelle-métabolique, s'il s'agissait d'une crise d'absence généralisée ou s'il était dans l'impossibilité de remplir l'ensemble des questionnaires en ligne.

Les participants décrits comme les « cas » sont les enfants dont le premier évènement paroxystique a été défini comme épileptique par le neurologue. Les « témoins » sont les participants dont le premier évènement a été caractérisé d'étiologie non-épileptique.

Afin d'éviter de potentielles sources de biais, les comorbidités ont été dépistées de la même manière pour les trois groupes à l'étude. Cependant, ceux-ci variaient forcément selon l'âge des participants. De plus, les cas et les témoins étaient sélectionnés de la même manière, leur suivi était le même et afin de réduire le biais d'interviewer l'interrogatoire par le neurologue ne différait pas entre les cas et les témoins.

### **3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion et groupe de sujets sains**

Les 25 sujets sains ont été recrutés soit à l'aide d'une affiche de recrutement exposée et distribuée au CHUSJ, soit via un appel téléphonique. Pour être éligible à l'étude le participant devait être âgé entre 0 et 17 ans et 364 jours au moment de l'inclusion à l'étude et ne présenter aucun trouble neurologique ni psychiatrique connu et aucune maladie chronique. Il devait fréquenter une école régulière. Contrairement aux patients, le protocole pour les sujets sains n'incluait pas d'EEG et d'évaluation neurologique. Ainsi, les parents devaient uniquement remplir les questionnaires neuro-développementaux et fournir les informations médicales

supplémentaires via un appel téléphonique ou un entretien en personne. Pour ce groupe contrôle sain, aucune visite de suivi n'était effectuée.

#### **4. Analyses statistiques**

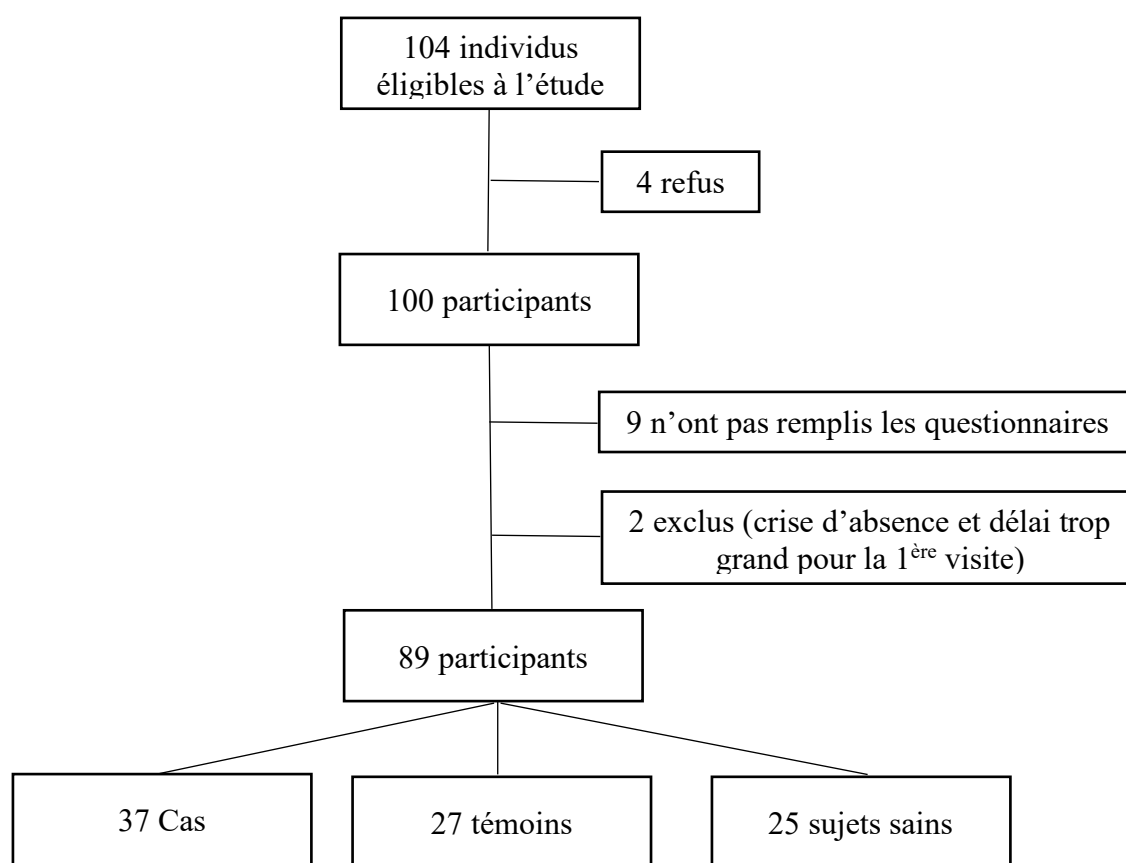
Les analyses statistiques des différentes variables ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS Statistics pour Mac, version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Des analyses de la variance (ANOVA) à un facteur ont été utilisées pour comparer les variables continues entre les différents groupes à l'étude. Toutes les variables continues ont été testées pour leur distribution normale avec le test de Shapiro-Wilk; leurs moyennes et écarts-types ont été rapportés. Les variables non-distribuées selon la loi normale ont été analysées avec le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis; leurs médianes et écarts inter-quantiles ont été rapportés le cas échéant. Dans le cas d'une différence significative, le test non-paramétrique de Mann-Whitney Wilcoxon 2x2 était utilisé, mais puisque notre étude est exploratoire, la correction de Bonferroni n'était pas requise (Bender & Lange, 2001). Enfin, des tests de chi-carré ont été utilisés pour analyser les variables catégoriques. Si une différence significative était détectée, une partition de Siegel et Castellan du chi-carré était effectuée pour identifier la différence significative était entre quels groupes. Dans le cas où plus de 20% de l'effectif théorique était inférieur à 5, le test exact de Fisher était utilisé. Des valeurs-p < 0,05 ont été fixées pour indiquer une différence significative.

Le risque relatif de récurrence selon les différentes variables et l'intervalle de confiance à 95% ont été calculés. Des tests de chi-carré 2 x 2 ont aussi été utilisés pour évaluer l'influence des différentes variables sur la récurrence. Le modèle de risque cox-proportionnel a été ajusté aux données pour estimer le *hazard ratio* et l'intervalle de confiance à 95%. Le risque de récurrence était évalué avec une analyse temps à événement. Afin d'estimer la fonction de survie, soit le délai de récurrence moyen, l'estimateur de Kaplan-Meier a été utilisé. En effet, cette méthode offre une façon de calculer la courbe de survie en présence de censure.

# Résultats

## 1. Participants

Des 104 sujets éligibles à l'étude, 100 ont accepté de participer. De ces 100 participants, un a été exclu parce qu'il avait subi une crise d'absence généralisée, un a été exclu car il a été vu dans un délai plus grand que 18 semaines et neuf ont été exclus pour ne pas avoir rempli les questionnaires. Un total de 89 enfants et adolescents (49 garçons, 40 filles) ont été évalués dans la période entre juin 2016 et mars 2018. De ceux-ci, 37 (41,6%) étaient des patients diagnostiqués avec une première crise épileptique, 27 (30,3%) étaient des patients avec un premier évènement paroxystique non épileptique et 25 (28,1%) étaient des sujets sains.



**Figure 1. Schéma du recrutement des participants.**

Au total, 104 sujets étaient éligibles à l'étude et seulement quatre ont refusé de participer. Des 100 participants ayant accepté de participer, 11 ont été exclus. Ainsi, un total de 89 participants a été inclus dans notre étude, soit 37 cas, 27 témoins et 25 sujets sains.

## 2. Données sociodémographiques

Les données sociodémographiques de ces 89 participants sont présentées dans le *Tableau II*. L'âge moyen au moment du recrutement était de 7,4 ans (+/- 4,7) allant d'un mois à 17 ans. Les enfants des trois groupes n'étaient pas différents au niveau de l'âge ( $F(2, 86) = 0,04; p = 0,96$ ), du niveau d'éducation des parents ( $F(2, 83) = 0,54; p = 0,59$ ), du genre ( $\chi^2(2) = 0,496; p = 0,78$ ) et de l'ethnicité ( $\chi^2(2) = 3,38, p = 0,19$ ). Pour le groupe cas, l'âge moyen d'apparition de la première crise épileptique était avant huit ans et les garçons représentaient environ deux tiers du groupe. Enfin, les résultats nous démontrent une association significative entre les groupes et les antécédents familiaux d'épilepsie ( $\chi^2(2) = 9,184; p = 0,01$ ). Une partition des résultats selon Siegel et Castellan nous indique une différence entre le groupe de sujets sains et les deux autres groupes, les sujets sains ayant significativement moins d'histoire familiale d'épilepsie ( $p < 0,05$ ). Ainsi, les patients ayant été référés en neurologie après un premier épisode paroxystique, qu'il soit épileptique ou non, avaient plus souvent des antécédents familiaux d'épilepsie comparativement à des sujets sains.

**Tableau II. Données sociodémographiques et antécédents familiaux d'épilepsie des 89 participants et comparaison de ces données entre les trois groupes**

	Total (n = 89)	Cas (n = 37)	Témoins (n = 27)	Sujets sains (n = 25)	Valeur-p (ddl)
Âge moyen au diagnostic, année (écart-type)	7,4 (4,7)	7,4 (3,9)	7,3 (5,3)	7,6 (5,3)	0,96
Niveau d'éducation, année (écart-type)	14,5 (1,9)	14,2 (1,9)	14,8 (1,9)	14,6 (2,0)	0,59
Genre masculin, n (%)	49 (55,1)	22 (59,5)	14 (51,9)	13 (52,0)	0,78 (2)
Origine ethnique, n (%)					
▪ Caucasienne	67 (75,3)	25 (67,6)	20 (74,1)	22 (88,0)	0,19 (2)
▪ Non-caucasienne	22 (24,7)	12 (32,4)	7 (25,9)	3 (12,0)	
Antécédents familiaux d'épilepsie, n (%)	24 (27,0)	13 (35,1)	10 (37,0)	1 (4)	0,010* (2)

\* : Différence significative, soit une valeur  $p < 0,05$ .



Le *tableau III* met en évidence les caractéristiques des patients avec un premier épisode d'origine épileptique. Parmi les 37 enfants et adolescents avec une première crise épileptique, 28 (75,7%) avaient eu une crise d'origine focale, 7 (18,9 %) une crise d'origine généralisée et 2 (5,4 %) dont l'origine de la crise n'avait pas été déterminée. De ces 37 patients, 17 (45,9 %) avaient une activité épileptiforme à l'EEG et 10 (27,0 %) ont eu une récurrence de crise. Parmi les 10 récurrences, six (60 %) avaient un EEG épileptiforme. La durée moyenne du suivi des patients cas pour notre étude préliminaire était d'environ 26 semaines, soit six mois et demi.

**Tableau III. Caractéristiques des patients avec un premier épisode d'origine épileptique**

	Cas (n = 37)
Type de convulsion, n (%)	
Focale	28 (75,7)
Généralisée	7 (18,9)
Incertain	2 (5,4)
Activité épileptiforme à l'EEG, n (%)	17 (45,9)
Récurrence de crise épileptique, n (%)	10 (27,0)
Durée moyenne du suivi (semaine), moyenne (écart-type)	26,2 (17,1)

### 3. Caractérisation des comorbidités

La caractérisation de l'ensemble des comorbidités des participants à l'étude est présentée dans le *Tableau IV*. Environ la moitié (52,8 %) des participants présentaient des comorbidités. Les trois groupes ne présentaient pas de différence significative concernant la proportion de comorbidités totales par groupe ( $\chi^2 (2) = 1,31; p = 0,52$ ). Concernant la moyenne du nombre de comorbidités par participant, les groupes cas et témoins avaient une moyenne deux fois plus élevée que les sujets sains. Cependant, cette différence n'était pas significative ( $\chi^2 (2) = 4,54, p = 0,10$ ).

**Tableau IV. Caractérisation de l'ensemble des comorbidités des participants à l'étude**

	Total (n = 89)	Cas (n = 37)	Témoins (n = 27)	Sujets sains (n = 25)	Valeur-p (ddl)
Présence de comorbidités					0,52 (2)
▪ Oui, n (%)	48 (53,9)	22 (59,5)	17 (63,0)	12 (48,0)	
▪ Non, n (%)	41 (46,1)	15 (40,5)	10 (37,0)	13 (52,0)	
Moyenne de comorbidités par patient (écart-type)	1,3 (1,6)	1,5 (1,8)	1,5 (1,7)	0,64 (0,86)	0,10 (2)

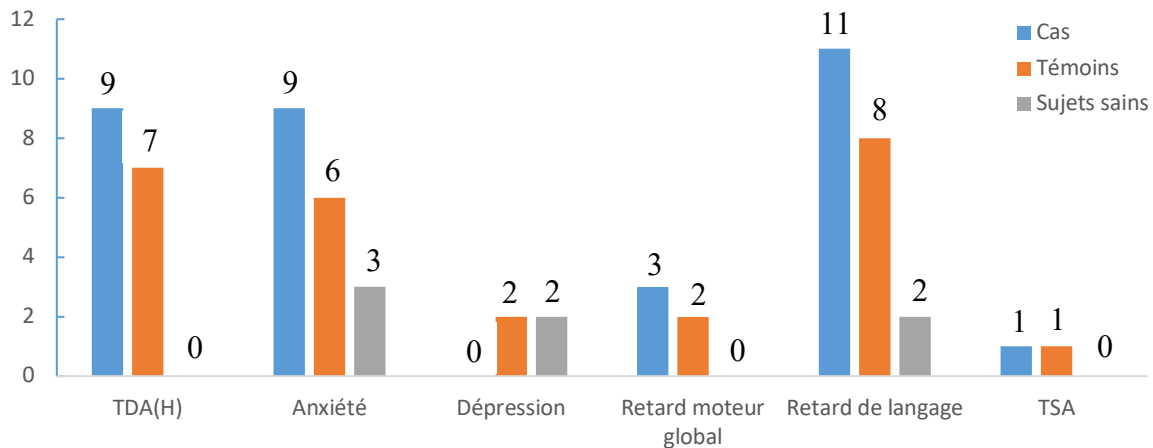
Tel que mentionné plus tôt, toutes les comorbidités dépistées aux questionnaires et diagnostiquées, soit le TDA(H), le TSA, l'anxiété, la dépression, les retards du développement, les problèmes du comportement, les retards moteurs et les retards de langage sont considérées dans l'analyse précédente. Cependant, seulement certaines comorbidités ont une importance réelle pour les cliniciens lorsqu'il vient le temps d'évaluer les patients avec une première crise épileptique. Celles-ci incluent le TDA(H), l'anxiété, la dépression, le TSA, le retard moteur global et le retard de langage. Ainsi, la caractérisation des comorbidités plus spécifique à l'épilepsie est présentée dans le *tableau V*. Les résultats nous démontrent une association significative entre les groupes et la présence de comorbidités ( $\chi^2 (2) = 6,43; p = 0,040$ ). Une partition des résultats selon Siegel et Castellan nous indique une différence entre le groupe de sujets sains et les deux autres groupes, le groupe sain ayant significativement moins de comorbidités. Ainsi, les patients référés en neurologie après un premier épisode paroxystique ont plus souvent des comorbidités comparativement à des sujets sains. Les résultats nous démontrent également une association significative entre les groupes et le nombre de comorbidités par participants ( $\chi^2 (2) = 8,68; p = 0,013$ ). Les tests post-hoc de Wilcoxon-Mann Whitney (2x2) ont montré que le groupe cas ( $0,92 \pm 0,17; p = 0,009$ ) et le groupe témoins ( $0,96 \pm 0,20; p = 0,008$ ) avaient un nombre de comorbidités significativement plus élevé que les sujets sains ( $0,28 \pm 0,09$ ).

**Tableau V. Caractérisation des comorbidités spécifique à l'épilepsie**

	Total (n = 89)	Cas (n = 37)	Témoins (n = 27)	Sujets sains (n = 25)	Valeur-p (ddl)
Présence de comorbidités					0,040* (2)
▪ Oui, n (%)	44 (49,4)	21 (56,8)	16 (59,3)	7 (28,0)	
▪ Non, n (%)	45 (50,6)	16 (43,2)	11 (40,7)	18 (72,0)	
Moyenne de comorbidités par patient (écart-type)	0,92 (0,17)	0,92 (0,17)	0,96 (0,20)	0,28 (0,09)	0,013* (2)

\* : Différence significative, soit une valeur  $p < 0,05$ .

La figure 3 illustre la fréquence des différentes comorbidités présentes parmi les 47 participants à l'étude présentant des comorbidités. Celles-ci sont également détaillées dans le *tableau VI*. Les données pour la dépression, les retards moteurs globaux et les TSA n'ont pas été analysées statistiquement. En effet, seulement 4 des 89 participants (4,5 %) étaient à risque de dépression majeure, 5 des 89 (5,6 %) étaient à risque de retard moteur global et seulement 2 des 89 (2,3 %) avaient un TSA. Ce nombre était insuffisant pour obtenir une puissance statistique satisfaisante. La comorbidité dominante pour le groupe cas et témoins était le retard de langage et cette comorbidité était plus de trois fois plus élevée que chez les sujets sains, sans toutefois être significatif ( $\chi^2 (2) = 4,69; p = 0,096$ ). Chez les sujets sains, la comorbidité dominante était l'anxiété, mais cette comorbidité était tout de même présente à un taux plus faible que les deux autres groupes. Pour l'ensemble des comorbidités étudiées, les cas et les témoins avaient un taux très similaire.



**Figure 2. Représentation graphique de la fréquence des différentes comorbidités en fonction des groupes.**

TDA(H) : Trouble du déficit de l'attention (avec ou sans hyperactivité); TSA : Trouble du spectre de l'autisme.

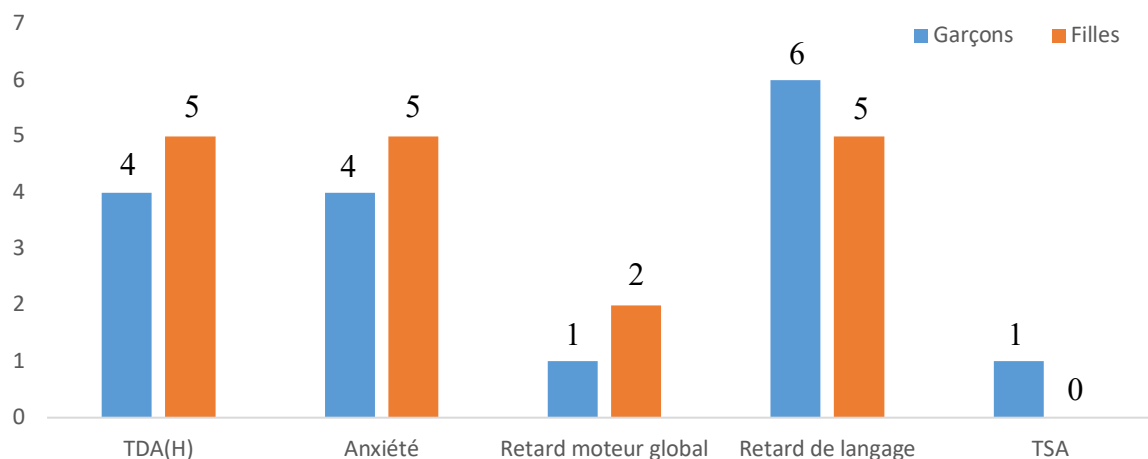
**Tableau VI. Fréquence des comorbidités en fonction des trois groupes à l'étude**

	Total (n = 89)	Cas (n = 37)	Témoins (n = 27)	Sujets sains (n = 25)	Valeur-p	$\chi^2$ (ddl)
TDA(H), n (%)	16 (18,0)	9 (24,3)	7 (24,1)	x	0,88	0,02 (1)
Anxiété, n (%)	18 (20,2)	9 (24,3)	6 (22,2)	3 (12,0)	0,47	1,20 (2)
Dépression, n (%)	4 (4,5)	0	2 (7,4)	2 (8,0)	-	-
Retard moteur global, n (%)	5 (5,6)	3 (8,1)	2 (7,4)	0	-	-
Retard de langage, n (%)	21 (23,6)	11 (29,7)	8 (29,6)	2 (8,0)	0,096	4,69 (2)
TSA, n (%)	2 (2,2)	1 (2,7)	1 (3,7)	0	-	-

x : La présence d'un TDAH diagnostiqué chez les sujets sains était un critère d'exclusion (ne présenter aucun trouble neurologique ni psychiatrique connu).

- : nombre insuffisant pour effectuer des analyses statistiques.

La figure 4 et le tableau VII illustrent les différentes comorbidités en fonction du sexe chez les patients avec une première crise d'origine épileptique (22 garçons, 15 filles). La comorbidité dominante chez les garçons était le retard de langage, alors que le TDAH, l'anxiété et les retards de langage avaient le même taux (33,3 %) chez les filles. Aucune différence significative n'a été détectée entre les garçons et les filles du groupe cas pour les différentes comorbidités.



**Figure 3. Représentation graphique de la fréquence des différentes comorbidités en fonction du sexe pour le groupe cas.**

TDA(H) : Trouble du déficit de l'attention (avec ou sans hyperactivité); TSA : Trouble du spectre de l'autisme.

**Tableau VII. Fréquence des différentes comorbidités chez les patients avec une première crise épileptique en fonction du sexe**

	Total (n = 37)	Garçons (n = 22)	Filles (n = 15)	Valeur-p	$\chi^2$ (ddl)
TDA(H), n (%)	9 (24,3)	4 (18,2)	5 (33,3)	0,438	1,11 (1)
Anxiété, n (%)	9 (24,3)	4 (18,2)	5 (33,3)	0,438	1,11 (1)
Dépression, n (%)	0	0	0	-	-
Retard moteur global, n (%)	3 (8,1)	1 (4,5)	2 (13,3)	-	-
Retard de langage, n (%)	11 (29,7)	6 (27,3)	5 (33,3)	0,728	0,15 (1)
TSA, n (%)	1 (2,7)	1 (4,5)	0	-	-

- : nombre insuffisant pour effectuer des analyses statistiques.

Le *tableau VIII* présente la proportion de comorbidités en fonction du type de crise, soit focale ou généralisée. Nos données ne montrent aucune différence significative entre les deux types de crise ( $\chi^2(1) = 2,92; p = 0,11$ ).

**Tableau VIII. La présence de comorbidités en fonction du type de crise épileptique.**

	Crise focale (n = 28)	Crise généralisée (n = 7)	Valeur-p (ddl)
Présence de comorbidités			0,11 (1)
▪ Oui, n (%)	18 (64,3)	2 (28,6)	
▪ Non, n (%)	10 (35,7)	5 (71,4)	

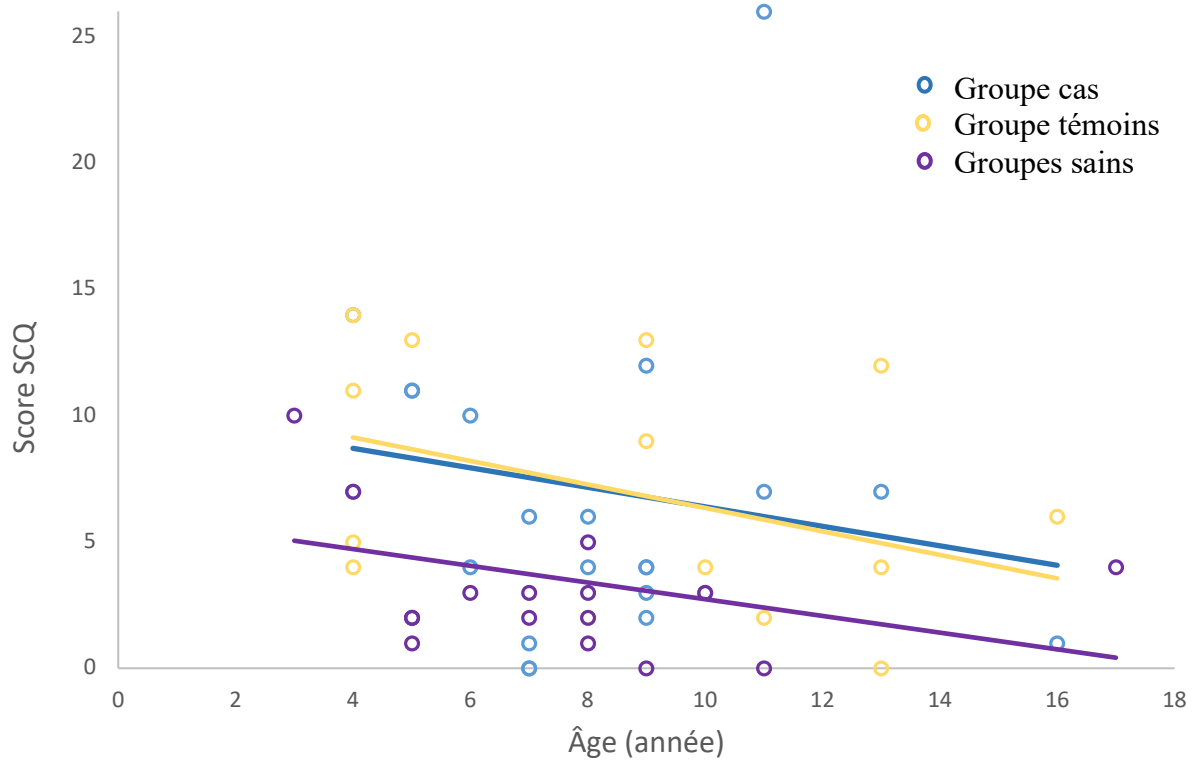
#### 4. Questionnaires de dépistage

Concernant les différents questionnaires de dépistage présenté dans le *tableau IX*, les parents de 15 participants ont rempli le M-CHAT et celui-ci n'a dépisté aucun enfant à risque de TSA. Le SCQ a été rempli par 54 participants et seulement 2 participants (3,7 %) ont eu un dépistage positif. Des 32 participants ayant rempli l'ASQ-3, 12 (37,5 %) ont eu un dépistage positif de retard de développement, soit un score < 2 écarts-types dans au moins un domaine de l'ASQ. Pour le CBCL, 16 participants (20,0 %) sur 80 ont eu un dépistage positif. Le SCARED, quant à lui, a dépisté 15 participants (26,8%) sur 56 à risque d'anxiété. Finalement, des 24 participants ayant rempli le CES-DC, 4 (16,7 %) ont eu un dépistage positif et ont donc été référés pour l'évaluation d'une dépression majeure. Ainsi, les questionnaires ont révélé la présence de problèmes requérant une évaluation supplémentaire chez 41 (46,1 %) participants sur 89 ayant rempli les questionnaires.

**Tableau IX. Nombre de participants ayant un dépistage positif dans les différents questionnaires**

	M-CHAT-R (n = 15)	SCQ (n = 54)	ASQ-3 (n = 32)	CBCL (n = 80)	SCARED (n = 56)	CES-DC (n = 24)
Dépistage positif, n (%)	0	2 (3,7)	12 (37,5)	16 (20,0)	15 (26,8)	4 (16,7)

Une analyse de la moyenne des scores aux différents questionnaires en fonction du groupe a été faite. Les résultats du test de Kruskal-Wallis nous démontrent une association significative entre les groupes et le score au SCQ ( $\chi^2(2) = 8,69; p = 0,013$ ). Les tests post-hoc de Wilcoxon-Mann Whitney ont montré que le groupe cas ( $6,3 \pm 5,9, p = 0,036$ ) et le groupe témoin ( $7,0 \pm 4,6, p = 0,004$ ) avaient un score significativement plus élevé que les sujets sains ( $3,0 \pm 2,6$ ), ceci est bien illustré dans la figure 5. Aucune différence significative n'a été détectée entre les trois groupes pour les autres questionnaires, soit le M-CHAT ( $\chi^2(2) = 4,72; p = 0,09$ ), l'ASQ-3, le CBCL, le SCARED et le CES-DC ( $F(2, 21) = 2,26; p = 0,129$ ). L'ASQ-3, le CBCL et le SCARED ont plusieurs sous-échelles et celles-ci ont été analysées individuellement.



**Figure 4.** Score moyen obtenu au *Questionnaire de Communication Sociale* (SCQ) en fonction de l'âge et du groupe.

Nuage de points et courbe de tendance du score en fonction de l'âge au moment du recrutement de chacun des participants.

La moyenne des scores pour chacun des critères de l'ASQ-3 est présentée dans le *tableau X*. Les témoins ont eu un score moyen plus élevé que les cas et sujets sains au niveau de la communication, sans toutefois être significatif ( $p = 0,151$ ). Pour les quatre autres critères, les trois groupes ne sont pas différents quant à leur score moyen.

**Tableau X. Rendement de dépistage des retards de développement à l'ASQ-3**

	Patients cas (n = 12)	Patients témoins (n = 11)	Sujets sains (n = 9)	Valeur-p
<b>Communication</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	48,3 (10,9)	37,7 (24,8)	52,8 (13,0)	0,151
▪ n à risque (%)	1 (8,3)	4 (36,4)	0	
<b>Moteur grossier</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	47,1 (11,8)	49,1 (15,0)	51,7 (8,3)	0,699
▪ n à risque (%)	1 (8,3)	2 (18,2)	0	
<b>Résolution de problèmes</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	48,3 (13,2)	47,7 (13,5)	48,9 (12,7)	0,981
▪ n à risque (%)	1 (8,3)	1 (9,1)	1 (11,1)	
<b>Personnel-social</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	50,8 (9,3)	47,7 (12,1)	50,0 (10,0)	0,771
▪ n à risque (%)	0	0	0	
<b>Moteur fin</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	40,8 (16,9)	45,9 (16,6)	35,0 (20,8)	0,412
▪ n à risque (%)	3 (25,0)	1 (9,1)	3 (33,3)	
<b>Retard de développement total</b>				
▪ n à risque (%)	5 (41,7)	4 (36,4)	3 (33,3)	-

- : nombre insuffisant pour effectuer des analyses statistiques.



La moyenne du score obtenu dans les échelles problèmes totaux, problèmes extériorisés et problèmes intériorisé du CBCL en fonction des groupes cas, témoins et sains est présentée dans le *tableau XI*. Au niveau de ces trois échelles, les participants des trois groupes n'ont pas obtenu des scores significativement différents.

**Tableau XI. Rendement de dépistage des problèmes comportementaux au CBCL.**

	Patients cas (n = 36)	Patients témoins (n = 22)	Sujets sains (n = 22)	Valeur-p
<b>Problèmes totaux</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	51,0 (11,9)	54,5 (12,3)	47,0 (12,1)	0,127
▪ n à risque (%)	5 (13,9)	1 (4,5)	2 (9,1)	0,509
<b>Problèmes extériorisés</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	48,7 (11,8)	49,9 (10,9)	48,6 (11,2)	0,919
▪ n à risque (%)	5 (13,9)	3 (13,6)	2 (9,1)	0,851
<b>Problèmes intériorisés</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	51,1 (13,0)	55,3 (10,8)	48,5 (10,7)	0,155
▪ n à risque (%)	7 (19,4)	4 (18,2)	2 (9,1)	0,560

La moyenne du score obtenu dans les échelles trouble panique, anxiété généralisée, anxiété de séparation, anxiété sociale et anxiété totale du SCARED en fonction des groupes cas, témoins et sains est présentée dans le *tableau XII*. La moyenne du score au trouble panique était trois fois plus élevée chez les cas et témoins comparativement aux sujets sains, cependant cette différence n'est pas significative ( $p = 0,227$ ). Il n'y a pas de différence entre les groupes pour les quatre autres échelles.

**Tableau XII. Rendement de dépistage de l'anxiété au SCARED**

	Patients cas (n = 25)	Patients témoins (n = 15)	Sujets sains (n = 16)	Valeur- p
<b>Trouble panique</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	1,72 (2,73)	2,0 (2,8)	0,63 (0,81)	0,227
▪ n à risque (%)	2 (16,7)	2 (18,2)	0	
<b>Anxiété généralisée</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	3,6 (3,9)	4,20 (3,61)	3,13 (3,03)	0,709
▪ n à risque (%)	4 (33,3)	2 (18,2)	1 (11,1)	
<b>Anxiété de séparation</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	3,44 (3,57)	2,93 (2,94)	2,00 (2,25)	0,351
▪ n à risque (%)	5 (41,7)	4 (36,4)	2 (22,2)	
<b>Anxiété sociale</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	3,12 (2,57)	3,60 (2,82)	2,00 (2,42)	0,771
▪ n à risque (%)	2 (16,7)	2 (18,2)	1 (11,1)	
<b>Anxiété totale</b>				
▪ Moyenne (écart-type)	12,60 (10,68)	14,40 (10,66)	7,56 (6,24)	0,124
▪ n à risque (%)	3 (25,0)	2 (18,2)	1 (11,1)	

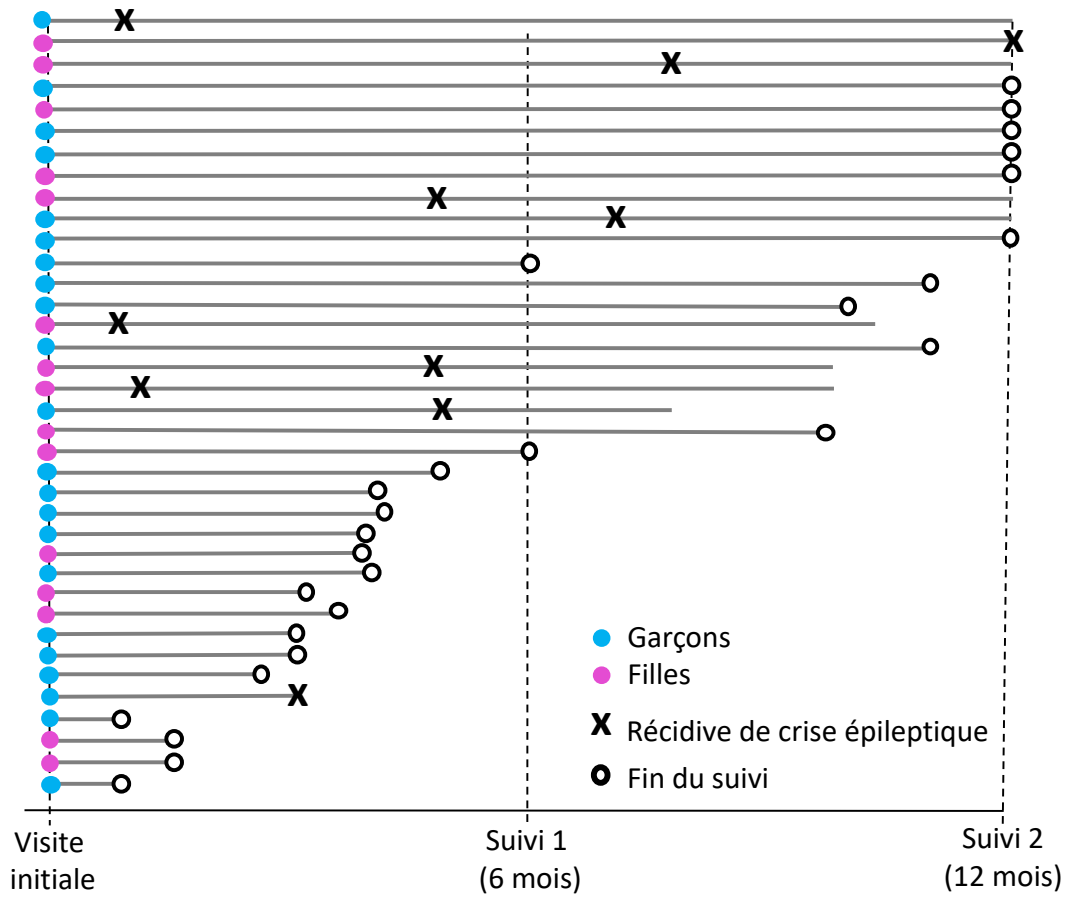
Comme le *tableau XIII* l'indique, les évaluations neuropsychologiques effectuées chez un sous-groupe de participants (n = 10), correspondent de manière constante avec les questionnaires sauf pour une patiente où l'anxiété s'est révélée négative aux questionnaires et positive à l'évaluation neuropsychologique (sensibilité : 83 %, IC 95%[0,44, 0,97], spécificité : 100 %, IC 95%[0,87, 1]). Pour les dix patients, 32 troubles, dont l'anxiété, les TSA, la dépression et les problèmes du comportement, ont été évalués autant aux questionnaires qu'à l'évaluation neuropsychologique. Donc pour chacun des patients, plusieurs troubles étaient évalués.

**Tableau XIII. Répartition des participants en fonction des résultats aux questionnaires et à l'évaluation neuropsychologie**

	Évaluation neuropsychologique positive	Évaluation neuropsychologique négative	Total
Questionnaires positifs	5	0	5
Questionnaires négatifs	1	26	27
Total	6	26	32

## 5. Caractérisation du risque de récurrence

Des 37 patients ayant eu une première crise d'origine épileptique, 10 (27,0%) ont eu une récurrence de crise et ont été diagnostiqués avec de l'épilepsie. Pour l'ensemble de ces patients, sauf un, un traitement antiépileptique a été débuté à la suite de la récurrence. Pour le patient n'ayant pas débuté de traitement antiépileptique après la récurrence, ce sont les parents qui ont pris la décision de ne pas traiter. La figure 6 illustre bien à quel moment les patients ont eu une récurrence et à quel moment le suivi s'est arrêté pour l'analyse des résultats. Des 10 patients ayant eu une récurrence, 7 (70 %) l'ont eu avant le suivi à 6 mois. Les patients qui n'ont pas eu de récurrence pendant l'étude ou qui n'ont pas terminé le suivi d'un an (73 %) sont censurés pour l'analyse et les patients ayant eu une récurrence sont non-censurés. Une censure est requise lorsqu'un patient disparaît de l'étude avant qu'une récurrence est eue lieu. Le suivi d'un an a été complété par 11 (29,7 %) patients, le suivi de 6 mois par 10 (27,0 %) patients et le suivi initial par 16 (43,2 %) patients. Le taux de récurrence uniquement pour les patients ayant terminés le suivi d'un an est de 45,5 %. Concernant la présence de comorbidités spécifique à l'épilepsie ( $\chi^2 (1) = 0,67; p = 0,42$ ), l'EEG épileptiforme ( $\chi^2 (1) = 1,07; p = 0,31$ ) et une crise d'origine focale ( $\chi^2 (1) = 1,10; p = 0,29$ ), nos résultats sont non concluants quant à leur influence sur le risque de récurrence après une première crise. Ceci est mis en évidence dans le *tableau XIV*.



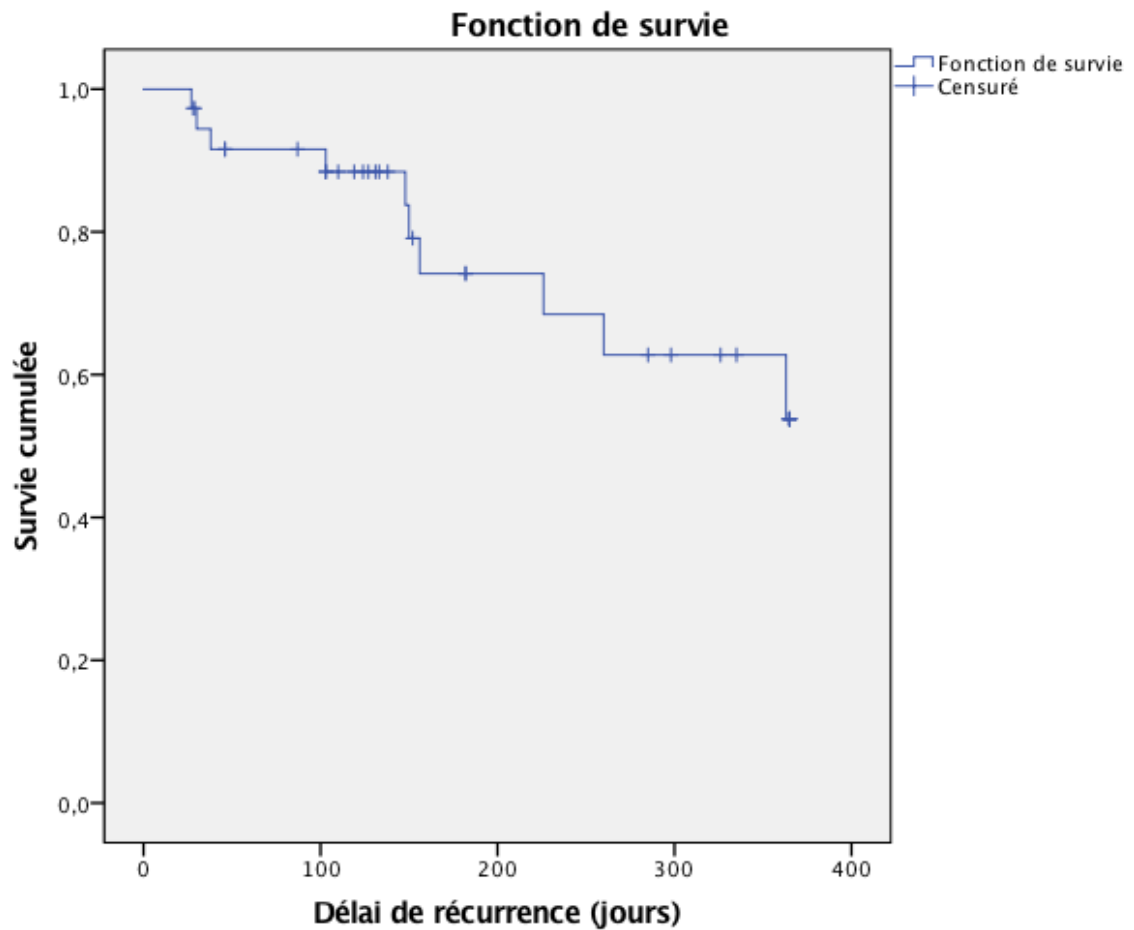
**Figure 5. Représentation du suivi et des récurrences des 37 patients ayant subi une première crise épileptique.**

Le X indique que le sujet a eu une récurrence à ce moment-là. Le O indique que le sujet n'a pas eu de récurrence durant le suivi ou qu'on a cessé le suivi à ce moment (le sujet est censuré). Parmi les 37 patients, il y a 22 garçons et 15 filles.

**Tableau XIV. Facteurs pouvant influencer le risque de récurrence après une 1<sup>ère</sup> crise épileptique**

	Total (n = 37)	Récidive (n = 10)	Pas de récurrence (n = 27)	Hazard ratio [IC 95 %]	Valeur-p (ddl)
<b>Comorbidités</b>					
▪ Oui, n (%)	21 (56,8)	6 (60,0)	15 (55,6)	1,80 [0,43, 7,56]	0,42 (1)
▪ Non, n (%)	16 (43,2)	4 (40,0)	12 (44,4)		
<b>EEG</b>					
▪ Épileptiforme, n (%)	17 (45,9)	6 (60,0)	11 (40,7)	0,47 [0,11, 2,02]	0,31 (1)
▪ Normal, n (%)	20 (54,1)	4 (40,0)	16 (59,3)		
<b>Type de crise</b>					
▪ Focale, n (%)	28 (75,7)	8 (80,0)	20 (74,1)	2,19 [0,51, 9,39]	0,29 (1)
▪ Généralisée, n (%)	7 (18,9)	2 (20,0)	5 (25,9)		

La figure 7 est une représentation graphique de Kaplan-Meier de la courbe de survie, soit du délai de récurrence pour le groupe cas. La moyenne de jours sans récurrence pour les 37 patients ayant eu une première crise épileptique est de 284 jours +/- 23 jours. L'estimation de Kaplan-Meier du risque de récurrence était de 12 % à 1 mois, 22 % à 3 mois, 66 % à 6 mois, 74 % à 9 mois et 85 % à 12 mois. Cependant, il est important de noter que cette estimation tient compte des censures et ne représente pas le risque réel de récurrence.

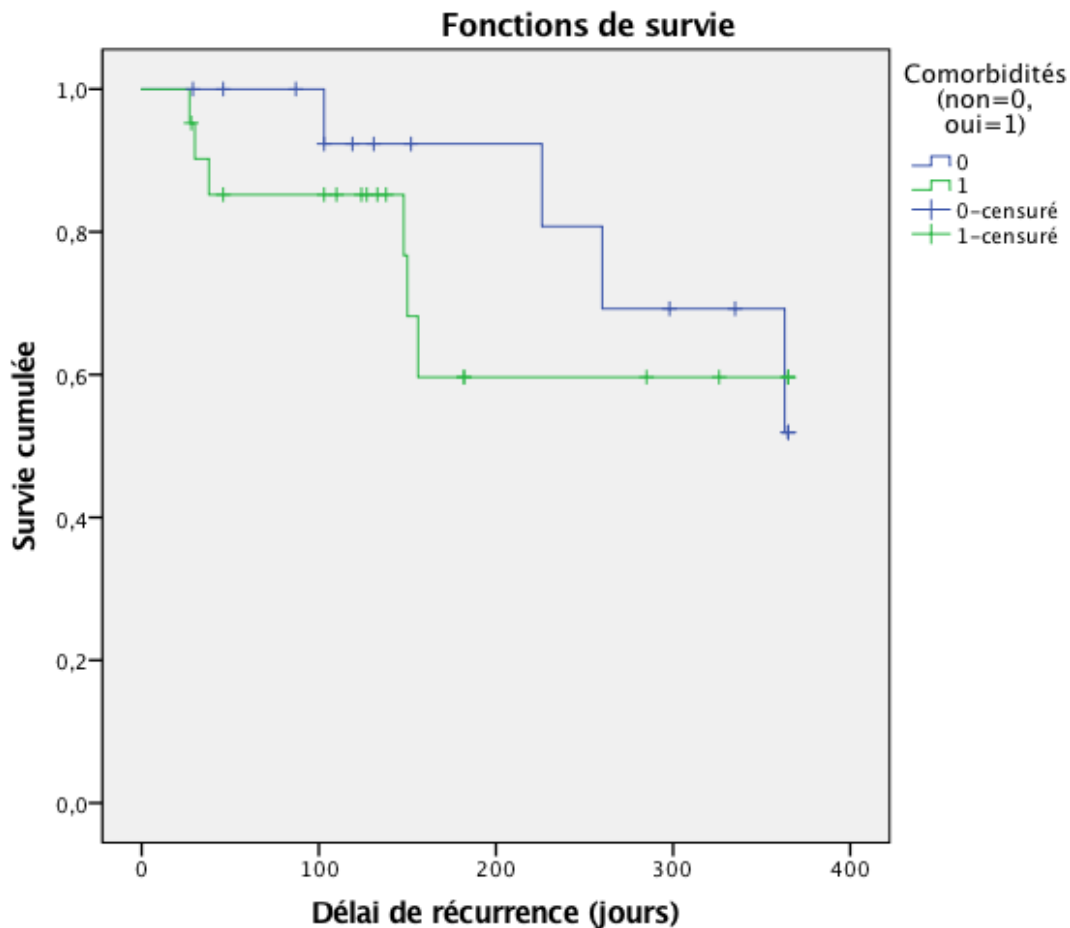


Patients à risque 37 27 14 8 1

**Figure 6. Représentation graphique du délai de récurrence moyen pour le groupe cas.**

Les données censurées sont représentées par une ligne transversale. Courbe de Kaplan-Meier.

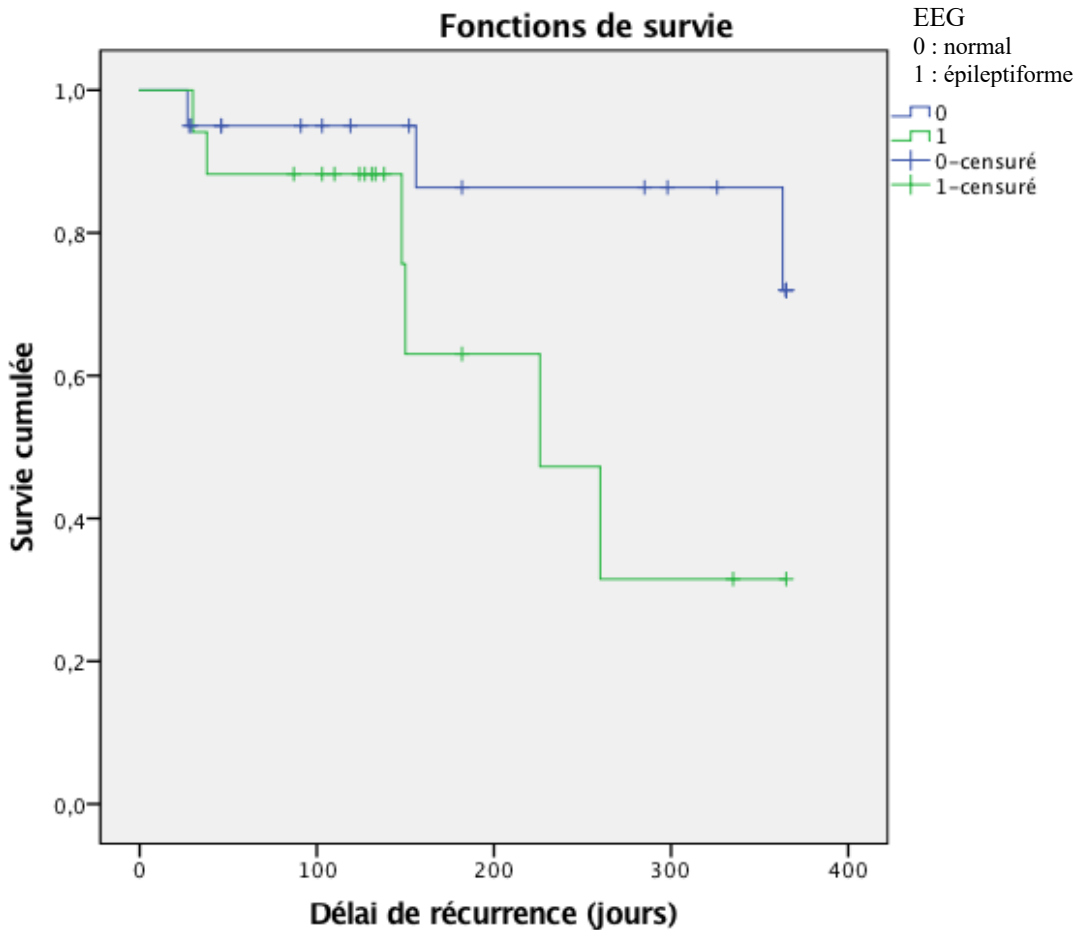
La moyenne de jours sans récurrences pour les patients ayant eu une première crise épileptique et présentant une ou des comorbidités est de 261 jours +/- 34 jours, alors qu'elle est de 316 jours +/- 24 jours pour les patients n'ayant pas de comorbidités. Toutefois, selon le test de log-Rank, cette différence n'est pas significative ( $p = 0,52$ ) et donc nos résultats sont non concluants.



**Figure 7. Représentation graphique de la courbe de survie en fonction de la présence ou non de comorbidités chez les patients du groupe cas.**

Les données censurées sont représentées par une ligne transversale. Courbe de Kaplan-Meier du délai de récurrence en fonction de la présence ou de l'absence de comorbidités.

Un EEG épileptiforme semble diminuer le temps sans récurrence comparativement à un EEG normal. La moyenne de jours sans récurrence pour les patients ayant eu une première crise épileptique et une activité épileptiforme à l'EEG était de 233 jours +/- 35 jours, alors qu'elle était de 314 jours +/- 26 jours pour les patients ayant un EEG normal. Selon le test de log-Rank, cette différence n'est cependant pas significative ( $p = 0,11$ ).

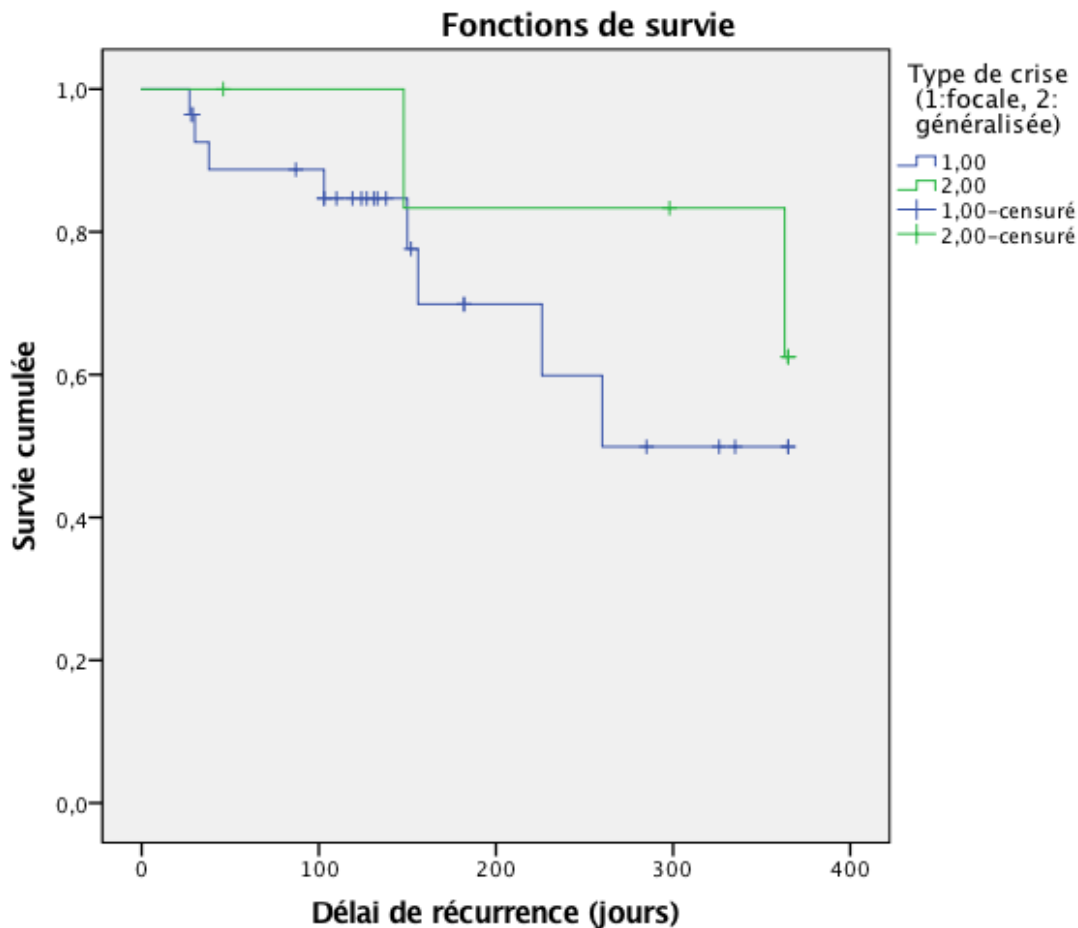


**Figure 8. Représentation graphique de la courbe de survie en fonction de la présence ou non d'un EEG épileptiforme chez les patients du groupe cas.**

Les données censurées sont représentées par une ligne transversale. Courbe de Kaplan-Meier du délai de récurrence en fonction de l'EEG.

Pour terminer, le type de crise épileptique, soit une crise focale ou généralisée n'a pas eu d'influence significative sur le délai de récurrence ( $p = 0,34$ ). La moyenne de jours sans récurrence pour les patients ayant eu une première crise épileptique d'origine focale est de 261 jours +/- 29 jours, alors qu'elle est de 328 jours +/- 33 jours pour les patients ayant eu une crise de type généralisée.





**Figure 9. Représentation graphique de la courbe de survie en fonction du type de crise chez les patients du groupe cas.**

Les données censurées sont représentées par une ligne transversale. Courbe de Kaplan-Meier du délai de récurrence en fonction du type de crise épileptique.

Il est finalement important de mentionner qu'aucun patient témoin ( $n = 27$ ) n'a eu de récurrence ou a été reclassé dans le groupe de patients avec une première crise épileptique. De plus, aucun d'entre eux avait un EEG épileptiforme et un seul avait un rythme de fond anormal.

## Discussion

Trois résultats principaux ont émergé de cette étude prospective préliminaire. Premièrement, les patients référés en neurologie pour un premier épisode paroxystique avaient significativement plus de comorbidités spécifiques à l'épilepsie que les sujets sains. Deuxièmement, les anomalies du langage étaient la comorbidité dominante des patients avec un premier épisode épileptique et non épileptique. Finalement, le taux de récurrence de nos patients était de 27 %, mais nos résultats sont non concluants concernant l'influence des comorbidités, de l'EEG épileptiforme et du type de crise sur le risque de récurrence.

### 1. Prévalence des différentes comorbidités

Notre hypothèse que les patients avec un premier épisode d'origine épileptique auraient davantage de comorbidités que ceux avec un premier épisode non-épileptique et que des sujets sains n'a pas été validée. Lorsqu'on considère l'ensemble des comorbidités diagnostiquées et dépistées par nos questionnaires, il n'y a pas de différence significative entre nos trois groupes. Nos cas et témoins ont un taux d'environ 60 % de dépistage positif pour des conditions comorbides et nos sujets sains de 40 %. En revanche, notre étude avait principalement comme but de caractériser les comorbidités spécifiques à l'épilepsie. Ainsi, lorsqu'on considère uniquement le TDA(H), l'anxiété, la dépression, le TSA, le retard moteur global et le retard de langage, nos groupes cas (57 %) et témoins (59 %) ont significativement plus de comorbidités que les sujets sains (28 %). Le taux de comorbidités pour le groupe cas est semblable à ce qui est vu dans la littérature, soit en moyenne 50 % des enfants avec de l'épilepsie qui en présente (Keezer et al., 2016; Pellock, 2004). Cependant, pour les patients avec une première crise épileptique ce taux a été rapporté comme étant légèrement plus faible. Dans l'étude de Jana E Jones et al. (2007), les auteurs ont trouvé un taux de 45 % de comorbidités chez les patients avec une première crise épileptique ; dans l'étude de Fastenau et al. (2009) un taux de 27% de troubles neuropsychologiques comparativement à 18% chez des contrôles a été trouvé. Tel que mentionné plus tôt, les questionnaires ont une haute sensibilité qui peut expliquer jusqu'à 15 % des comorbidités. En effet, les questionnaires détectent plus de comorbidités que les outils standards de dépistage, tel que l'évaluation

médicale. Or, le taux de comorbidités pour les témoins demeurent élevé et peut s'expliquer par un biais de référence des médecins. Pour les sujets sains, qui ont significativement moins de comorbidités, mais tout de même une incidence de 28 %, ce taux élevé peut s'expliquer par le fait que les parents qui ont un doute sur la présence d'une condition médicale ou psychiatrique chez leur enfant sont plus enclins à participer à l'étude, puisqu'il s'agissait d'une participation volontaire. En effet, selon Davies et al. (2003) le taux de troubles neurodéveloppementaux est plutôt de 13 % dans la population générale.

La trouvaille la plus intéressante de notre étude est la distribution des comorbidités chez notre groupe cas. Notre étude a mis en évidence une dominance de retards et de troubles du langage chez ces enfants. Parmi eux, 30 % des patients présentaient un retard ou un trouble du langage, comparativement à 8 % chez les sujets sains ( $p = 0,096$ ). Peu d'études ont analysé ce lien entre les retards de langage et l'épilepsie de novo. La seule étude identifiée a trouvé significativement plus d'anomalies du langage chez les enfants atteints d'épilepsie au moment de leur première crise en comparaison avec des cousins du premier degré en santé (Jackson et al., 2018). Dans cette étude, les auteurs ont administré dix tests neuropsychologiques aux participants et concluaient sur la présence d'anomalies du langage en se fiant aux performances des patients aux différents tests comparativement aux contrôles. Ces résultats et nos résultats mettent en évidence la présence d'anomalies du langage avant même la première crise épileptique et donc souligne l'importance de détecter précocement les troubles du langage pour en limiter les effets néfastes sur la réussite scolaire et le développement social de l'enfant (Baumer et al., 2017). Plus d'études sur cette corrélation sont requises afin d'en savoir davantage sur la pathophysiologie de ces deux troubles et ainsi, espérer avoir un impact positif sur les retards de langage des enfants atteints d'épilepsie. En ce qui a trait au groupe témoin, l'incidence élevée des retards de langage pourrait, tel que mentionné plus haut, s'expliquer par un biais de référence des médecins de première ligne.

Le TDA(H) est présent chez un quart (24,3 %) de nos patients avec une première crise épileptique. Chez les PAE, la prévalence du TDA(H) se situe entre 30 et 40 % (Dunn et al., 2003; Semrud-Clikeman & Wical, 1999). Cependant, chez des patients avec une première crise épileptique, l'étude de Jana E Jones et al. (2007) a plutôt trouvé un taux de TDAH de

26,4 % comparativement à 10 % chez des cousins de premier degré en santé. Ainsi, nos patients cas ont une proportion de TDA(H) similaire à ce qu'on observe dans la littérature. Pour notre groupe témoin, l'incidence du TDA(H) est plus élevée que celle attendue (24,1 %), mais ceci va de pair avec l'ensemble des comorbidités qui se retrouvent en proportion plus grandes chez les témoins probablement en lien avec un biais de référence. Pour nos contrôles sains, aucun ne présentait un TDA(H).

L'anxiété est également présente chez un quart (24,3 %) de nos patients cas et témoins et chez un huitième (12,0 %) des sujets sains. Les données concernant la présence d'anxiété chez les PAE sont très variables, avec une incidence variant entre 5 et 49 % (Davies et al., 2003; Dunn et al., 2016; Ekinici et al., 2009; J. E. Jones, 2014). Pour la prévalence de l'anxiété chez les patients avec une première crise épileptique, celle-ci n'a pas été évaluée de manière spécifique (Kanner, 2017). Nous sommes donc la première étude à évaluer le risque de trouble anxieux chez ces enfants.

Aucune différence n'a été détectée entre les sexes concernant la prévalence des différentes comorbidités chez les patients avec une première crise épileptique. Notre étude est la première à évaluer la prévalence des comorbidités selon le sexe dans la population de première crise. Cependant, on sait que la plus grande prévalence de l'anxiété chez les femmes de la population générale n'est pas observée chez les PAE, c'est-à-dire que les hommes et les femmes atteints d'épilepsie ont un taux similaire d'anxiété, tel qu'observé dans notre étude (Ekinici et al., 2009).

Nous avons également vérifié si le type de crise épileptique influençait la présence de comorbidités chez nos patients. Nous avons trouvé que les patients avec une crise d'origine focale présentaient deux fois plus de comorbidités que les patients avec une crise d'origine généralisée, sans toutefois représenter une différence significative (64 % vs 29 %;  $p = 0,11$ ). Deux autres études n'ont trouvé aucune différence significative entre la présence de comorbidités et le type de crises focales et généralisées (Caplan et al., 2005; Jana E Jones et al., 2007).

En somme, il est vrai que les patients avec une première crise épileptique ont significativement plus de comorbidités comparativement à des sujets sains. À la lumière de nos résultats, les cliniciens devraient porter une attention particulière aux retards de langage chez ces patients avec une première crise vu leur risque élevé et leur impact significatif au niveau scolaire et social. Finalement, le TDA(H) et l'anxiété sont présents chez environ un patient sur quatre, d'où l'importance d'effectuer une évaluation de ces comorbidités chez les patients se présentant avec une première crise épileptique.

## **2. Caractérisation de l'ensemble des participants**

D'abord, les trois groupes à l'étude ne différaient pas au niveau de l'âge et l'âge médian de survenue de la première crise épileptique était de 7 ans. Ceci est comparable avec ce que l'on trouve dans la littérature, soit un âge médian d'apparition de la première crise variant entre 5 et 6 ans (A. T. Berg, Shinnar, Levy, & Testa, 1999; S. Shinnar & Pellock, 2002).

Ensuite, le statut socioéconomique (SSE) des parents, évalué en fonction du niveau d'éducation, ne différait pas entre les cas, les témoins et les sujets sains. La moyenne du nombre d'années de scolarité des parents de l'ensemble des participants était de 14,5 ans +/- 1,9. Plusieurs études ont cependant confirmé la disparité d'utilisation des ressources publiques de santé selon le SSE des utilisateurs. Un plus faible SSE est associé à une baisse marquée de consultations en neurologie pour des enfants atteints d'épilepsie, et ce, même dans des systèmes de santé dont l'accessibilité est universelle (Puka, Smith, Moineddin, Snead, & Widjaja, 2016).

En ce qui a trait au sexe des participants, le groupe cas, témoin et sain ne différaient pas concernant le taux de garçons et de filles. Néanmoins, le groupe cas a une proportion de garçons légèrement plus élevée que de filles (60 % G : 40 % F). Plusieurs études se sont penchées sur le ratio garçons : filles concernant l'épilepsie pédiatrique et ont trouvé une incidence diminuée chez les filles (Hesdorffer et al., 2011; McHugh & Delanty, 2008).

Les trois groupes ne différaient pas au niveau de l'origine ethnique. La même prévalence a été obtenue pour l'origine caucasienne et pour les autres origines ethniques. Peu d'études ont intégré l'ethnicité à leur analyse et selon Burneo and Martin (2004), c'est seulement 1,9 % des études cliniques en épilepsie qui l'ont fait.

Concernant les antécédents familiaux d'épilepsie, le groupe cas, mais également le groupe témoins, avaient un taux significativement plus élevé que les sujets sains ( $p = 0,010$ ). Ceci était attendu pour les patients avec une première crise d'origine épileptique, car selon Robinson and Gardiner (2000), une étiologie génétique semble être présente chez plus de 40 % des PAE et cette proportion est encore plus élevée dans la population pédiatrique (ILAE, 2005). En revanche, l'incidence aussi élevée chez les témoins pourrait plutôt être expliquée par le fait que les parents soient plus portés à consulter pour un doute possible de première crise épileptique chez leur enfant s'il y a de l'épilepsie dans la famille. De plus, les intervenants de première ligne sont probablement aussi plus enclins à référer en neurologie s'il y a des antécédents d'épilepsie dans la famille du patient.

La majorité de nos patients cas ont présenté une première crise épileptique de type focale (76 %). Selon ILAE (2005), dans les pays industrialisés, les crises focales représentent plus de la moitié des cas d'épilepsie. Le ratio très élevé de crises focales comparativement aux crises généralisées de notre population peut s'expliquer par le fait que les crises d'absences généralisées n'étaient pas incluses dans notre étude. En effet, il est peu probable de pouvoir évaluer un enfant en neurologie après une seule crise d'absence. De plus, les patients ayant subi une première crise généralisée tonico-clonique avaient plus de chance d'avoir été hospitalisés et donc n'étaient pas inclus dans notre étude.

Dans notre cohorte, environ la moitié de nos patients (46 %) avec une première crise épileptique avaient un EEG épileptiforme. Ce taux est similaire à ce qui est observé dans plusieurs études. Par exemple, dans l'étude de Stroink et al. (1998), 44 % des patients avec une première crise épileptique non provoquée avaient un EEG épileptiforme et dans l'étude de Winckler and Rotta (2004), ce pourcentage était de 45,9 %.

En somme, les caractéristiques démographiques des trois groupes à l'étude ne diffèrent pas. Le groupe avec une première crise épileptique ne présente pas de particularités si ce n'est que les cas et les témoins ont plus fréquemment une histoire familiale d'épilepsie.

### **3. Importance du dépistage des comorbidités avec les différents questionnaires**

Actuellement, on sait que les comorbidités sont sous-diagnostiquées chez les PAE en raison du temps disponible lors de l'évaluation neurologique et aussi de la priorisation du contrôle des convulsions. Cependant, une étude pancanadienne, soit un partenariat effectué en 2014 entre les Organismes caritatifs neurologiques du Canada (OCNC), l'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), a démontré que la principale plainte des patients et des familles de PAE est l'impact des comorbidités sur la qualité de vie des patients (2014). Les questionnaires offrent un moyen efficace de remédier au sous-diagnostic des comorbidités. En effet, dans la population générale les questionnaires ont montré une sensibilité de 81% et une spécificité de 85% et dans un sous-groupe de notre étude ayant eu des évaluations formelles ( $n = 10$ ), ils ont montré une sensibilité de 83% et une spécificité de 100%. Cependant, les intervalles de confiance à 95 % sont grands (sensibilité : IC 95% [0,44, 0,97], spécificité : IC 95% [0,87, 1]), ce qui dénote une estimation moins précise, mais vu le petit échantillon ceci était attendu. En comparant les questionnaires à l'évaluation neuropsychologique, seulement un faux négatif a été détecté (questionnaire négatif, évaluation neuropsychologique positive) pour l'anxiété. Ce faux négatif peut s'expliquer par le fait que nos questionnaires sont complétés par le parent, alors que l'évaluation neuropsychologique évalue directement l'enfant. Des études ont montré qu'il était plus précis d'évaluer directement l'enfant, puisque les parents n'ont pas accès aux pensées de l'enfant, mais seulement à ce que l'enfant communique et manifeste physiquement (De Los Reyes, 2011). Cependant, les questionnaires remplis par l'enfant ont aussi des lacunes, puisque l'enfant n'a pas toujours le niveau de développement cognitif et émotionnel

adéquat pour répondre aux différentes questions. Dans notre cohorte, 46,1 % des participants ont eu un dépistage positif à au moins un des questionnaires.

Concernant le questionnaire de communication social (SCQ), seulement deux patients ont eu un dépistage positif. Toutefois, les groupes cas et témoin ont eu un score moyen significativement plus élevé que les sujets sains. Ceci se traduit par des difficultés plus marquées, chez les enfants du groupe cas et témoin, au niveau des relations sociales et de la communication et par la présence plus fréquente de comportements restreints, stéréotypés et répétitifs, soit les traits associés au TSA. L'étude de Bakke et al. (2018) effectuée chez des patients avec un syndrome d'Angelman a également trouvé un score au SCQ plus élevé chez les patients avec de l'épilepsie (17,0 +/- 5,6), comparativement aux patients sans épilepsie (13,6 +/- 6,7,  $p = 0,17$ ). L'étude de Eom, Fisher, Dezort, and Berg (2014) a trouvé que les enfants avec une épilepsie établie étaient plus à risque d'avoir un dépistage positif au SCQ comparativement aux patients avec une épilepsie de novo (77 vs 23 %,  $p < 0,001$ ). Ainsi, les déficits sociaux semblent être plus prévalents dans l'épilepsie établie plutôt qu'après une première crise, mais très peu d'études ont été effectuées dans ce domaine. Il est aussi intéressant de faire un lien entre le taux élevé d'anomalies du langage de nos patients et les difficultés sociales observées ici. En effet, l'étude de Byars et al. (2014) a montré une association entre les déficits du langage et la diminution des compétences sociales chez des enfants et adolescents ayant des crises épileptiques persistantes. Cependant, dans la majorité des études, les déficits sociaux sont associés à la récurrence des crises et sont rarement évalués au moment de la première crise. Or, dans notre cohorte, tout comme les retards de langage, les difficultés sociales sont présentes au moment de la première crise. Pour ce qui est des témoins, les médecins connaissent la corrélation entre les TSA et l'épilepsie et sont donc possiblement plus portés à référer en neurologie lorsqu'ils observent des traits associés au TSA chez l'enfant, tel qu'un comportement social déficitaire.

Le rendement de dépistage des retards de développement à l'ASQ-3 est très similaire entre nos trois groupes. Ainsi, les patients avec une première crise épileptique n'avaient pas un risque plus grand de retards du développement que les témoins et sujets sains. Nous savons que la prévalence de retard de développement est plus élevée chez les PAE, mais on ne sait



toujours pas si l'épilepsie est la cause de ces retards ou bien si elle est une manifestation additionnelle d'une pathologie neurologique sous-jacente (Bednarek & Motte, 2006; Eom, Dezort, Fisher, Zelko, & Berg, 2015). La prévalence des retards développementaux a peu été évaluée chez les patients avec une première crise épileptique, mais l'étude de Eom et al. (2014) a trouvé que les patients avec une épilepsie établie avaient significativement plus de dépistages positifs à l'ASQ-3 comparativement aux patients avec une épilepsie de novo (62 % vs 29 %,  $p = 0,02$ ). L'étude de B. Fisher, Dezort, Nordli, and Berg (2012) a eu des résultats similaires, soit que les patients avec une épilepsie établie étaient moins susceptibles d'avoir un résultat normal à l'ASQ-3 que des patients avec une épilepsie de novo ( $p < 0,0001$ ). Ainsi, tout comme nos résultats l'indiquent, l'épilepsie et les MAE semble augmenter le risque de retards développementaux, puisque ceux-ci ont la même prévalence que les sujets sains au moment de la première crise. Évidemment, des études de plus grande envergure sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Aucune différence entre les trois groupes à l'étude n'a été détectée pour les problèmes du comportement dépistés au CBCL. Pour le groupe cas, 14 % ont eu un dépistage positif pour les problèmes totaux, 14 % pour les problèmes extériorisés et 19 % pour les problèmes intériorisés. La littérature a souvent mis en évidence une incidence élevée de troubles du comportement chez des PAE. Par exemple, dans l'étude de Jana E Jones et al. (2007), les enfants avec de l'épilepsie avaient significativement plus de problèmes intériorisés (41.5% vs 22%,  $p = 0.034$ ) et extériorisés (26.4% vs 10.0%,  $p = 0.032$ ) comparativement à un groupe contrôle. Dans notre étude, il s'agit d'une population avec une première crise uniquement et ce n'est pas ce qu'on observe. Ainsi, nos données penchent plutôt vers l'hypothèse que les problèmes du comportement se développent au cours de l'épilepsie, soit que les anomalies électrophysiologiques dans le cerveau et les MAE sont possiblement responsables des problèmes du comportement (Austin et al., 2002). En effet, dans l'étude de R. C. Shinnar et al. (2017) seulement 8 % des enfants avec des absences épileptiques avaient un dépistage positif à l'échelle problèmes totaux du CBCL au moment de la visite initiale, ce qui n'était pas différent du groupe contrôle. Le taux de problèmes intériorisés était de 5 % et le taux de problèmes extériorisés de 6 %. De plus, l'incidence des problèmes comportementaux augmentait avec l'évolution de l'épilepsie et l'introduction d'un traitement antiépileptique.

Austin et al. (2002) ont également observé que les troubles du comportement augmentaient avec la récurrence des crises. Il est toutefois important de mentionner que d'autres études ont montré une prévalence augmentée de troubles comportementaux chez des patients avec une épilepsie de novo, soit un taux variant entre 24 et 33 % comparativement à 10 % dans la population générale (Austin et al., 2001; Dunn et al., 1997; Ostrom et al., 2003). Nos sujets sains ont également un taux de 10 % de problèmes du comportement, mais nos patients avec une première crise épileptique n'ont pas un taux différent.

Actuellement, l'Académie Américaine de Pédiatrie recommande un dépistage de routine des troubles du développement et des TSA pour tous les nourrissons et les enfants (American Academy of Pediatrics, 2001). De plus, l'Institut de Médecine a récemment reconnu le besoin de dépister les différentes comorbidités affectant les PAE (Institute of Medicine Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies, 2012). En revanche, malgré ces recommandations, la majorité des patients n'ont toujours pas de dépistage systématique. Une des raisons principales est que le dépistage prend du temps (B. Fisher et al., 2012). Le programme A.I.D.E. réduit considérablement ce temps et les ressources nécessaires afin d'effectuer ce dépistage. De plus, il a été montré que les questionnaires remplis par les parents étaient l'approche la plus efficace pour le dépistage des enfants dans les cliniques pédiatriques (Eom et al., 2014; Rydz et al., 2006). Ainsi, A.I.D.E. est un programme efficace et rentable qui devrait être offert, de manière systématique, à tous les enfants et adolescents avec une épilepsie de novo. En plus de ce besoin de dépister rapidement les comorbidités, il semble aussi y avoir un besoin pour un dépistage répété dans le temps afin d'évaluer l'évolution et les changements des comorbidités dans le temps. Dans notre étude, les questionnaires ont été remplis six mois et un an après le recrutement, ainsi nous pourrions éventuellement analyser cette évolution.

## 4. Caractérisation des récurrences et de ses facteurs de risque

Tel que mentionné dans les résultats, seulement un tiers de nos patients cas ont complété le suivi d'un an jusqu'à maintenant. Ainsi, l'ensemble des résultats concernant la récurrence de crise est considéré comme préliminaire.

Concernant le taux de récurrence de notre cohorte, celui-ci est similaire à ce qui est vu dans la littérature, soit un taux de 27 % pour l'ensemble des patients incluant ceux n'ayant pas terminé le suivi d'un an et un taux de 45,5 % chez ceux ayant terminé le suivi d'un an. En général, le taux de récurrence sur deux ans est estimé à 40 % et varie en fonction de différents facteurs de risque (A. T. Berg & Shinnar, 1991; S. Shinnar et al., 1996). La majorité de nos patients (70 %) ont eu une deuxième crise avant six mois suivant la première crise. Ceci est comparable à l'étude de Maia, Moreira, Lopes, and Martins (2017) qui ont trouvé que 80 % avaient une crise avant six mois.

Notre hypothèse que les patients avec une ou plusieurs conditions comorbides au moment de leur première crise épileptique auraient un risque plus élevé de récurrence des crises sur un an que ceux n'ayant aucune condition comorbide a été réfutée. En effet, nos résultats préliminaires sont non concluants et ne mettent donc pas en évidence une augmentation du risque de récurrence en lien avec la présence de comorbidités. La même chose est observée pour l'EEG épileptiforme et le type de crise généralisée ou focale. Le risque de récurrence en lien avec la présence de comorbidités n'a pas été analysé de manière spécifique dans la littérature. Dans notre cohorte, le nombre de patients avec une récurrence et un EEG normal ( $n = 4$ ) était trop faible pour effectuer une analyse de l'influence des comorbidités sur la récurrence indépendamment d'un EEG épileptiforme. Plusieurs études ont montré un risque augmenté de récurrence lorsque le patient a un EEG épileptiforme, soit un risque de récurrence sur un an variant entre 41 et 66 % pour l'enfant comparativement à un risque de 15 % lorsque l'EEG est normal (Bouma et al., 2016; S. Shinnar et al., 1990). Dans notre cohorte, lorsqu'un enfant avait un EEG épileptiforme, il avait un risque de récurrence de 35,3 %. Cependant, tel que mentionné, seulement 30 % ont complété le suivi sur un an. Ainsi, on s'attend à ce que ce taux

soit plus élevé lorsque l'ensemble de nos patients aura terminé le suivi d'un an. Finalement, selon nos données préliminaires, le risque de récurrence n'est pas influencé par le type de crise. En effet, selon A. T. Berg (2008), le type de crise n'a pas d'effet significatif sur le risque de récurrence.

## **5. Caractérisation du délai de récurrence**

Le délai de récurrence en fonction de différents facteurs a été évalué, mais vu le faible nombre de patients ayant complété le suivi d'un an ( $n = 11$ ), le nombre de censures est trop élevé pour obtenir des analyses avec une puissance satisfaisante. Les tendances observées et qui devront être mieux évaluées sont que les patients avec des comorbidités, un EEG épileptiforme et une crise d'origine focale semblent avoir un délai de récurrence plus court. Nous pourrions mieux vérifier ceci lorsque l'ensemble des 37 patients aura complété le suivi d'un an. Le fait que certains facteurs influencent le délai de récurrence n'a pas encore été abordé dans la littérature, mais il serait intéressant de vérifier, par exemple, s'il est plus difficile de contrôler les crises des patients qui ont une récurrence plus rapide.

## **6. Limites de ce projet de recherche**

Notre étude a plusieurs limites. La principale est le faible nombre de participants et le fait qu'ils n'aient pas tous complété le suivi d'un an. En effet, un plus grand nombre de participants augmenteraient la puissance statistique et permettrait une analyse plus approfondie des problématiques de cette étude. Cependant, cette étude est préliminaire et ouvre tout de même la porte à plusieurs questions non abordées dans la littérature. Ensuite, l'hétérogénéité des méthodes utilisées par exemple pour dépister les différentes comorbidités selon l'âge du participant et le fait que les sujets sains n'aient pas eu d'évaluation neurologique et d'EEG constitue également une limite à notre étude. Il est évidemment essentiel d'utiliser ces différents questionnaires selon l'âge afin d'évaluer convenablement les participants. Cependant, les questionnaires évaluaient des troubles différents selon l'âge, ce qui constitue une limite notable. En effet, les retards développementaux et les traits associés au

TSA étaient évalués seulement chez les sujets de moins de 6 ans, alors que l'anxiété était dépistée seulement chez les plus de 6 ans et la dépression chez les plus de 12 ans. Ainsi, une légère différence d'âge entre les groupes pourrait influencer les différents types de comorbidités dépistées.

Pour certains questionnaires, soit le M-CHAT, le SCQ et l'ASQ-3, la version française n'a pas encore été validée dans la population québécoise, ce qui représente une limite importante. Ensuite, des récurrences ont pu passer sous le radar, par exemple si la deuxième crise était une absence ou bien s'il n'y avait pas de témoins lors de la crise. Une autre limite à cette étude est que lors de l'évaluation d'un patient, si l'EEG était normal, le neurologue devait se fier uniquement à son anamnèse pour le diagnostic, ainsi il se peut que certains patients du groupe cas soient des faux-positifs. Cependant, tel que mentionné plus haut, aucun faux-négatif n'a été identifié jusqu'à maintenant, c'est-à-dire qu'aucun patient du groupe témoin n'a eu de récurrence de crise.

Un biais de sélection concernant la sélection des sujets sains est présent. En effet, les critères d'admissibilité pour les sujets sains étaient restrictifs, puisque que ceux-ci ne devaient présenter aucun trouble neurologique ni psychiatrique diagnostiqués. Ainsi, la différence significative de la présence de comorbidité entre les patients cas et témoins et les sujets sains pourrait être en lien avec ce biais d'exclusion. Afin de réduire ce biais, il faudrait à l'avenir modifier ce critère d'exclusion et inclure les sujets sains avec des troubles psychiatriques. Un autre biais de sélection est également présent, puisque nous avons recruté les patients à partir d'un seul centre tertiaire. Il faudrait éventuellement étendre l'étude à plusieurs centres. Un biais d'information est possiblement présent, c'est-à-dire que nous ne pouvons pas contrôler la validité de l'information fourni par le patient et leurs parents. Finalement, il est possible que des parents et des enfants aient donné de fausses informations aux questionnaires et lors de l'entrevue avec le médecin, ce qui constitue un biais de désirabilité sociale.

Malgré que les questionnaires remplis par les parents soient la méthode la plus efficace pour le dépistage en clinique pédiatrique. Il serait intéressant dans le futur d'incorporer des rapports des professeurs et des questionnaires remplis directement par l'enfant en comparaison

avec ceux remplis par le parent afin d'évaluer la cohérence et la généralisation de nos résultats. En effet, selon A. T. Berg et al. (2017), les parents sous-estiment, entre autres, les problèmes intériorisés de leur enfant et sont souvent inconscients des symptômes anxieux de leur enfant. De plus, nous n'avons pas mesuré le degré de stress, d'anxiété et de dépression chez les parents et ces facteurs sont connus pour influencer la réponse des parents concernant le comportement de leur enfant (Sherman, Brooks, Akdag, Connolly, & Wiebe, 2010). En surcroît, les questionnaires pouvaient être remplis par la mère ou le père et il a été rapporté qu'une différence était souvent présente entre les deux et qu'il serait préférable que les deux parents remplissent les questionnaires séparément (Jansen, Bodden, Muris, van Doorn, & Granic, 2017). Or, ceci augmenterait le temps et diminuerait la faisabilité du dépistage.

Au niveau de la généralisation de ces données, cette étude préliminaire cible une population particulière, soit les enfants avec une première crise épileptique et dont le risque de récurrence n'est pas connu. De plus, dans le but d'analyser l'effet des comorbidités sur le risque de récurrence, les patients avec une crise de type absence ou une origine structurelle-métabolique n'ont pas été inclus vu le risque élevé de récurrence déjà connu de ces deux conditions. Ainsi, il est important de garder en tête cette population spécifique lors de l'interprétation des données de cette étude.

## **Conclusion**

En somme, tel qu'attendu, les patients référés en neurologie après un premier épisode paroxystique présentaient plus souvent des comorbidités spécifiques à l'épilepsie comparativement à des sujets sains et le nombre de comorbidités par patient était également significativement plus élevé. Ensuite, le SCQ a montré que les enfants avec une première crise épileptique étaient plus enclins à présenter des difficultés au niveau social. Ceci a peu été étudié et donc des études de plus grande envergure sont requises afin d'examiner le lien entre une première crise épileptique et les déficits au niveau des relations sociales, de la communication et des comportements répétitifs et stéréotypés. Finalement, les évaluations neuropsychologiques ont permis de montrer que les questionnaires utilisés étaient

suffisamment sensibles (83 %) et spécifiques (100%) dans notre population, mais une validation de ces résultats avec un échantillon plus grand est nécessaire.

Bien que certains de nos résultats ne soient pas significatifs, plusieurs questions abordées dans notre étude n'ont pas été répondues dans la littérature jusqu'à maintenant. Tout d'abord, nous sommes parmi les premiers à avoir identifié une dominance d'anomalies du langage chez les patients avec une première crise épileptique. Ensuite, nous avons trouvé un taux d'anxiété de 25 % chez les patients avec une première crise épileptique. Ce taux n'a pas été évalué jusqu'à maintenant dans la littérature. Quant au sexe des participants, nos données sont non concluantes quant à leur influence sur la présence des différentes comorbidités, mais cet aspect n'a également pas été évalué dans la littérature. Tel qu'abordé plus tôt, de plus en plus d'études suggèrent une relation bidirectionnelle entre l'épilepsie et les comorbidités. Nos résultats sont ambivalents à ce sujet, soit que cette relation bidirectionnelle semble être présente pour les retards de langage, le TDA(H) et l'anxiété. Toutefois, pour les retards développementaux et les problèmes comportementaux, ceux-ci semblent plutôt se développer avec l'évolution de l'épilepsie et l'introduction du traitement antiépileptique. Bref, l'épilepsie semble bel et bien partager une pathophysiologie sous-jacente commune avec certaines comorbidités, mais ça ne semble pas être le cas pour l'ensemble des comorbidités.

Nos données concernant l'influence de la présence de comorbidités, d'un EEG épileptiforme et du type de crise sur le délai de récurrence sont non concluantes, mais ces données sont très préliminaires et devront être évaluées une fois que l'ensemble des patients auront complété le suivi d'un an, soit dans 9 mois. En effet, malgré l'absence de résultats significatifs, la présence de ces facteurs semble diminuer le temps de récurrence, soit que les patients avec des comorbidités, un EEG épileptiforme et une crise de type focale semblent avoir une deuxième crise plus rapidement. De plus, nous aimerions vérifier l'influence des comorbidités uniquement chez les patients avec un EEG normal, puisqu'un EEG épileptiforme est un facteur de risque connu de la récurrence (Bouma et al., 2016).

Cette étude est parmi les premières à vérifier l'influence des comorbidités sur le risque de récurrence. Vu l'impact significatif des comorbidités sur la qualité de vie et l'issue des

patients, il est primordial de valider l'utilisation systématique des questionnaires chez les patients avec une première crise sur une plus grande cohorte. L'idée est qu'une détection précoce des comorbidités mènerait à une intervention rapide et à des bénéfices tangibles pour la santé des patients. Rappelons qu'ultimement, le but de cette étude était de caractériser les comorbidités des enfants avec une première crise épileptique afin de vérifier s'il s'agissait d'un facteur associé à plus de 60 % de risque de récurrence. Mon étude innovatrice a tracé un chemin en ce sens et grâce à d'autres études qui se baseront sur mon étude, nous aurons une idée plus spécifique du type de patient qui pourrait bénéficier d'un traitement précoce afin de réduire le taux de récurrence et les déficits cognitifs associés.



# **Annexes**

## **Annexe 1. Critères d'inclusion et d'exclusion**

### **Patients référés à la clinique externe de neurologie**

Critères d'inclusion :

- 1- Enfant âgé entre 0 et 18 ans
- 2- Référé après avoir expérimenté un premier épisode paroxystique
- 3- Aucun diagnostic antérieur d'encéphalopathie statique ou progressive
- 4- Vision normale ou corrigée à la normale
- 5- Aucune exposition antérieure à une médication antiépileptique

Critères d'exclusion :

- 1- Crise épileptique antérieure confirmée ou probable
- 2- Première crise d'étiologie structurelle-métabolique
- 3- Première crise de type absence généralisée
- 4- Être dans l'impossibilité de remplir les questionnaires en ligne
- 5- Diagnostic antérieur d'encéphalopathie statique ou progressive
- 6- Exposition antérieure à une médication antiépileptique

### **Sujets sains**

Critères d'inclusion :

- 1- Être âgé entre 0 et 18 ans
- 2- Être en bonne santé général
- 3- Ne présenter aucun trouble neurologique
- 4- Fréquenter une école régulière (ne pas être dans une classe spécialisée)

Critères d'exclusion :

- 1- Être dans l'impossibilité de remplir les questionnaires en ligne
- 2- Présence d'un trouble neurologique
- 3- Présence d'un trouble psychiatrique
- 4- Présence d'une maladie chronique
- 5- Fréquentation d'une classe spécialisée

## Bibliographie

Achenbach, T., & Rescorla, L. (2013). Achenbach System of Empirically Based Assessment. In F. R. Volkmar (Ed.), *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders* (pp. 31-39). New York, NY: Springer New York.

Achenbach, T. M., & Ruffle, T. M. (2000). The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatr Rev*, *21*(8), 265-271.

American Academy of Pediatrics. (2001). Developmental Surveillance and Screening of Infants and Young Children. *Pediatrics*, *108*(1), 192-195. doi:10.1542/peds.108.1.192

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4 ed.). Washington, DC.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5 ed.). Washington, DC.

Antelmi, E., Plazzi, G., Erro, R., Tinuper, P., Balint, B., Liguori, R., & Bhatia, K. P. (2016). Intermittent head drops: the differential spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *87*(4), 414-419. doi:10.1136/jnnp-2015-310864

Austin, J. K., Dunn, D. W., Caffrey, H. M., Perkins, S. M., Harezlak, J., & Rose, D. F. (2002). Recurrent seizures and behavior problems in children with first recognized seizures: a prospective study. *Epilepsia*, *43*(12), 1564-1573.

Austin, J. K., Harezlak, J., Dunn, D. W., Huster, G. A., Rose, D. F., & Ambrosius, W. T. (2001). Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*, *107*(1), 115-122.

Austin, J. K., Perkins, S. M., Johnson, C. S., Fastenau, P. S., Byars, A. W., deGrauw, T. J., & Dunn, D. W. (2011). Behavior problems in children at time of first recognized seizure and changes over the following 3 years. *Epilepsy Behav*, *21*(4), 373-381. doi:10.1016/j.yebeh.2011.05.028

Bakke, K. A., Howlin, P., Retterstol, L., Kanavin, O. J., Heiberg, A., & Naerland, T. (2018). Effect of epilepsy on autism symptoms in Angelman syndrome. *Mol Autism*, *9*, 2. doi:10.1186/s13229-017-0185-1

Baumer, F. M., Cardon, A. L., & Porter, B. E. (2017). Language Dysfunction in Pediatric Epilepsy. *J Pediatr*. doi:10.1016/j.jpeds.2017.10.031

Bednarek, N., & Motte, J. (2006). *Developmental delay and epilepsy* (Vol. 8).

Bender, R., & Lange, S. (2001). Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol*, *54*(4), 343-349.

Berg, A. T. (2008). Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*, *49 Suppl 1*, 13-18. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01444.x

Berg, A. T., Altalib, H. H., & Devinsky, O. (2017). Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia*, *58*(7), 1123-1130. doi:10.1111/epi.13766

Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., . . . Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x

Berg, A. T., Caplan, R., & Hesdorffer, D. C. (2011). Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*, *20*(3), 550-555. doi:10.1016/j.yebeh.2010.12.038

Berg, A. T., Jallon, P., & Preux, P. M. (2013). The epidemiology of seizure disorders in infancy and childhood: definitions and classifications. *Handb Clin Neurol*, *111*, 391-398. doi:10.1016/b978-0-444-52891-9.00043-9

Berg, A. T., & Shinnar, S. (1991). The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*, *41*(7), 965-972.

Berg, A. T., Shinnar, S., Levy, S. R., & Testa, F. M. (1999). Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*, *40*(4), 445-452.

Berg, I., Fombonne, E., McGuire, R., & Verhulst, F. (1997). A cross cultural comparison of French and Dutch disturbed children using the Child Behaviour Checklist (CBCL). *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *6*(1), 7-11.

Berument, S. K., Rutter, M., Lord, C., Pickles, A., & Bailey, A. (1999). Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *Br J Psychiatry*, *175*, 444-451.

Blais, M. R., Hess, U., & Riddle, A. S. (2002). A multi-group investigation of the CES-D's measurement structure across adolescents, young adults and middle-aged adults.

Blumenfeld, H. (2010). *Neuroanatomy through Clinical Cases* (second ed.). Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.

Bonin, M., Robaey, P., Vandaele, S., Bastin, G., & Lacroix, V. (2000). Questionnaires sur les étapes du développement: évaluation de l'enfant par les parents: Baltimore, MA: Paul H. Brookes Publishing Co.

Bouma, H. K., Labos, C., Gore, G. C., Wolfson, C., & Keezer, M. R. (2016). The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure. *Eur J Neurol*, *23*(3), 455-463. doi:10.1111/ene.12739

Burneo, J. G., & Martin, R. (2004). Reporting race/ethnicity in epilepsy clinical trials. *Epilepsy Behav*, *5*(5), 743-745. doi:10.1016/j.yebeh.2004.05.010

Byars, A. W., deGrauw, T. J., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Fastenau, P. S., Dunn, D. W., & Austin, J. K. (2014). Language and social functioning in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, *31*, 167-171. doi:10.1016/j.yebeh.2013.11.007

Caplan, R., Siddarth, P., Gurbani, S., Hanson, R., Sankar, R., & Shields, W. D. (2005). Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, *46*(5), 720-730. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.43604.x

Caplan, R., Siddarth, P., Vona, P., Stahl, L., Bailey, C., Gurbani, S., . . . Donald Shields, W. (2009). Language in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, *50*(11), 2397-2407. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02199.x

Chandler, S., Charman, T., Baird, G., Simonoff, E., Loucas, T., Meldrum, D., . . . Pickles, A. (2007). Validation of the social communication questionnaire in a population cohort of children with autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *46*(10), 1324-1332. doi:10.1097/chi.0b013e31812f7d8d

Chang, B. S., & Lowenstein, D. H. (2003). Epilepsy. *N Engl J Med*, *349*(13), 1257-1266. doi:10.1056/NEJMra022308

Corsello, C., Hus, V., Pickles, A., Risi, S., Cook, E. H., Jr., Leventhal, B. L., & Lord, C. (2007). Between a ROC and a hard place: decision making and making decisions about using the SCQ. *J Child Psychol Psychiatry*, *48*(9), 932-940. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01762.x

Davies, S., Heyman, I., & Goodman, R. (2003). A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *45*(5), 292-295.

De Los Reyes, A. (2011). Introduction to the special section: More than measurement error: Discovering meaning behind informant discrepancies in clinical assessments of children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol*, *40*(1), 1-9. doi:10.1080/15374416.2011.533405

Dunn, D. W., Austin, J. K., Harezlak, J., & Ambrosius, W. T. (2003). ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol*, *45*(1), 50-54.

Dunn, D. W., Austin, J. K., & Huster, G. A. (1997). Behaviour problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure*, *6*(4), 283-287.

Dunn, D. W., Austin, J. K., & Huster, G. A. (1999). Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *38*(9), 1132-1138. doi:10.1097/00004583-199909000-00017

Dunn, D. W., Besag, F., Caplan, R., Aldenkamp, A., Gobbi, G., & Sillanpaa, M. (2016). Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Anxiety, depression and childhood epilepsy. *Epileptic Disord*. doi:10.1684/epd.2016.0813

Ekinci, O., Titus, J. B., Rodopman, A. A., Berkem, M., & Trevathan, E. (2009). Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy Behav*, *14*(1), 8-18. doi:10.1016/j.yebeh.2008.08.015

El Achkar, C. M., & Spence, S. J. (2015). Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*, *47*, 183-190. doi:10.1016/j.yebeh.2014.12.022

- Eom, S., Dezort, C., Fisher, B., Zelko, F., & Berg, A. T. (2015). A simple behavioral-developmental checklist versus formal screening for children in an epilepsy center. *Epilepsy Behav*, *46*, 84-87. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.023
- Eom, S., Fisher, B., Dezort, C., & Berg, A. T. (2014). Routine developmental, autism, behavioral, and psychological screening in epilepsy care settings. *Dev Med Child Neurol*, *56*(11), 1100-1105. doi:10.1111/dmcn.12497
- Fastenau, P. S., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Byars, A. W., deGrauw, T. J., Austin, J. K., & Dunn, D. W. (2009). Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology*, *73*(7), 526-534. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b23551
- Faulstich, M. E., Carey, M. P., Ruggiero, L., Enyart, P., & Gresham, F. (1986). Assessment of depression in childhood and adolescence: an evaluation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC). *Am J Psychiatry*, *143*(8), 1024-1027. doi:10.1176/ajp.143.8.1024
- Fendrich, M., Weissman, M. M., & Warner, V. (1990). Screening for depressive disorder in children and adolescents: validating the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale for Children. *Am J Epidemiol*, *131*(3), 538-551.
- First Seizure Trial Group. (1993). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). *Neurology*, *43*(3 Pt 1), 478-483.
- Fisher, B., Dezort, C., Nordli, D. R., & Berg, A. T. (2012). Routine developmental and autism screening in an epilepsy care setting. *Epilepsy Behav*, *24*(4), 488-492. doi:10.1016/j.yebeh.2012.06.006
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., . . . Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475-482. doi:10.1111/epi.12550
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., . . . Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 522-530. doi:10.1111/epi.13670
- Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J., Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, *46*(4), 470-472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
- Gabis, L., Pomeroy, J., & Andriola, M. (2005). Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy & Behavior*, *7*(4), 652-656.
- Grills, A. E., & Ollendick, T. H. (2003). Multiple informant agreement and the anxiety disorders interview schedule for parents and children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *42*(1), 30-40. doi:10.1097/00004583-200301000-00008

Hale, W. W., 3rd, Crocetti, E., Raaijmakers, Q. A., & Meeus, W. H. (2011). A meta-analysis of the cross-cultural psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED). *J Child Psychol Psychiatry*, *52*(1), 80-90. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02285.x

Hauser, W. A., Rich, S. S., Annegers, J. F., & Anderson, V. E. (1990). Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology*, *40*(8), 1163-1170.

Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Olafsson, E., Ludvigsson, P., & Kjartansson, O. (2006). Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol*, *59*(1), 35-41. doi:10.1002/ana.20685

Hesdorffer, D. C., Logroscino, G., Benn, E. K., Katri, N., Cascino, G., & Hauser, W. A. (2011). Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*, *76*(1), 23-27. doi:10.1212/WNL.0b013e318204a36a

Hippocrates. (1962). *Opera Omnia. De la maladie sacrée*. (Vol. 6). Amsterdam, Netherlands: Adolf M. Hakkert.

Hirtz, D., Berg, A., Bettis, D., Camfield, C., Camfield, P., Crumrine, P., . . . Shinnar, S. (2003). Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, *60*(2), 166-175.

Høie, B., Mykletun, A., Waaler, P., Skeidsvoll, H., & Sommerfelt, K. (2006). Executive functions and seizure-related factors in children with epilepsy in western Norway. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *48*(6), 519-525.

Holmes, G. L., & Noebels, J. L. (2016). The Epilepsy Spectrum: Targeting Future Research Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *6*(7). doi:10.1101/cshperspect.a028043

ILAE. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *30*(4), 389-399.

ILAE. (2005). *Atlas: Epilepsy care in the world*. (W. H. Organisation Ed.). Geneva, Switzerland.

Institute of Medicine Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies. (2012). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In M. J. England, C. T. Liverman, A. M. Schultz, & L. M. Strawbridge (Eds.), *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding*. Washington (DC): National Academies Press (US)

National Academy of Sciences.

Jackson, D. C., Jones, J. E., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., Lin, J. J., Almane, D., . . . Hermann, B. P. (2018). Language function in childhood idiopathic epilepsy syndromes. *Brain Lang*. doi:10.1016/j.bandl.2017.12.005

Jain, R., Omanakuttan, D., Singh, A., & Jajoo, M. (2017). Effect of iron supplementation in children with breath holding spells. *J Paediatr Child Health*, *53*(8), 749-753. doi:10.1111/jpc.13556

- Jansen, M., Bodden, D. H. M., Muris, P., van Doorn, M., & Granic, I. (2017). Measuring Anxiety in Children: The Importance of Separate Mother and Father Reports. *Child Youth Care Forum, 46*(5), 643-659. doi:10.1007/s10566-017-9402-5
- Jones, J. E. (2014). Treating anxiety disorders in children and adolescents with epilepsy: what do we know? *Epilepsy Behav, 39*, 137-142. doi:10.1016/j.yebeh.2014.06.021
- Jones, J. E., Hermann, B. P., Woodard, J. L., Barry, J. J., Gilliam, F., Kanner, A. M., & Meador, K. J. (2005). Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia, 46*(5), 731-735. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.49704.x
- Jones, J. E., Jackson, D. C., Chambers, K. L., Dabbs, K., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., . . . Hermann, B. P. (2015). Children with epilepsy and anxiety: Subcortical and cortical differences. *Epilepsia, 56*(2), 283-290. doi:10.1111/epi.12832
- Jones, J. E., Watson, R., Sheth, R., Caplan, R., Koehn, M., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2007). Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology, 49*(7), 493-497.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of Neural Science* (Fifth ed.). United States: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Kanner, A. M. (2003). The complex epilepsy patient: intricacies of assessment and treatment. *Epilepsia, 44 Suppl 5*, 3-8.
- Kanner, A. M. (2017). Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure, 49*, 79-82. doi:10.1016/j.seizure.2017.04.007
- Keezer, M. R., Sisodiya, S. M., & Sander, J. W. (2016). Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology, 15*(1), 106-115.
- Kessler, R. C., Avenevoli, S., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Lakoma, M. D., Petukhova, M., . . . Merikangas, K. R. (2012). Lifetime co-morbidity of DSM-IV disorders in the US National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (NCS-A). *Psychol Med, 42*(9), 1997-2010. doi:10.1017/s0033291712000025
- Kotagal, P., Costa, M., Wyllie, E., & Wolgamuth, B. (2002). Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. *Pediatrics, 110*(4), e46.
- Lawn, N., Chan, J., Lee, J., & Dunne, J. (2015). Is the first seizure epilepsy--and when? *Epilepsia, 56*(9), 1425-1431. doi:10.1111/epi.13093
- Limbos, M. M., & Joyce, D. P. (2011). Comparison of the ASQ and PEDS in screening for developmental delay in children presenting for primary care. *J Dev Behav Pediatr, 32*(7), 499-511. doi:10.1097/DBP.0b013e31822552e9

- Longrigg, J. (2000). Epilepsy in ancient Greek medicine--the vital step. *Seizure*, 9(1), 12-21. doi:10.1053/seiz.1999.0332
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 24(5), 659-685.
- Magiorkinis, E., Sidiropoulou, K., & Diamantis, A. (2010). Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*, 17(1), 103-108. doi:10.1016/j.yebeh.2009.10.023
- Maia, C., Moreira, A. R., Lopes, T., & Martins, C. (2017). Risk of recurrence after a first unprovoked seizure in children. *J Pediatr (Rio J)*, 93(3), 281-286. doi:10.1016/j.jpmed.2016.07.001
- Marson, A., Jacoby, A., Johnson, A., Kim, L., Gamble, C., & Chadwick, D. (2005). Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*, 365(9476), 2007-2013. doi:10.1016/s0140-6736(05)66694-9
- Martin, A., & Gosselin, P. (2012). *Propriétés psychométriques de l'adaptation francophone d'une mesure de symptômes des troubles anxieux auprès d'enfants et d'adolescents (SCARED-R). / Psychometric properties of the French adaptation of a measure for symptoms of anxiety disorders among children and adolescents (SCARED-R)* (Vol. 44).
- Martinovic, Z., & Jovic, N. (1997). Seizure recurrence after a first generalized tonic-clonic seizure, in children, adolescents and young adults. *Seizure*, 6(6), 461-465.
- McHugh, J. C., & Delanty, N. (2008). Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol*, 83, 11-26. doi:10.1016/s0074-7742(08)00002-0
- Mula, M. (2012). Epilepsy: Bidirectional link between epilepsy and psychiatric disorders. *Nat Rev Neurol*, 8(5), 252-253. doi:10.1038/nrneurol.2012.69
- Neurological Health Charities Canada, The Public Health Agency of Canada, Health Canada, & The Canadian Institutes of Health Research. (2014). *Mapping Connections, An Understanding of Neurological Conditions in Canada*. Canada: Public Health Agency of Canada.
- Obladen, M. (2014). Possessed by evil spirits: a history of seizures in infancy. *J Child Neurol*, 29(7), 990-1001. doi:10.1177/0883073813488660
- Ostrom, Kim J., Schouten, A., Kruitwagen, Cas L. J. J., Peters, A. C. B., Jennekens-Schinkel, A., & Dutch Study Group of Epilepsy in, C. (2003). Behavioral Problems in Children with Newly Diagnosed Idiopathic or Cryptogenic Epilepsy Attending Normal Schools Are in Majority Not Persistent. *Epilepsia*, 44(1), 97-106. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.18202.x
- Ott, D., Siddarth, P., Gurbani, S., Koh, S., Tournay, A., Shields, W. D., & Caplan, R. (2003). Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia*, 44(4), 591-597.



- Parrish, J., Geary, E., Jones, J., Seth, R., Hermann, B., & Seidenberg, M. (2007). Executive functioning in childhood epilepsy: parent-report and cognitive assessment. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *49*(6), 412-416.
- Pellock, J. M. (2004). Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *5*, 3-9.
- Puka, K., Smith, M. L., Moineddin, R., Snead, O. C., & Widjaja, E. (2016). The influence of socioeconomic status on health resource utilization in pediatric epilepsy in a universal health insurance system. *Epilepsia*, *57*(3), 455-463. doi:10.1111/epi.13290
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A., Mooney, R., & White, L. E. (2018). *Neuroscience*: Sinauer.
- Ramos Lizana, J., Cassinello Garcia, E., Carrasco Marina, L. L., Vazquez Lopez, M., Martin Gonzalez, M., & Munoz Hoyos, A. (2000). Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia*, *41*(8), 1005-1013.
- Reuber, M., & Mayor, R. (2012). Recent progress in the understanding and treatment of nonepileptic seizures. *Curr Opin Psychiatry*, *25*(3), 244-250. doi:10.1097/YCO.0b013e3283523db6
- Rizvi, S., Ladino, L. D., Hernandez-Ronquillo, L., & Tellez-Zenteno, J. F. (2017). Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure*, *49*, 46-53. doi:10.1016/j.seizure.2017.02.006
- Robins, D. L., Casagrande, K., Barton, M., Chen, C. M., Dumont-Mathieu, T., & Fein, D. (2014). Validation of the modified checklist for Autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*, *133*(1), 37-45. doi:10.1542/peds.2013-1813
- Robinson, R., & Gardiner, M. (2000). Genetics of childhood epilepsy. *Arch Dis Child*, *82*(2), 121-125.
- Rossignol, E. (2011). Genetics and function of neocortical GABAergic interneurons in neurodevelopmental disorders. *Neural Plast*, *2011*, 649325. doi:10.1155/2011/649325
- Rutter, M., Bailey, A., & Lord, C. (2003). Social Communication Questionnaire. *Los Angeles, CA: Western Psychological Services*.
- Rutter, M., Graham, P. J., & Yule, W. (1970). *A neuropsychiatric study in childhood*: Heinemann Educational Books.
- Rydz, D., Srour, M., Oskoui, M., Marget, N., Shiller, M., Birnbaum, R., . . . Shevell, M. I. (2006). Screening for developmental delay in the setting of a community pediatric clinic: a prospective assessment of parent-report questionnaires. *Pediatrics*, *118*(4), e1178-1186. doi:10.1542/peds.2006-0466

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., . . . Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 512-521. doi:10.1111/epi.13709

Semrud-Clikeman, M., & Wical, B. (1999). Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. *Epilepsia*, *40*(2), 211-215.

Sherman, E. M., Brooks, B. L., Akdag, S., Connolly, M. B., & Wiebe, S. (2010). Parents report more ADHD symptoms than do teachers in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*, *19*(3), 428-435. doi:10.1016/j.yebeh.2010.08.015

Shinnar, R. C., Shinnar, S., Cnaan, A., Clark, P., Dlugos, D., Hirtz, D. G., . . . Childhood Absence Epilepsy Study, G. (2017). Pretreatment behavior and subsequent medication effects in childhood absence epilepsy. *Neurology*. doi:10.1212/WNL.0000000000004514

Shinnar, S., Berg, A. T., Moshe, S. L., O'Dell, C., Alemany, M., Newstein, D., . . . Hauser, W. A. (1996). The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*, *98*(2 Pt 1), 216-225.

Shinnar, S., Berg, A. T., Moshe, S. L., Petix, M., Maytal, J., Kang, H., . . . Hauser, W. A. (1990). Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*, *85*(6), 1076-1085.

Shinnar, S., & Pellock, J. M. (2002). Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol*, *17 Suppl 1*, S4-17. doi:10.1177/08830738020170010201

Shorvon, S. (2009). *Epilepsy* (O. N. Library Ed.). Oxford, New York: Oxford University Press Inc.

Shorvon, S. (2014). What Epilepsy Comorbidities Are Important to Model in the Laboratory? Clinical Perspectives *Issues in Clinical Epileptology: A View from the Bench* (pp. 265-271): Springer.

Silverman, W. K., & Ollendick, T. H. (2005). Evidence-based assessment of anxiety and its disorders in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol*, *34*(3), 380-411. doi:10.1207/s15374424jccp3403\_2

Singhi, P., & Saini, A. G. (2017). Syncope in Pediatric Practice. *Indian J Pediatr*. doi:10.1007/s12098-017-2488-9

Squires J, B. D., Heo K, Twombly E. (2001). Identification of social-emotional problems in young children using a parent-completed screening measure. *Early Child Res Q.*, *16*(1), 405-419. doi:10.1016/s0885-2006(01)00115-6

Squires, J., Bricker, D., & Twombly, E. (2004). Parent-completed screening for social emotional problems in young children: The effects of risk/disability status and gender on performance. *Infant Mental Health Journal*, *25*(1), 62-73. doi:10.1002/imhj.10084

Stroink, H., Brouwer, O. F., Arts, W. F., Geerts, A. T., Peters, A. C., & van Donselaar, C. A. (1998). The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *64*(5), 595-600.

Sturner, R., Howard, B., Morrel, T., & Rogers-Senuta, K. (2003). *Validation of a computerized parent questionnaire for identifying child mental health disorders and implementing DSM-PC*. Paper presented at the Pediatric Research.

Taylor, J., Jacoby, A., Baker, G. A., & Marson, A. G. (2011). Self-reported and parent-reported quality of life of children and adolescents with new-onset epilepsy. *Epilepsia*, *52*(8), 1489-1498.

Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., . . . Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, *56*(10), 1515-1523. doi:10.1111/epi.13121

US Preventive Services Task Force. (2009). Screening and treatment for major depressive disorder in children and adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Pediatrics*, *123*(4), 1223-1228. doi:10.1542/peds.2008-2381

Weissman, M. M., Orvaschel, H., & Padian, N. (1980). Children's symptom and social functioning self-report scales. Comparison of mothers' and children's reports. *J Nerv Ment Dis*, *168*(12), 736-740.

Wiebe, S., Tellez-Zenteno, J. F., & Shapiro, M. (2008). An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia*, *49 Suppl 1*, 50-57. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01451.x

Winckler, M. I., & Rotta, N. T. (2004). Clinical and electroencephalographic follow-up after a first unprovoked seizure. *Pediatr Neurol*, *30*(3), 201-206. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2003.08.002

Yang, H., Rajah, G., Guo, A., Wang, Y., & Wang, Q. (2018). Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke. *Neurol Res*, 1-7. doi:10.1080/01616412.2018.1455014

You, X., Adjouadi, M., Guillen, M. R., Ayala, M., Barreto, A., Rische, N., . . . Gaillard, W. D. (2011). Sub-patterns of language network reorganization in pediatric localization related epilepsy: a multisite study. *Hum Brain Mapp*, *32*(5), 784-799. doi:10.1002/hbm.21066