

Université de Montréal

**La mémoire de travail visuelle chez l'enfant avec une épilepsie bénigne à
pointes centro-temporales et chez l'enfant sain**

par

Sandrine Mendizabal

Département de Psychologie

Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures (FESP)
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en Psychologie - Recherche et Intervention,

Novembre, 2016

© Sandrine Mendizabal, 2016

Résumé

Les capacités attentionnelles et de mémoire de travail visuelle (MdTv) s'améliorent considérablement de l'enfance à l'âge adulte, et ce développement est crucial tant pour les apprentissages quotidiens que scolaires. Toutefois, la plupart des recherches ont étudié ces fonctions cognitives de façon indépendante, id est sans étudier l'influence réciproque de l'attention sur la MdT. L'objectif de la première étude a été d'étudier chez une population normale d'enfants, d'adolescents et d'adultes, le développement de la MdTv et de l'attention visuelle, et leurs interactions mutuelles. Tel qu'attendu, nous avons montré une augmentation de la capacité de la MdTv avec l'âge, mais aussi que la présence de distracteurs affecte cette capacité de façon plus importante chez les enfants comparativement aux adolescents et aux adultes, suggérant une sélection attentionnelle pouvant affecter la MdTv ou une sensibilité à l'interférence des distracteurs plus grande chez les enfants, par rapport aux adolescents et aux adultes.

Par ailleurs, de nombreuses études récentes démontrent que les enfants souffrant d'épilepsie bénigne de l'enfance à pointes centro-temporales (BECTS), l'épilepsie pédiatrique la plus fréquente, éprouvent des difficultés académiques et des troubles d'apprentissage, mais aussi des fonctions exécutives et de MdTv. L'objectif accompli de la deuxième étude a été de dégager, à travers une revue systématique de la littérature, des profils cognitifs particuliers selon le lieu du foyer épileptique (gauche, droit ou bilatéral) chez les enfants souffrant de BECTS, en phase active et en rémission.

Finalement, la troisième recherche avait pour objectif d'étudier le développement de la MdTv, chez des jeunes souffrant de BECTS en phase active et en rémission, comparativement à des jeunes contrôles appariés (âge et sexe), en neuropsychologie et en électrophysiologie. Ceci

a permis d'étudier les aspects possiblement moins bénins, notamment sur le plan psycho-affectif et cognitif, de cette pathologie neurologique.

Mots-clés : Mémoire de travail visuelle, Attention, Développement, Électrophysiologie, EEG, SPCN, Épilepsie bénigne à pointes centrotemporales, BECTS, Latéralisation, Foyer épileptique.

Abstract

Attentional and visual working memory (vWM) capacities increase a lot from childhood to adulthood, and this development is crucial for everyday and academic learning. Most past studies have investigated these cognitive functions, but independently, without taking into account the reciprocal influence of the attention on the WM. The objective of the first article was to study the normal development of vWM and visual attention, and their reciprocal influences, on children, adolescents and adults. As expected, we observed an increments of vWM capacity with age and the presence of distractors significantly reduced more vWM capacity for children. This reduction occurred to the same extent than for the teenagers and adults. Attentional selection or sensibility to interference of distractors was more important for children compared to teenagers and adults.

Several recent studies have shown that children suffering from benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS), the most common pediatric epilepsy, also experience learning disabilities and academic difficulties, executive function and vWM deficits. The goal of the second study was to identify specific cognitive profiles depending on the location of the epileptic focus (left, right, bilateral) in children with BECTS in the active phase or in remission.

Finally, the purpose of the third research was to study vWM on children suffering from BECTS in active phase or in remission, compared to matched young controls (age and sex), using neuropsychological and electrophysiological measures. We also aimed to find out if there could be less benign aspects, particularly in the psycho-affective and cognitive aspects, in children affected by this neurologic pathology.

Keywords : Visual working memory, Attention, Development, Electrophysiology, EEG, SPCN, Benign childhood epilepsy with centrot temporal spikes, BECTS, Lateralization, Epileptic focus.

Table des matières

| | |
|---|------|
| Résumé..... | i |
| Abstract | iii |
| Table des matières..... | v |
| Liste des tableaux..... | vii |
| Liste des figures | viii |
| Liste des abréviations..... | ix |
| Dédicace..... | xi |
| Remerciements..... | xiii |
| Introduction générale | 1 |
| <i>Cadre Théorique</i> | 3 |
| Chapitre 1 : La mémoire et l'attention | 4 |
| I.1. Définition et brève revue des modèles théoriques de la mémoire de travail | 4 |
| I.2. Développement de la mémoire de travail et de l'attention | 8 |
| I.3. Substrats neuronaux de la MdT | 9 |
| I.3.1) Perspective développementale | 9 |
| I.3.2) Période de rétention : maintien et manipulation..... | 11 |
| I.3.3) PRE liés à la MdTv et à l'inhibition du contrôle moteur | 13 |
| Chapitre 2 : L'épilepsie bénigne de l'enfance à pointes centro-temporales (BECTS) ou épilepsie rolandique bénigne (ERB) | 18 |
| II.1. Définition de l'épilepsie et d'une crise épileptique..... | 18 |
| II.2. Sémiologie de BECTS | 18 |
| II.3. Prévalence de l'épilepsie et de BECTS | 22 |
| II.4. BECTS et les capacités cognitives | 23 |
| II.4.1) Bénignité de BECTS ? | 23 |
| II.4.2) Déficits cognitifs liés à BECTS ? | 23 |
| II.4.3) Facteurs influençant les déficits cognitifs dans BECTS | 26 |
| II.4.4) Maintien des déficits cognitifs liés à BECTS ? | 27 |
| Chapitre 3 : Objectifs expérimentaux et hypothèses..... | 28 |

| | |
|--|-----|
| III.1. Article 1 : La capacité de MdTv et l'influence attentionnelle de l'enfance à l'âge adulte | 28 |
| III.2. Article 2 : Fonctionnement cognitif des enfants avec BECTS selon le lieu du foyer épileptique (hémisphère gauche, droit ou bilatéral)..... | 29 |
| III.3. Article 3 : Étude de la MdTv en électrophysiologie (SPCN) des enfants avec BECTS en phase active et en rémission..... | 30 |
| Chapitre 4 : Article 1 : Visual working memory capacity and the influence of attention: from childhood to adulthood. | 33 |
| Chapitre 5 : Article 2 : Does the epileptic side differently impair the cognitive functioning in patients with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS)? | 60 |
| Chapitre 6 : Article 3 : Comparing Visual Working Memory EEG study of patients with Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes in the active phase and in remission: SPCN and N2 stop. | 82 |
| Chapitre 7 : Conclusion générale | 112 |
| I. 1. Rappel des objectifs expérimentaux et intégration des principaux résultats | 112 |
| VII. 2. Limites et critiques des études | 123 |
| VII. 3. Perspectives futures et implications cliniques | 127 |
| Références..... | 131 |

Liste des tableaux

Tableau 1. Résumé des difficultés cognitives retrouvées selon le lieu du foyer épileptique.

Tableau 2. Résumé des difficultés retrouvées chez les enfants BECTS en phase active et en rémission.

Liste des figures

Figure 1. Modèle unitaire de la Mémoire de Cowan (2000).

Figure 2. Modèle en composantes multiples de la Mémoire de Baddeley et Hitch (1978, 2000).

Figure 3. Corrélats neuronaux de la MdTv.

Figure 4. Système BioSemi, montage de 64 électrodes et topographie PO7/PO8.

Figure 5. Exemple de SPCN (abscisse Temps en ms, ordonnée Amplitude en μ V).

Figure 6. Exemple de N2 stop (abscisse Temps en ms, ordonnée Amplitude en μ V).

Figure 7. Exemple d'un tracé électroencéphalographique typique d'un patient avec BECTS.

Figure 8. Résumé de la définition d'un syndrome épileptique bénin (Capovilla et al., 2009).

Liste des abréviations

AC : Administrateur central.

BECTS : Épilepsie bénigne de l'enfant à pointes centro-temporales.

BP : Boucle phonologique.

C : Central.

CPFDL : Cortex préfrontal dorsolatéral.

CPFVL : Cortex préfrontal ventrolatéral.

CPP : Cortex Pariétal Postérieur.

CVS : Calepin visuo-spatial.

EEG : Électroencéphalographie.

Fz : Frontal.

GTCS : Crise généralisée tonico-clonique ou *generalized tonico-clonic seizure*.

IBE : *International Bureau for Epilepsy*.

i.d. : id est.

IRM : Imagerie par résonnance magnétique.

JFI : Jonction frontale inférieure.

ILAE : *International League Against Epilepsy*.

MCT : Mémoire à court terme.

MdT : Mémoire de travail.

MdTv : Mémoire de travail visuelle.

MLT : Mémoire à long terme.

N2 stop : *Negative 2 stop*.

PREs : Potentiels reliés aux événements.

P : Pariétal

SIP : Sillon intrapariétal.

SOI : Sillon Intra-Occipital.

SPCN : *Sustained Posterior Controlateral Negativity*.

SPInf : Sillon pariétal inférieur.

vWM : *Visual Working Memory*.

Dédicace

« *La mère doit se considérer comme le soleil de son enfant, astre immuable et toujours rayonnant* »

Extrait de « Fragments d'un journal intime » (1838-1881)

de Henri-Frédéric Amiel, écrivain et philosophe

« *La vérité sort toujours de la bouche des enfants* »

Proverbe populaire

En hommage aux participants, voici quelques-unes des petites perles attendrissantes et de complicité dans les évaluations neuropsychologiques :

- Définition du mot Volubile : « volubile, le volume, des cheveux volubiles, c'est des cheveux avec beaucoup de volume ».
- Définition du mot Migration : « la migration, oui, c'est quand quelqu'un se trouve un peu gros, il fait de la migration ».
- Définition du mot Migration : « la migration, c'est quand tu as une migraine et que tes yeux flashent ».
- Définition du mot Île : « quelque chose au milieu de la mer, avec une petite toilette dedans, si on a envie ».
- Définition du mot Absorber : « c'est comme boire avec une paille. Comme les fourmis avec leurs lanternes, ils mangent avec leurs lanternes ».
- Définition du mot Obéir : « c'est faire ce que ta mère dit ».
- Définition du mot Alphabet : « c'est les lettres pour des chansons, ou écrire des textos ».
- Définition du mot Creux : « ben moi quand j'ai faim, j'ai un petit creux. L'arbre a faim car il est creux ».
- Définition du mot Séquestrer? « c'est pour une césarienne, tu séquestres le bébé ».
- Définition du mot Séquestrer? « ah oui, séquestrer une grenouille.... C'est l'ouvrir et regarder dedans ».
- Comment s'appelle le bébé du lion? « des bébés tigres, parce qu'ils n'ont pas encore de poils ».
- « Tu peux ralentir le chrono? il va trop vite ».
- « Tu peux être ma maman? La mienne dit toujours non... ».

- « Qu'est-ce que c'est.... (un rhinocéros)? Ba....un rhinoféroce?... ».
- « Dis, est ce qu'après la mort, on revient en vie dans le corps d'un bébé? », « je ne sais pas, qu'en penses-tu, toi? », « je sais pas... je le saurai dans très très longtemps... toi aussi tu le sauras dans longtemps, mais dans moins longtemps que moi... ».

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon petit cœur, Ilias, d'avoir apporté tout un univers de magie dans ma vie. Toi, petit être si précieux et merveilleux, que j'aime chaque jour toujours plus fort et qui m'a donné une force inépuisable pour finir ma thèse et apaiser nos vies, me rappelant à chaque instant que je devais rester forte pour continuer à diriger du mieux possible la barre de notre beau navire.

Je remercie chaleureusement mes directeurs de thèse, Dr Sarah Lippé et Dr Pierre Jolicoeur. Sarah, un grand merci pour vos conseils, votre suivi et votre énorme soutien durant ce doctorat. Pierre, merci du fond du cœur pour votre aide et votre écoute constante, ainsi que votre humour inconditionnel. Merci à vous deux de m'avoir laissé la chance de m'épanouir au sein de vos laboratoires et veuillez accepter toute ma reconnaissance et ma gratitude, sans limite.

Un grand merci à Pia Amping, pour toute votre contribution et votre soutien constant au fil de mes expériences, merci d'avoir su tout réparer quand rien ne fonctionnait.

Je tiens également à remercier tout le CERNEC, particulièrement leurs piliers, Dr Franco Lepore, Maria et Stéphane, pour ce que vous êtes et pour votre support. Un grand merci spécialement à Ahmed Semine et Thérèze Lauzé pour leurs soutiens et leurs bonnes humeur dans le Département de Psychologie.

À la clinique universitaire de psychologie, un immense merci à Nancy et Isabelle, pour vos conseils, votre écoute et votre gentillesse, et toujours, avec le sourire.

Je remercie ma collègue de projet et amie Dr Domitille Malfait pour toutes ces belles années partagées et celles à venir! Merci à mes deux stagiaires, Sandrine Indart et Jérémy Lina, pour votre travail et votre investissement.

Un grand merci à mon ami et collègue Dr Alan Tucholka, pour ton soutien et ta rigueur, ton humour et tes bêtises (notamment Mr Kangourou) qui ont su épicer allègrement mes années de doctorat.

Je tiens à remercier mes collègues et amis de laboratoire, et plus chaleureusement Isabelle Corriveau, Brandi Lee Drisdelle, Sophie Nolden, Christine Lefebvre, Patrick Bermudez, Mathilde Cerioli, Kristelle Alumni, Sébrina Aubin, Inga Knoth, Henri Cheang et Marc-Philippe Lafontaine. Merci pour cette ambiance de travail qui m'a permis d'être productive tout en gardant le sourire et de franchir pleins de nouveaux défis!

Merci à tous mes superviseurs, tout au long de mon parcours, de m'avoir apporté tout ce que vous pouviez, m'inculant autant de belles valeurs que de riches connaissances. Un immense merci inconditionnel à « mes deux coups de cœur cliniques » et modèles pour toujours, Dr Catherine Vanasse et Geneviève Duchesne. Vous m'émerveillez autant dans la vie professionnelle que sur le plan humain. J'espère pouvoir un jour réussir à être une aussi bonne clinicienne que vous.

Je tiens à remercier tous mes amis, pour votre soutien sans limite, votre amour inconditionnel, votre immense générosité, sans qui tout cela n'aurait pas pu voir le jour. Un grand merci particulièrement à ma super bande d'amis de longue date, Caro Pouet Pouet, Steph, Carlos, Tom et Miko. Merci aussi à mes amis en or, Eve et Ju, Sabrina, Mathilde et Joe, Val, Mélissa, Anne-So, Émilie, Anouk et Amandine. Je tiens à remercier du fond du cœur ma meilleure amie Caroline Kraushaar, pour tous les excellents moments partagés, mais aussi les plus durs, où tu as toujours su m'offrir ton écoute, de très bons conseils, ton soutien, ton aide et ton amour, quels que soient l'heure ou le pays.

Dans le monde de la recherche, un grand merci à Dr Willy Mayo de m'avoir accueilli dans son laboratoire, de m'avoir donné le goût pour la recherche, et d'avoir toujours eu la main tendue, même des années après. Merci aussi à toi, Dr Marion Amirault, pour tout ce que tu nous as appris en recherche, pour ton excellence, ta vivacité et ta détermination. Je te remercie d'être qui tu es, belle maman courageuse (et pas que), et d'être là, toujours. Je suis fière de pouvoir compter parmi tes amies.

Un grand merci et ma plus grande reconnaissance à ma famille, notamment ma sœur Anne-Laure, mon frère Thibaud, mes parents et mamie Cot Cot, pour votre soutien toutes ces années, et surtout dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour votre amour plus qu'inconditionnel, votre patience inégalable et surtout d'avoir toujours cru en moi. Merci Anne-Laure pour tout ton humour inébranlable, qui réussit toujours à me faire rire quelle que soit la situation, tes conseils avisés et ton support en tout temps. Merci Maman de m'avoir transmis ta curiosité et ton caractère, pour ton écoute et ton soutien. Vous êtes les racines solides et stables de mon cheminement.

Finalement, un immense merci à mes petits participants et leurs familles, sans qui cette thèse n'aurait pu voir le jour...

Introduction générale

Depuis l'explosion des neurosciences il y a une vingtaine d'années, les travaux sur la mémoire de travail (MdT) et l'attention se sont multipliés, en utilisant une méthodologie variée chez des populations de différents âges. La plupart de ces recherches ont étudié ces fonctions cognitives, mais de façon indépendante, id est, sans étudier l'influence réciproque de l'attention sur la MdT. Ces recherches ont démontré que les capacités attentionnelles et de MdT, notamment concernant la sphère visuelle, augmentent avec l'âge et que ce développement est crucial pour les apprentissages quotidiens et scolaires. D'ailleurs, plus de la moitié des enfants souffrant d'épilepsie bénigne de l'enfance à pointes centro-temporales (BECTS) éprouvent des difficultés dans leurs apprentissages quotidiens et scolaires. Cependant, les études sur le développement des capacités mnésiques et des fonctions exécutives dans cette condition, considérée comme bénigne, demeurent encore floues.

Par ailleurs, ces capacités mnésiques ont été étudiées avec un paradigme récent utilisé en électroencéphalographie (EEG) chez l'adulte. En effet, ce paradigme permet d'isoler un potentiel relié aux événements (PRE), la SPCN (*« Sustained Posterior Controlateral Negativity »*). Cette composante permette d'évaluer les capacités de MdTv, son amplitude se modulant selon la charge présentée et la capacité individuelle. Si nous ajoutons une variante dans l'expérience, se nommant une tâche de signal stop et qui n'affecte pas l'évaluation de la MdTv, cela permet d'évaluer la capacité d'inhibition du contrôle moteur. En effet, grâce à la présence rare et aléatoire d'un stimulus sonore au moment de donner la réponse motrice, nous pouvons isoler la N2 stop (*« Negativite 2 stop »*).

Parallèlement, le développement de la MdTv et de l'attention, et leurs influences réciproques, n'ont été que très rarement étudié chez des enfants, des adolescents et des adultes

au sein de la même étude. De surcroît, aucune étude n'a, à notre connaissance, évalué la capacité de MdTv en électrophysiologie chez des enfants et des adolescents. En outre, nous ne connaissons aucun travail qui a étudié cette capacité en s'intéressant à une condition pédiatrique, BECTS, et notamment en EEG. Par ailleurs, il existe seulement de rares travaux sur la comparaison des fonctions cognitives entre des patients BECTS en phase active et en rémission.

Ainsi, ce manuscrit est organisé en deux grandes parties. La première partie traite du contexte théorique, où seront introduites les connaissances actuelles sur la MdT, l'attention (Chapitre 1) et BECTS (Chapitre 2). Dans la deuxième partie seront présentés les paradigmes expérimentaux à travers les trois articles qui portent respectivement sur l'influence de l'attention sur la MdTv de l'enfance à l'âge adulte (Chapitre 4), sur l'impact du foyer épileptique sur le fonctionnement cognitif des enfants souffrant de BECTS (Chapitre 5), et finalement, sur l'étude comparative de la MdTv en électrophysiologie chez des enfants souffrant de BECTS en phase active et en rémission et leurs jeunes contrôles appariés (Chapitre 6). Enfin, dans la dernière section, une conclusion générale et des perspectives de recherches futures seront adressées.

Cadre Théorique

Chapitre 1 : La mémoire et l'attention

I.1. Définition et brève revue des modèles théoriques de la mémoire de travail

De nombreux modèles théoriques de la MdT et de l'attention existent, ces deux fonctions cognitives remportant certainement le palmarès du plus grand nombre de recherches à leur actif, qu'elles aient été étudiées par de multiples courants de pensées (comportementaliste, cognitiviste...), avec un large panel de méthodes (tâches de détection, d'empan, de reconnaissance...) et d'outils (EEG, IRM...), mais aussi avec différents âges de population et de nombreuses populations pathologiques. Ainsi, nous définirons et reverrons brièvement ici les modèles auxquels nous nous sommes référés, en particulier celui de Cowan (1988) et celui de Baddeley & Hitch (1974). En effet, ces deux modèles, bien qu'ils diffèrent dans leurs conceptions théoriques, s'avèrent constituer des bases essentielles et des références pour étudier et comprendre la MdT et permettent des conclusions et des discussions intégratives et complètes de nos différentes études.

Les précurseurs des modèles de la mémoire, tels que Broadbent (1958), Atkinson & Shiffrin (1968) et Norman & Shallice (1986), ont offert les prémisses de l'élaboration des modèles robustes dont nous disposons aujourd'hui et ont permis à des auteurs comme Cowan (1988), d'établir un nouveau modèle moderne et solide. En effet, celui-ci propose une conception unitaire de la MdT (voir Figure 1). Il postule donc l'existence d'un seul et unique système de mémoire dont les traces mnésiques varient dans leurs états d'activation grâce au focus attentionnel. Selon Cowan (2010), la MdT correspond à « une petite quantité d'éléments maintenus dans un état facilement accessible afin d'être disponible pour compléter des tâches cognitives ». Ainsi, la mémoire de travail (MdT) permet alors le maintien d'éléments à un seuil

d'activation adéquat, afin de les rendre accessibles pour la réalisation de la tâche en cours (stockage et traitement). Les éléments les plus activés de la MdT sont accessibles à la conscience grâce au focus attentionnel, assurant l'efficience de la MdT. Le focus attentionnel et la MdT sont des processus interdépendants qui sont en interaction. Ils sont intégrés dans la mémoire à long terme (MLT). Ainsi, cette capacité s'avère indispensable tant pour le développement précoce de tous nos apprentissages, que pour la réalisation d'une quelconque activité quotidienne.

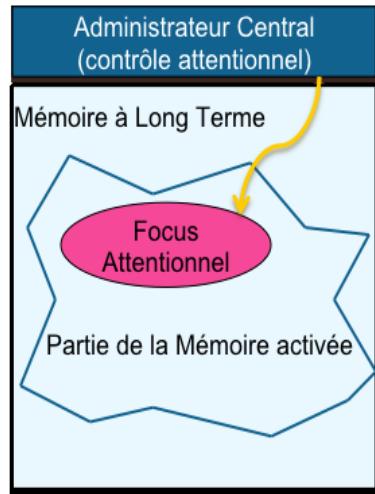


Figure 1. Modèle unitaire de la Mémoire de Cowan (2000).

De plus, dans le cadre de ce travail, nous faisons référence à deux dimensions de l'attention qu'il nous est nécessaire de distinguer, et qui agissent sur la capacité de la MdT: le focus attentionnel (ou attention sélective) et le contrôle de l'attention (Cowan et al., 2005). Ainsi, le focus attentionnel permet la sélection d'une information pour le traitement en dépit des autres informations (Cowan et al., 2005). Le contrôle de l'attention influence la capacité à

maintenir des items en mémoire en même temps qu'ils sont traités (Cowan et al., 2005), correspondant aussi à l'administrateur central (AC) du modèle de Baddeley (2000).

Quant au modèle structurel de Baddeley & Hitch (1974), il propose une alternative de la MdT, en intégrant le concept de la manipulation à celui de stockage des informations (voir Figure 2). De plus, Baddeley (2007) ajoute que cette capacité est limitée et souligne l'implication des fonctions exécutives et attentionnelles dans la MdT. Ici, la MdT n'est pas intégrée à la MLT. Ce modèle est constitué de « composantes multiples », puisqu'il est caractérisé initialement de trois composantes indépendantes divisées en plusieurs sous-systèmes: un élément central appelé administrateur central (AC) qui supervise deux systèmes esclaves (MdT), le calepin visuo-spatial (CVS) et la boucle phonologique (BP). L'AC est un système de gestion attentionnelle qui contrôle et coordonne les éléments provenant du CVS et de la BP. Il permet donc d'allouer l'attention nécessaire, de sélectionner les stratégies les plus efficaces à la réalisation des objectifs, notamment en manipulant et en intégrant les éléments stockés en MLT. Il autorise aussi le transfert des éléments maintenus en mémoire à court terme (MCT) vers la MLT et il contrôle leurs traitements (encodage et récupération). Miyake & Shah (1999) précisent plusieurs fonctions de l'AC en l'assimilant aux fonctions exécutives (flexibilité mentale, actualisation des informations ; Eustache & Desgranges, 2010). Nous nous intéressons particulièrement à la MdTv, et donc au CVS, qui est caractérisé par deux sous-systèmes : un système de stockage temporaire et un mécanisme de rafraîchissement de l'information, avec des fonctions spécialisées et distinctes pour les informations visuelles, spatiales et kinesthésiques. Plusieurs études ont montré des limites dans ce modèle, ce qui a conduit Baddeley (2000) à inclure une nouvelle composante de capacité limitée: le buffer épisodique. Celui-ci permet le

stockage temporaire d'informations entre la MdT et la MLT, ainsi que le stockage des épisodes avec leurs contextes spatio-temporels, grâce au contrôle de l'AC (Eustache & Desgranges, 2010, voir Figure 2).

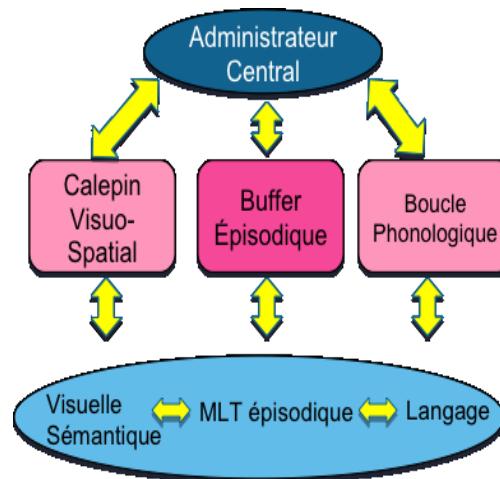


Figure 2. Modèle en composantes multiples de la Mémoire de Baddeley & Hitch (1978, 2000).

Bien que ces modèles ne soient pas les seuls modèles actuels explicatifs et pertinents, ils restent cependant une référence en neuropsychologie et en psychologie cognitive. Selon les tendances modernes, nous utiliserons le terme de MdT, puisque nos épreuves nécessiteront le maintien (mémoire à court terme, MCT) et la manipulation des items mémorisés (MdT).

I.2. Développement de la mémoire de travail et de l'attention

La MdT a pu être évaluée dès l'âge de 5,5 mois et elle se développe de façon importante entre 6 et 12 mois (Pelphrey et al., 2004; Perone, Simmering, & Spencer, 2011; Reznick, Morrow, Goldman, & Snyder, 2004). Gathercole (1999) et Gathercole, Pickering, Ambridge, & Wearing (2004) révèlent que les capacités du CVS augmentent tout d'abord de façon abrupte jusqu'à 6 ans, puis progressivement de 6 à 12 ans, où elles atteignent enfin des performances similaires à celles obtenues par les adultes. Une sensibilité à l'interférence, normalement contrôlée par un AC efficient, est notable jusqu'à 8 ans (Hale, Bronik, & Fry, 1997) et les performances recrutant l'AC s'améliorent progressivement jusqu'à 16 ans (Gathercole, 1999). La quantité d'items pouvant être maintenus et manipulés en MdT augmente donc considérablement de l'enfance à l'âge adulte (Brahmbhatt, White, & Barch, 2010; Cowan, & al., 2005; Crone, Wendelken, Donohue, van Leijenhorst, & Bunge, 2006; Diamond, 2002; Gathercole, 1994, 1999; Klingberg, 1998; Luciana & Nelson, 1998).

Chez une population adulte, il est estimé que peuvent être maintenus en MdTv entre 3 et 5 items (Cowan, 2001; Luck & Vogel, 1997; Todd & Marois, 2004, 2005). Cette limite entre 3 et 5 groupes (*chunks*) d'informations (Cowan, 2001) peut être due à l'atteinte du maximum de la capacité attentionnelle. Toutefois, certains auteurs (Brahmbhatt et al., 2010 ; Cowan et al., 2010) démontrent que l'attention ne peut pas à elle seule expliquer les différences développementales. En effet, les divergences de capacités entre les enfants et les adultes ne sont pas attribuables à des différences lors de l'encodage, puisque lorsque les auteurs le facilitent, les performances chez les enfants les plus jeunes ne s'améliorent pas (Cowan, 2011; Cowan, AuBuchon, Gilchrist, Ricker, & Saults, 2011). Ces chercheurs supposent que les différences développementales de la MdTv s'expliquent par l'amélioration de la capacité à maintenir en

MdT des items à travers le temps. Cowan (2010) et Reznick (2009) considèrent néanmoins que les mécanismes facilitant l'amélioration de la capacité de MdTv pendant le développement restent flous (Cowan, Morey, AuBuchon, Zwilling, & Gilchrist, 2010).

Cependant, d'autres recherches défendent que les différences développementales peuvent être attribuées aux capacités de vitesse du traitement, de MCT, ou aux processus de contrôle des fonctions exécutives lors de la manipulation des informations encodées (Case, 1992; Cowan, 2010; Diamond, 2002; Hitch, 2002; Pascual-Leone, 1995; Pickering, 2001). Cette hypothèse repose sur les données structurelles et fonctionnelles du cerveau. En effet, les fonctions cognitives se développent à mesure que la maturation cérébrale progresse. Ainsi, il faudrait être en mesure d'identifier les substrats neuronaux qui soutiennent ces fonctions cognitives, pour en souperer leurs influences sur les différences développementales de la MdT.

I.3. Substrats neuronaux de la MdT

I.3.1) Perspective développementale

L'enfance est la période de la vie où le cerveau évolue énormément, tant sur le plan microscopique que macroscopique, structurel que fonctionnel (Purves & al., 2005), conduisant à la maturité cérébrale et cognitive (Klingberg et al., 2002).

Bien que l'intérêt s'accroisse depuis une vingtaine d'années, peu d'études neurophysiologiques comparent les capacités de la MdT, à la fois chez des enfants et des adultes (Thomas et al., 1999). Des résultats différents peuvent en outre être obtenus selon les études en fonction de la méthodologie utilisée ou selon la composante évaluée (Brahmbhatt et al., 2010; Jolles, Kleibeuker, Rombouts, & Crone, 2011). Ainsi, nous nous intéresserons ici aux substrats

neuronaux impliqués lors de la passation de tâches d'empans simples évaluant la sphère visuelle de la MdT (MdTv), que nous avons utilisées lors de la réalisation de notre recherche. Ces tâches d'empans sont dites simples, car elles nécessitent seulement le maintien des items et un degré moindre de manipulation pour récupérer les informations, en opposition aux tâches d'empans complexes, qui requièrent le maintien, la manipulation et le traitement des informations.

Les performances obtenues lors de la réalisation de tâches de MdTv augmentent avec l'âge et seraient corrélées positivement avec la partie postérieure du sillon frontal supérieur (SFS), avec le sillon pariétal inférieur (SPInf) et le sillon intrapariétal (SIP) bilatéral (voir Figure 3, Courtney, Petit, Maisog, Ungerleider, & Haxby, 1998; D'Esposito, 2001; Klingberg et al., 2002; Klingberg, 2006; Pessoa, Gutierrez, Bandettini, & Ungerleider, 2002; Rowe, Toni, Josephs, Frackowiak, & Passingham, 2000). Des études rapportent aussi des activations du SFS lors du déploiement du contrôle attentionnel (Hopfinger, Buonocore, & Mangun, 2000; Klingberg et al., 2002). Par conséquent, nous pourrions supposer un développement similaire de la MdTv et du contrôle attentionnel dès l'enfance.

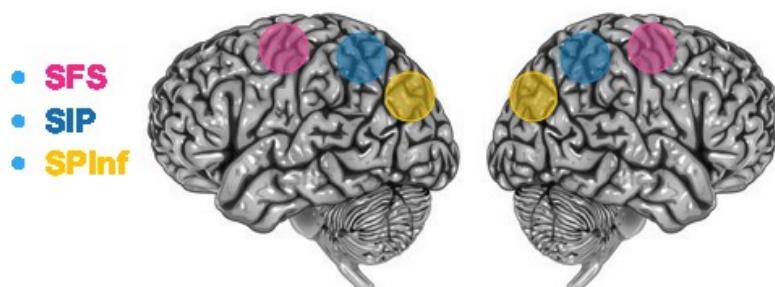


Figure 3. Corrélates neuronaux de la MdTv.

Ces données suggèrent que les substrats neuronaux soutenant la MdTv sont présents relativement tôt, bien qu'ils tendent à se développer et à augmenter leur efficacité au fil de l'âge

(Brahmbhatt et al., 2010). Klingberg (2006) précise que le degré d'activation des régions frontopariétales serait corrélé avec le degré de myélinisation. Ainsi, la capacité de la MdTv et l'activation cérébrale augmenteraient avec la progression de la myélinisation durant le développement (Sowell, Thompson, Holmes, Jernigan, & Toga, 1999).

D'après plusieurs études en imagerie fonctionnelle, l'activation du lobe préfrontal latéral droit et du lobe pariétal s'intensifierait à mesure de l'amélioration de la performance comportementale avec l'âge, et aussi avec l'augmentation de la charge en MdTv durant la période de rétention (Cohen et al., 1997; Courtney, Ungerleider, Keil, & Haxby, 1997; Pessoa et al., 2002). Ainsi, cette activation resterait inférieure chez les enfants (7-12 ans), comparativement à des adolescents (11-15 ans) et des adultes (Thomason et al., 2009). Plusieurs études chez l'adulte ont permis de préciser que parmi ces activations frontopariétales, l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) serait fortement corrélée à la réussite lors de tâches de MdT (Pessoa et al., 2002), tout comme le cortex préfrontal ventrolatéral (CPFVL; (Conklin, Luciana, Hooper, & Yarger, 2007) et le cortex pariétal supérieur (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Wager & Smith, 2003).

I.3.2) Période de rétention : maintien et manipulation

Sur le plan neuronal, il est aussi intéressant de considérer la MdTv en la divisant en composantes de maintien des informations et de manipulation. Ainsi, le CPFDL, plus spécifiquement droit (Jolles et al., 2011), semble être impliqué dans le maintien des informations, puisque son activation augmenterait en fonction de la charge en MdT selon certaines études (Narayanan et al., 2005; Rypma, Prabhakaran, Desmond, Glover, & Gabrieli, 1999; Veltman, Rombouts, & Dolan, 2003). Celui-ci est encore immature chez les enfants

(Thomason et al., 2009). D'autres études suggèrent en revanche que lors du maintien des informations, le CPFVL serait davantage impliqué que le CPFDL (Conklin et al., 2007). Par ailleurs, Todd, Han, Harrison, & Marois (2011) ont montré que la durée de l'encodage d'items visuels non spécifiques en MdTv serait associée avec le décours temporel de l'activation de la jonction frontale inférieure (JFI), indépendamment des processus perceptifs ou attentionnels. Cette région avait déjà été montrée comme impliquée dans la sélection et le transfert (Roth, Serences, & Courtney, 2006), mais aussi dans la récupération des items dans la MdTv (Brass & von Cramon, 2004; Bunge, Kahn, Wallis, Miller, & Wagner, 2003). La JFI serait aussi sollicitée durant le maintien d'items en MdTv (Todd et al., 2011), ce qui suggère que les processus d'encodage et de maintien pourraient se chevaucher au niveau neuronal. De plus, le SIP serait aussi sensible à la durée de présentation des stimuli. Cette activation du SIP, notamment gauche, pourrait être liée à la modulation de l'attention pour faciliter l'encodage en augmentant la saillance des stimuli (Cowan, 2011; Corbetta, Kincade, Ollinger, McAvoy, & Shulman, 2000; Hopfinger et al., 2000; Kastner, Pinsk, De Weerd, Desimone, & Ungerleider, 1999).

Lorsque les tâches impliquent également l'utilisation des fonctions exécutives pour la manipulation, le CPFDL, qui est une des structures qui se développe le plus tardivement, serait aussi crucial (Crone, Wendelken, Donohue, van Leijenhorst, & Bunge, 2006 ; Curtis & D'Esposito, 2003; D'Esposito, Postle, Ballard, & Lease, 1999; Petrides, 2000; Sakai & Passingham, 2003; Smith & Jonides, 1999; Wager & Smith, 2003; Wagner, Maril, Bjork, & Schacter, 2001).

Ces données en imagerie sont cohérentes avec les études récentes en électroencéphalographie (EEG), qui ont mis en évidence des potentiels reliés aux évènements

(PREs), id est des index neurophysiologiques liés à la MdTv des régions pariéto-occipitale et frontale (respectivement PO7/PO8, Fz, voir Figure 4, Brisson & Jolicoeur, 2007).

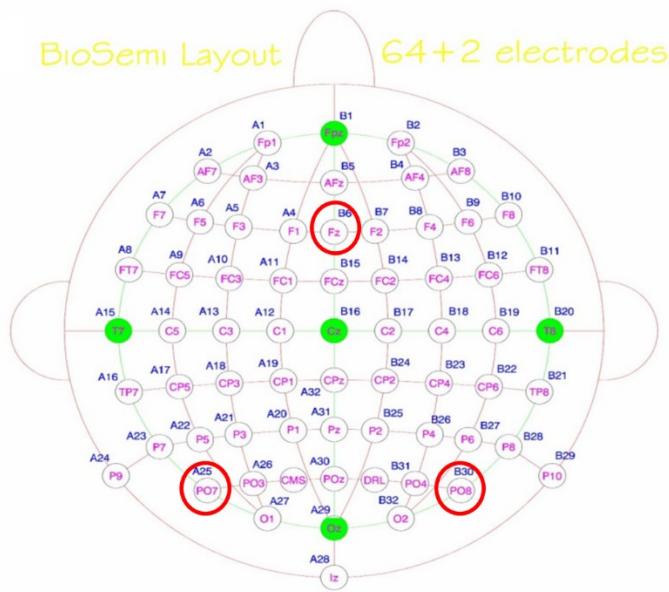


Figure 4. Système International 10/20 BioSemi, montage de 64 électrodes et topographie PO7/PO8 et Fz.

I.3.3) PRE liés à la MdTv et à l'inhibition du contrôle moteur

La composante électrophysiologique SPCN (« *Sustained Posterior Controlateral Negativity* », voir Figure 5) voit son activité modulée selon le nombre d'items à maintenir et elle est considérée comme reflétant les capacités de la MdTv (Robitaille, Grimault, & Jolicoeur, 2009; Robitaille et al., 2010; Todd & Marois, 2004, 2005; Vogel & Machizawa, 2004). L'activité de la SPCN est obtenue en combinant l'activité des deux hémisphères cérébraux (soustraction de l'activité visuelle de l'hémisphère ipsilatéral à la présentation à l'activité de MdTv et visuelle de l'hémisphère controlatéral), ce qui permet donc de mesurer les

capacités de la MdTv par hémisphère. A notre connaissance, aucune étude n'a étudié la SPCN chez des jeunes.

La SPCN est une composante négative qui reflète de façon latéralisée l'encodage et le maintien de représentations actives en MdTv et qui sert à prédire les différences interindividuelles des capacités de la MdTv (Vogel & Machizawa, 2004). La SPCN apparaît environ 400 ms après le début de la présentation des stimuli et elle persiste tout au long de la durée de l'intervalle de rétention (Jolicoeur, Brisson & Robitaille, 2008). Son amplitude croît à mesure que le nombre d'items à maintenir augmente en MdTv, dans l'hémisphère cérébral controlatéral à l'hémichamp de présentation des stimuli. Ceci nous donne ainsi une mesure de cette capacité par hémisphère en soustrayant l'activité cérébrale controlatérale à la stimulation à l'activité ipsilatérale. Sur le plan cérébral, les substrats neuronaux responsables de la SPCN sont situés dans le cortex pariétal postérieur (CPP) et dans le cortex occipital latéral (Vogel et Machizawa, 2004 ; Todd et Marois, 2005). Ces activations sont d'ailleurs plus précisément retrouvées dans le sillon intrapariétal et le sillon intraoccipital (respectivement SIP et SOI, Robitaille, Grimault & Jolicoeur, 2009 ; Robitaille et al., 2010 ; Todd & Marois, 2004), et également dans le lobe PF et frontal pour le maintien et la consolidation des items en MdTv (Curtis & D'Esposito, 2003 ; Smith & Jonides, 1999). Cependant, lorsque la capacité en MdTv est dépassée, l'amplitude de la SPCN atteint une limite asymptotique. Cette amplitude maximale est donc dépendante de la capacité de la MdTv de chaque individu. Par ailleurs, l'amplitude de la SPCN est plus petite pour les essais incorrects par rapport à ceux corrects (Vogel & Machizawa, 2004).

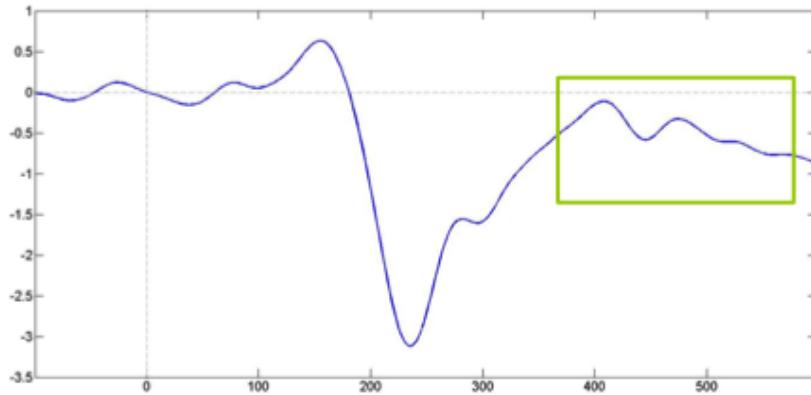


Figure 5. Exemple de SPCN (abscisse Temps en ms, ordonnée en μ V).

Étant donné que ce paradigme évaluant la MdTv se prêtait à l'introduction d'un paramètre additionnel, nous avons décidé d'ajouter la présence d'un stimulus auditif rare au moment où le sujet donnait sa réponse. La N2 stop (*« Negative 2 stop »*) est une composante électrophysiologique qui reflète la capacité d'inhibition d'une réponse motrice en cours suite à la présentation rare et aléatoire d'un stimulus sonore au moment de donner sa réponse. En effet, le stimulus sonore requiert un contrôle moteur de la part du sujet dans une *« Stop Signal Task, SST »* (Kramer, Knight et Munte, 2011). La N2 stop apparaît environ 200 à 500 ms après la présentation du signal sonore dans les régions fronto-pariétales (Kramer, Knight, and Munte, 2011 ; Ramautar, Kok, Ridderinkhof, 2004). Plus il y a un succès du contrôle moteur, c'est-à-dire de l'inhibition pour donner une réponse, plus l'amplitude de la N2 stop est grande.

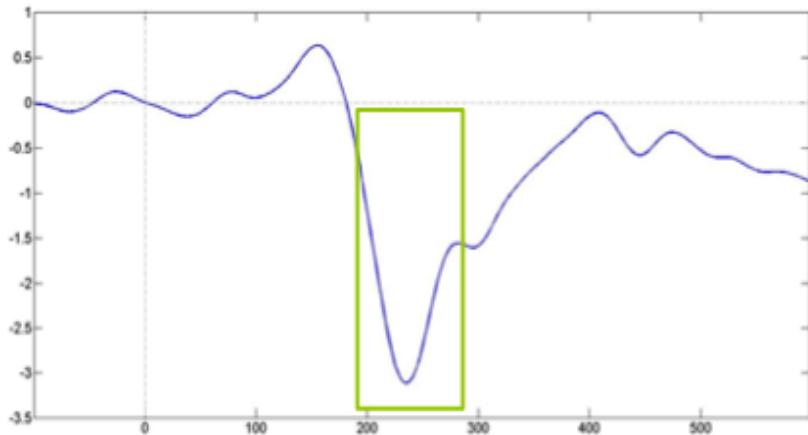


Figure 6. Exemple de N2 stop (abscisse Temps en ms, ordonnée en μ V).

En résumé, les épreuves de MdTv et d'inhibition du contrôle moteur sont liées à des activations dans les régions frontales et pariéto-occipitales, chez les adultes. Des différences développementales sont relevées dans l'intensité des activations en imagerie pour la MdTv. Par ailleurs, l'attention joue un rôle important lors de l'évaluation de la MdTv, puisque le lien entre la MdT et l'attention ne serait pas restreint au maintien des items, mais étendu aussi à la période d'encodage (Todd et al., 2011). Ainsi, nous étudierons l'implication de la sélection attentionnelle sur la performance en MdTv selon l'âge (article 1). De surcroît, le développement de la MdT est crucial pour l'acquisition d'autres habiletés, telles que la lecture et le raisonnement complexe (Engle, 1999; Hale et al., 1997; Hulme et Roodenrys, 1995; Klingberg, 2006; Klingberg et al., 2002). Or, plusieurs études montrent des déficits cognitifs, notamment de la MdTv, mais aussi académiques, chez des enfants souffrant d'épilepsie bénigne de l'enfance à pointes centro-temporales (BECTS), que nous avons documenté selon le lieu du foyer épileptique (foyer dans l'hémisphère gauche, droit ou bilatéral, article 2). Cependant, la littérature existante reste encore lacunaire et discordante (Malfait & Lippé, 2011). À notre

connaissance, aucune recherche n'a étudié le développement de la MdTv et l'inhibition du contrôle moteur chez des enfants et des adolescents avec BECTS et en rémission de cette épilepsie, notamment à travers une tâche cognitive comportementale, couplée avec des données d'EEG (article 3).

Chapitre 2 : L'épilepsie bénigne de l'enfance à pointes centro-temporales (BECTS) ou épilepsie rolandique bénigne (ERB)

II.1. Définition de l'épilepsie et d'une crise épileptique

D'après l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) et l'*International Bureau for Epilepsy* (IBE) (Fisher et al., 2005), l'épilepsie se définit comme une maladie cérébrale se traduisant par une variété de troubles de différentes étiologies, qui sont caractérisés par une prédisposition au dysfonctionnement récurrent, transitoire et imprévisible du fonctionnement cérébral normal, appelé crises épileptiques. L'ILAE et l'IBE (Fisher et al., 2005) considèrent que nous devons parler d'épilepsie lors de l'occurrence d'au moins une crise épileptique et de la présence d'une altération cérébrale durable qui favorise l'apparition de nouvelles crises. Ces aspects sont associés avec des perturbations neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales. D'un point de vue physiopathologique, une crise épileptique, quelle que soit son étiologie, se définit par « la décharge paroxystique hypersynchrone et auto-entretenue d'une population plus ou moins étendue de neurones corticaux hyperexcitables » (Danziger & Alamowitch, 2003). Une crise est dite focale ou partielle lorsque le départ de la crise épileptique est circonscrit à une petite population de neurones, en opposition à crise généralisée, dont le départ est caractérisé par l'embrasement général du cortex.

II.2. Sémiologie de BECTS

En 2001, la *Commission on Classification and Terminology of ILAE* propose de définir BECTS comme une épilepsie à crises focales ou partielles, à partir des caractéristiques EEG et cliniques. BECTS est une condition dépendante de l'âge, causée par « l'hyperexcitabilité du

système somatosensoriel ou somatomoteur » d'un système de neurones d'un seul hémisphère cérébral, sans lésion apparente ou anormalité structurelle (Capovilla et al., 2009).

Concernant la **sémiologie clinique**, la crise débute fréquemment de manière focale en affectant unilatéralement la sensorimotricité de la face, de la zone oropharyngolinguale et du bras. Il peut y avoir la présence de tonico-clonie, d'hypersalivation, d'interruption du langage et parfois l'émission de bruits gutturaux (Shields & Snead, 2009). La crise s'accompagne parfois d'une perte de conscience et peut aboutir sur une crise généralisée tonico-clonique (Chan & Lee, 2011). Concernant les crises, 75% des patients en ont seulement la nuit (Chan & Lee, 2011), environ 20% ont des anormalités épileptiques entre les crises (interictales) ou plusieurs crises durant la journée et 10% à 13% des patients n'ont qu'une seule crise épileptique. Les crises durent entre 1 et 3 minutes en général (Panayiotopoulos, Michael, Sanders, Valeta, & Koutroumanidis, 2008). BECTS débute entre 1 et 14 ans, mais dans 75% des cas entre 7 et 10 ans (Fejerman, 2009; Panayiotopoulos et al., 2008). Elle touche 1,5 fois plus souvent les garçons que les filles (Chan & Lee, 2011; Panayiotopoulos et al., 2008). La rémission est complète pour la plupart des patients à l'âge de 16 ans (Chan & Lee, 2011; Shields & Snead, 2009), et un patient avec BECTS est considéré en rémission lorsqu'il est sevré de la médication anti-épileptique et ne fait plus de crise pendant deux années consécutives. Cependant, plus le début de BECTS survient tôt et plus le nombre de crises est élevé, moins le pronostic est favorable, notamment concernant la résolution des crises et les fonctions cognitives (Piccinelli et al., 2008). Dans ce cas, et lorsque les patients expérimentent plus de 3 crises, une médication est préconisée (Chan & Lee, 2011).

Concernant la **sémiologie électrophysiologique**, le tracé EEG montre, sur un fond de tracé normal, la présence de décharges de pointes-ondes centro-temporales (voir Figure 8 qui

présente C3/C4, mais qui peut également se retrouver à C5/C6; Panayiotopoulos et al., 2008), pouvant être expliquée par l'hyperexcitabilité du système somatosensoriel ou somatomoteur (Capovilla et al., 2009). Ces décharges épileptiques de la région péricallosale augmentent durant le sommeil ou la somnolence, et elles sont parfois interictales (Fejerman, 2009). Bien qu'elle soit considérée comme bénigne, l'immaturité du développement de l'activité électrique du cerveau des enfants avec BECTS peut être liée à une tendance à obtenir des performances cognitives plus faibles (Tedrus, Fonseca, Tonelotto, Costa, & Chiodi, 2006).

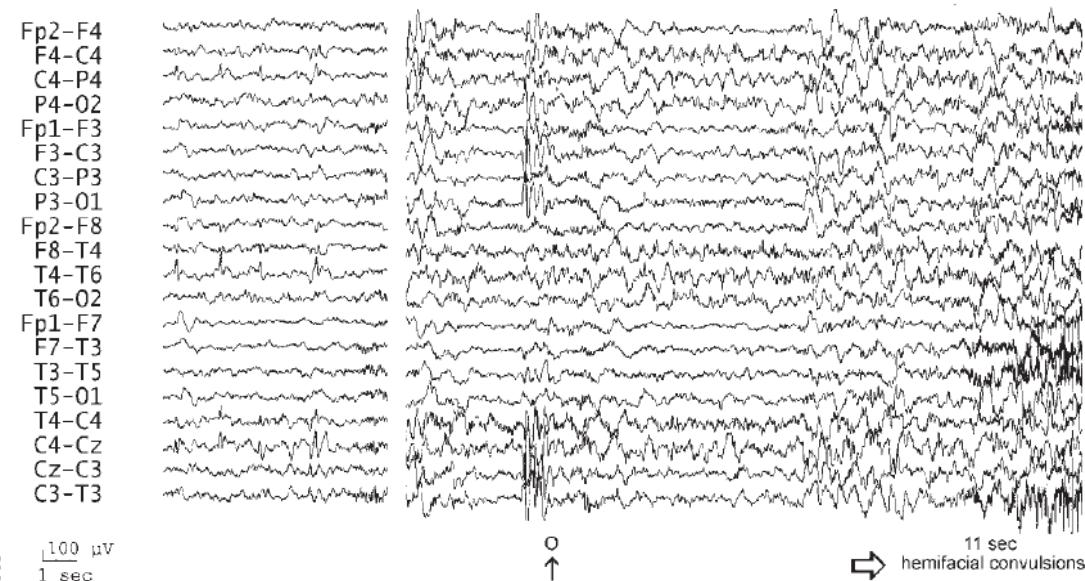


Figure 7. Exemple d'un tracé électroencéphalographique ictal typique d'une épilepsie BECTS (Panayiotopoulos et al., 2008). « *Le début de la décharge ictale devient plus proéminent dans les régions centrales droites (flèche noire) et les premiers événements cliniques (flèche ouverte) arrivent 12 secondes plus tard et consistent de symptômes moteurs de l'hémiface. La crise se termine par une crise généralisée tonico-clonique (CGTC)* » (Panayiotopoulos et al., 2008).

Concernant la **nosographie**, BECTS est incluse dans la classe de syndrome épileptique bénin (voir Figure 7), dont la définition s'articule autour de 4 concepts (Capovilla et al., 2009): « **(1) la rémission des crises** spontanée ou grâce à la médication. Cet aspect doit être la caractéristique la plus fiable, pour pratiquement tous les cas, **(2) sans séquelle**, surtout concernant le développement cognitif, mais aussi la qualité de vie et la réalisation des attentes, **(3) diagnostiquée au début**, avec des critères cliniques et/ou EEG, ce qui devrait permettre de suivre l'évolution de cette « bénignité ». Ce diagnostic précoce permet de compléter les procédures et les aménagements thérapeutiques en utilisant la médication adéquate. **(4) Le traitement n'est pas toujours nécessaire**. Ceci implique que l'évolution de la maladie, en particulier pour les entités âge-dépendantes, peut être considérée comme bénigne au regard du traitement ». Cependant, ces auteurs soulignent le fait que plusieurs études retrouvent chez ces patients des séquelles neuropsychologiques, qui peuvent être imputables à la maladie, au traitement antiépileptique ou à des facteurs psychosociaux.

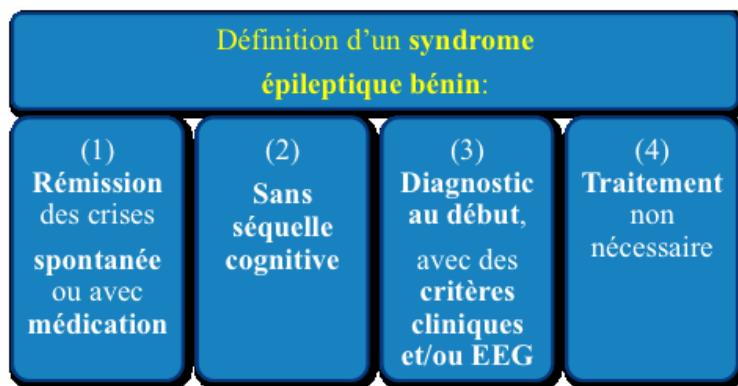


Figure 8. Résumé de la définition d'un syndrome épileptique bénin (Capovilla et al., 2009).

Concernant l'**étiologie** de BECTS, elle est dite idiopathique. Cependant, certaines études défendent qu'elle serait plutôt génétique (Shields & Snead, 2009), avec une transmission hétérogène autosomale dominante (Bali, Kugler, & Pal, 2005; Kugler et al., 2008; Neubauer & al., 1998). D'autres auteurs, tels que Vadlamudi et ses collaborateurs (2004, 2006), affirment que les implications génétiques sont mineures, en montrant qu'il n'y a pas de concordance entre des jumeaux monozygotes et dizygotes, dont un des jumeaux souffre de BECTS classique. Cependant, il semble pertinent de considérer l'hypothèse d'une possible anormalité héréditaire de la maturation cérébrale dans BECTS, du fait qu'elle possède des caractéristiques EEG dépendantes de l'âge et des symptômes cliniques, qui disparaissent à la puberté (Doose, Neubauer, & Carlsson, 1996).

II.3. Prévalence de l'épilepsie et de BECTS

La prévalence de l'épilepsie au Canada est d'environ 1% de la population générale (Tellez-Zenteno, Pondal-Sordo, Matijevic, & Wiebe, 2004) et d'environ 1% chez les enfants (Prasad, Sang, Corbett, et Burneo, 2011). La prévalence de BECTS se situe entre 15% et 25% de toutes les épilepsies infantiles (Lindgren et al., 2004; Shields & Snead, 2009), ce qui constitue la forme de crise focale bénigne la plus commune chez les enfants épileptiques (Chan & Lee, 2011; Fejerman, 2008).

II.4. BECTS et les capacités cognitives

II.4.1) Bénignité de BECTS ?

BECTS était initialement considérée comme bénigne, puisque les capacités cognitives étaient préservées ou se normalisaient lors de la rémission (Bagietto et al., 2001; Beaussart, 1972; D'Alessandro et al., 1990; Lindgren et al., 2004; Loiseau, Duche, Cordova, Dartigues, & Cohadon, 1988), d'où la certaine discordance des résultats pouvant être retrouvés dans la littérature. En effet, de plus en plus les recherches récentes indiquent qu'environ la moitié des enfants souffrant de BECTS présentent des difficultés scolaires (Sarco et al., 2011), mais aussi des déficits du quotient intellectuel et/ou des capacités cognitives (Bagietto et al., 2001; Metz-Lutz & Filippini, 2006; Weglage, Demsky, Pietsch, & Kurlemann, 1997).

II.4.2) Déficits cognitifs liés à BECTS ?

Bien que certaines études affirment que l'efficience intellectuelle de ces patients est adéquate (Croona, Kihlgren, Lundberg, Eeg-Olofsson, & Eeg-Olofsson, 1999; D'Alessandro et al., 1990; Giordani et al., 2006; Heijbel, Blom, & Bergfors, 1975), une littérature récente démontre qu'il existe des déficits cognitifs spécifiques variés (Danielsson & Petermann, 2009), notamment de la MdT et de l'attention (Northcott et al., 2006).

Les déficits rapportés concernent les capacités de perception visuelle et spatiale (Danielsson & Petermann, 2009; Pinton et al., 2006; Weglage et al., 1997), mais aussi l'intégration visuo-motrice (D'Alessandro, et al., 1990; Giordani, et al., 2006; Heijbel et al., 1975; Perkins et al., 2008; Volkl-Kernstock, Willinger, & Feucht, 2006). Des atteintes de la MCT visuo-spatiale ont aussi été rapportées (Danielsson & Petermann, 2009; Pinton et al., 2006;

Volkl-Kernstock et al., 2006), tout comme de l'attention visuelle, de l'attention sélective et de l'attention soutenue (D'Alessandro et al., 1990; Giordani et al., 2006; Pinton et al., 2006). En lien avec les déficits préalablement rapportés, le fonctionnement exécutif semble aussi être altéré (Chevalier, Metz-Luz & Segalowitz, 2000 ; Croona et al., 1999; Gunduz, Demirbilek, & Korkmaz, 1999), et plus spécifiquement la flexibilité mentale (Bagietto et al., 2001; Giordani et al., 2006; Weglage et al., 1997), l'impulsivité et le contrôle de l'inhibition (Chevalier, Metz-Lutz, & Segalowitz, 2000). Des déficits similaires ont été rapportés dans des études avec de plus grandes cohortes (Northcott et al., 2005, 2006, 2007; Weglage et al., 1997), qui démontrent aussi que les enfants avec BECTS ont un quotient intellectuel normal, avec des capacités cognitives spécifiques altérées.

Par ailleurs, quelques études se sont intéressées à une potentielle corrélation entre les déficits cognitifs et la localisation du foyer épileptique. Elles divergent toutefois dans leurs résultats quant à l'existence de cet effet de localisation du foyer sur les déficits. En effet, certaines études ne retrouvent pas de déficits spécifiques selon la localisation de l'épilepsie (Tedrus et al., 2010; Volkl-Kernstock et al., 2006; Weglage et al., 1997), notamment pour la perception et la mémoire spatiale (Volkl-Kernstock et al., 2006) ou pour l'attention (Metz-Lutz et al., 1999). Cependant, plusieurs auteurs trouvent que selon l'hémisphère concerné par le foyer épileptique, le pattern des déficits cognitifs observés diffère (article 2, Aarts, Binnie, Smit, & Wilkins, 1984; D'Alessandro et al., 1990; Riva et al., 2007; Wolff et al., 2005). Ainsi, des enfants présentant des décharges épileptiques survenant dans l'hémisphère droit ou de façon bilatérale éprouvent des difficultés dans les tâches évaluant la MdTv et l'attention. De plus, ces enfants traiteraient l'information de façon plus locale que globale, comparativement aux enfants contrôles, mais aussi à ceux avec BECTS gauche (Aarts et al., 1984; Bedoin et al., 2006; Binnie

& Marston, 1992; Metz-Lutz, et al., 1999; Piccirilli et al., 1994). Bien que des déficits visuomoteurs aient aussi été rapportés chez des patients BECTS avec un foyer à gauche (D'Alessandro et al., 1990), ils souffriraient plutôt de déficits langagiers (Aarts et al., 1984), tels que la production linguistique (Cohen & Le Normand, 1998). Piccirilli, D'Alessandro, Tiacci et Ferroni (1988) suggèrent que l'organisation du langage peut se latéraliser à droite lors d'un foyer épileptique gauche chez des patients BECTS. Cependant, les enfants avec BECTS droite semblent aussi éprouver des difficultés au niveau des fonctions langagières, notamment au niveau du traitement sémantique des mots (Riva et al., 2007). Les déficits cognitifs les plus importants se retrouveraient chez les enfants avec une BECTS bilatérale (D'Alessandro et al., 1990). De ce fait, ces altérations cognitives, dépendantes de l'hémisphère cérébral où est localisé le foyer épileptique, sont particulièrement pertinentes ici puisque grâce à une de nos épreuves, nous pourrons comparer les performances obtenues en MdTv et en attention par hémisphère, selon l'hémichamp visuel de présentation de nos stimuli.

Ainsi, la discordance des résultats quant aux déficits cognitifs liés à BECTS peut être expliquée par plusieurs facteurs, tels que la trop petite taille des échantillons (Northcott et al., 2007) ou l'absence de groupe contrôle. Elle peut aussi être justifiée par la variation du foyer épileptique au fil du temps aux niveaux de sa localisation, de sa latéralisation et du nombre de crises, ce qui peut amener à une modification du profil cognitif (Riva et al., 2007). Ces variations se reflètent dans les anomalies interictales et leur persistance en EEG (Massa et al., 2001). De plus, une revue de la littérature (Kavros et al., 2008) propose que les déficits de l'attention seraient corrélés avec l'activité EEG et non avec l'activité des crises, et s'amélioreraient ou se résorberaient lors de la résolution des anomalies EEG.

II.4.3) Facteurs influençant les déficits cognitifs dans BECTS

Il est difficile d'isoler les facteurs influençant la présence de déficits cognitifs, puisqu'il n'existe pas, comme nous venons de l'aborder, de consensus quant à la présence de troubles cognitifs liés à BECTS.

Plusieurs études ont démontré que les déficits ne seraient pas corrélés avec la fréquence des crises (Beaussart, 1972), ni le moment où le diagnostic a été établi (Weglage et al., 1997). Cependant, une étude très récente (Kanemura, Hata, Aoyagi, Sugita, & Aihara, 2011) a établi que les déficits cognitifs, tels que l'impulsivité (Holtmann et al., 2006), seraient liés à des anomalies de la maturation du lobe préfrontal, qui eux-mêmes seraient associés à la longueur de la période active des crises, à la fréquence des pointes-ondes couplée avec la fréquence d'occurrence des crises. De plus, les déficits cognitifs seraient souvent corrélés avec les crises interictales (Berroya et al., 2004; Holmes & Lenck-Santini, 2006; Wolff et al., 2005) et avec le lieu épileptique et sa potentielle propagation (Deonna, Roulet, Fontan, & Marcoz, 1993). Enfin, plusieurs auteurs soulignent que les déficits cognitifs tels que ceux attentionnels, seraient causés par les décharges durant le sommeil, qui le fragmentent, et entravent par conséquent l'éveil et l'alerte durant le jour (Kohrman & Carney, 2000; Sanchez-Carpintero & Neville, 2003; Stores, 2001).

Considérant le panel de facteurs endogènes et exogènes qui influencent la présence et le degré des déficits cognitifs chez les patients souffrant de BECTS, il s'avère crucial d'estimer la persistance de ces déficits lors de la rémission de cette condition neurodéveloppementale.

II.4.4) Maintien des déficits cognitifs liés à BECTS ?

Selon certaines études, les déficits cognitifs se résorberaient lors de la rémission spontanée ou du contrôle avec la médication des décharges épileptiques (Baglietto et al., 2001; D'Alessandro et al., 1990; Lindgren et al., 2004; Tedrus et al., 2010; Yung, Park, Cohen, & Garrison, 2000).

À l'inverse, d'autres études démontrent que ces déficits perdureraient (Northcott et al., 2006), tels que ceux de la MdTv, indépendamment des pointes épileptiques ou de leur latéralisation (Northcott et al., 2005). Concernant les fonctions exécutives, des déficits après la rémission ont aussi été retrouvés (Lindgren et al., 2004).

Certaines études affirment que les déficits s'estomperaient mais ne seraient pas considérés comme atteignant un niveau normal (Metz-Lutz et al., 1999). Hommet et ses collaborateurs (2001) ont trouvé, chez 23 adolescents et jeunes adultes en rémission de BECTS, des anomalies corticales quant à l'organisation du langage, paraissant liées avec le foyer anciennement épileptique. Ainsi, notre étude, en s'intéressant à des enfants BECTS en phase active et en rémission, permettra de vérifier de façon transversale la persistance des troubles après la rémission de BECTS.

Chapitre 3 : Objectifs expérimentaux et hypothèses

III.1. Article 1 : La capacité de MdTv et l'influence attentionnelle de l'enfance à l'âge adulte

Compte tenu de la diversité des tâches qui existe pour évaluer la MdTv chez l'adulte, nous avons voulu adapter un paradigme récent utilisé chez l'adulte afin de le rendre administrable chez les enfants et les adolescents. Également, l'influence de l'attention sur les capacités mnésiques étant connue mais peu documentée d'un point de vue développemental, l'article 1 a permis de démontrer l'implication de l'attention sur les capacités mnésiques chez des enfants, des adolescents et des adultes.

Objectif 1 : Étude du développement de la MdTv grâce à une épreuve non latéralisée évaluant la MdTv (expérience 1) chez des enfants, des adolescents et des adultes.

Hypothèse 1 : Les performances obtenues à l'expérience 1 seront plus faibles chez les enfants, intermédiaires chez les adolescents, et meilleures chez les adultes.

Objectif 2 : Étude de l'implication de l'attention lors d'une épreuve latéralisée évaluant la MdTv et l'attention à l'aide de distracteurs controlatéraux (expérience 2) chez des enfants, des adolescents et des adultes.

Hypothèse 1 : Les performances obtenues à l'expérience 2 seront plus faibles que celles obtenues à l'expérience 1 quel que soit l'âge, du fait de la charge attentionnelle ajoutée à l'épreuve mnésique.

Hypothèse 2 : Les différences de performances obtenues à l'expérience 2 par rapport à l'expérience 1 seront plus importantes chez les enfants, intermédiaires chez les adolescents, et moins importantes chez les adultes.

Objectif 3 : Étude de l'implication de l'attention lors d'une épreuve latéralisée évaluant la MdTv et l'attention, en supprimant la charge des distracteurs (expérience 3) chez des enfants, des adolescents et des adultes.

Hypothèse 1 : Les performances obtenues à l'expérience 3 seront plus faibles que celles obtenues à l'expérience 2, mais similaires à celles obtenues à l'expérience 1, quel que soit l'âge, du fait de la charge attentionnelle supprimée à l'épreuve mnésique.

Hypothèse 2 : Comme pour l'expérience 1, les performances obtenues à l'expérience 3 seront plus faibles chez les enfants, intermédiaires chez les adolescents, et meilleures chez les adultes.

III.2. Article 2 : Fonctionnement cognitif des enfants avec BECTS selon le lieu du foyer épileptique (hémisphère gauche, droit ou bilatéral)

Parallèlement, nous nous sommes intéressés à comprendre le profil cognitif des enfants souffrant de BECTS selon le lieu du foyer épileptique. En effet, depuis environ une quinzaine d'années, les auteurs remettent en cause le caractère bénin de cette épilepsie. Néanmoins, les études s'intéressent souvent à un aspect cognitif de façon indépendante (comme le langage), sans intégrer le profil cognitif global. Ainsi, l'article 2 recense de façon systématique les études s'étant intéressées au profil cognitif retrouvé selon le lieu du foyer épileptique (hémisphère gauche, droit, ou bilatéral) chez les patients BECTS.

Objectif 4 : Étude, à l'aide d'une revue systématique de la littérature, du profil neuropsychologique des enfants et des adolescents souffrant de BECTS, selon le lieu du foyer épileptique (centro-temporal gauche, droit ou bilatéral).

Hypothèse 1 : Des déficits cognitifs particuliers se dégageront selon le lieu du foyer épileptique chez les enfants avec BECTS, en lien avec l'activité épileptique anormale dans ces régions cérébrales.

III.3. Article 3 : Étude de la MdTv en électrophysiologie (SPCN) des enfants avec BECTS en phase active et en rémission

Suite aux deux articles précédents, nous avons adapté le paradigme évaluant la MdTv afin de le rendre administrable à une population souffrant de BECTS en le couplant avec de l'électrophysiologie. Peu d'études chez les patients BECTS se sont intéressées à la MdT, notamment visuelle, et ce paradigme nous a permis d'obtenir une mesure électrophysiologique (SPCN) et estimée de la MdTv (k). L'article 3 permet de quantifier les impacts à la fois lors de la phase active et lors de la rémission sur le profil cognitif des enfants souffrant de BECTS, en phase active et en rémission.

Objectif 5 : Évaluer la MdTv en électrophysiologie (SPCN) chez des enfants et des adolescents souffrant de BECTS en phase active (1), chez leurs contrôles appariés en sexe et en âge (2), chez des enfants et des adolescents souffrant de BECTS en rémission (3), chez leurs contrôles appariés en sexe et en âge (4).

Hypothèse 1 : Les patients avec BECTS en phase active (1) et en rémission (3) démontreront une plus petite capacité de MdTv que leurs groupes contrôles (2, 4).

Hypothèse 2 : Les mesures comportementales de l'indice de MdTv (k) obtenues au paradigme de la tâche EEG seront les plus faibles pour les deux groupes de patients (1, 3) par rapport aux deux groupes contrôles (2, 4).

Hypothèse 3 : L'amplitude de la SPCN sera plus faible pour les deux groupes de patients (1, 3) par rapport aux deux groupes contrôles (2, 4).

Objectif 6 : Évaluer l'inhibition du contrôle moteur en électrophysiologie (N2 stop) chez des enfants et des adolescents souffrant de BECTS en phase active (1), chez leurs contrôles appariés en sexe et en âge (2), chez des enfants et des adolescents souffrant de BECTS en rémission (3), chez leurs contrôles appariés en sexe et en âge (4).

Hypothèse 1 : Les patients avec BECTS en phase active (1) et en rémission (3) démontreront un seuil plus petit du temps de présentation du stimulus sonore que leurs groupes contrôles (2, 4).

Hypothèse 2 : Les mesures comportementales de l'indice d'inhibition du contrôle moteur obtenues au paradigme de la tâche EEG seront les plus faibles pour les deux groupes de patients (1, 3) par rapport aux deux groupes contrôles (2, 4).

Hypothèse 3 : L'amplitude de la N2 stop sera plus faible pour les deux groupes de patients (1, 3) par rapport aux deux groupes contrôles (2, 4).

Objectif 7 : Évaluer les sphères affective et cognitive chez des enfants et des adolescents souffrant de BECTS en phase active (1), chez leurs contrôles appariés en sexe et en âge (2), chez des enfants et des adolescents souffrant de BECTS en rémission (3), chez leurs contrôles appariés en sexe et en âge (4).

Hypothèse 1 : Les patients avec BECTS en phase active (1) et en rémission (3) démontreront de plus grandes difficultés affectives que leurs groupes contrôles (2, 4).

Hypothèse 2 : Les patients avec BECTS en phase active (1) et en rémission (3) démontreront de plus grandes difficultés cognitives que leurs groupes contrôles (2, 4).

**Chapitre 4 : Article 1 : Visual working memory capacity and the
influence of attention: from childhood to adulthood.**

(Soumis à Child Neuropsychology, manuscript reference ID CNY-OA 16-114)

Visual working memory capacity and the influence of attention: from childhood to adulthood.

Corresponding author:

Sandrine Mendizabal, MS

Département de Psychologie

Université de Montréal

C.P. 6128, succursale Centre-ville

Montreal, QC H3C 3J7, Canada

Email: sandrine.mendizabal@umontreal.ca

Phone number (office): +1-514-343-6111 #46040

Sandrine Mendizabal, MS^{abd}, Pierre Jolicœur, Ph.D.^{abc} and Sarah Lippé, Ph.D.^{abd}

^a Université de Montréal, Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montreal, QC H3C 3J7, Canada.

^b Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC), Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montreal, QC H3C 3J7, Canada.

^c Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), 4545 Chemin Queen Mary, Montreal, QC H3W 1W4, Canada.

^d Centre de Recherche CHU Sainte-Justine, 3175, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, QC H3T 1C5, Canada.

This manuscript was supported by the Savoy Foundation. We specially thank Mrs Pia Amping for her help with the software E-prime and Mrs Sandrine Indart for her contribution.

Abstract

Does the development of visual working memory (VWM) and attention interact? To determine a possible interaction between attentional focuses and VWM developments, we tested 124 participants from 6 to 30 years of age, manipulating task parameters in three experiments. Our results confirm VWM capacity increases with age. Moreover, our results suggest that VWM capacity is reduced at all tested ages when attention has to be deployed to ignore contralateral distractors. However, most importantly, younger individuals are more impacted by the inclusion of a visual selection requirement to encode stimuli than adolescents and adults. We conclude that the cost of attentional selection for memory, or the presence of distractors, differently impairs memory in children, adolescents and adults.

Keywords Visual working memory, Attention, Development, Capacity limits, Cognitive functions, Executive functioning **Abbreviations** Visual Working Memory: VWM; Ms: milliseconds

Math Formulae

Cowan's k formula (Cowan, 2001): $k = (\text{proportion of hits} - \text{proportion of false alarms}) \times \text{the number of items to be memorized.}$

Introduction

Visual working memory (VWM) can be defined as a system that can hold a small amount of information in a visual format, in a state that is easily accessible to other cognitive mechanisms. Only few studies have explored the development of VWM and the factors influencing individual performances at different ages. Studies based on behavioral measures suggest that capacities increase abruptly to 6 years old and then gradually from 6 to 12 years old (see Gathercole (1999), and Gathercole, Pickering, Ambridge, and Wearing (2004) for a review). Some authors have posited that this development reflects rehearsal becoming spontaneous in the visual sketchpad of Baddeley's model (1978). Cowan (2005) argued that one factor that could contribute to variability within the developmental curve may be the ability to keep unwanted items from entering VWM. Hence, individuals may be more or less sensitive to interference, showing variable attentional control efficiency. One might wonder, therefore, if the apparently smaller capacity of children might be due to a difference in absolute capacity, as opposed to a poorer ability to encode only task-critical information. In this paper we addressed the question of the interactive role of visual attentional control and VWM over the course of development.

Sensitivity to interference, normally controlled by an efficient central executive control, is noticeable until 8 years old (Hale, Bronik, & Fry, 1997). By recruiting this central executive control mode, performances improve gradually up to 16 years old. Thus, these studies suggest executive functioning support development of VWM capacity. The robust memory paradigm, put forward by Luck and Vogel (1997), was used by Riggs, McTaggart, Simpson, and Freeman (2006) and Riggs, Simpson, and Potts (2011) to assess the development of VWM capacity.. The paradigm consists of the presentation of a sample array of 1–12 colored squares, shown for a short duration (typically between 100 and 200 ms). It is designed to discourage verbal recoding

of the information and to prevent ocular saccades. After a blank retention interval on the order of 1 to 2 seconds, a test display is presented. The test array contains information that is identical to that in the sample array, or different in the color of one of the squares. The instructions are to remember the color and position of stimuli in the sample array, and to detect any change between the sample array and the test array. They found a developmental improvement of VWM capacity from 1.5 items for 5-year-old participants, to 2.89 items for 7-year-olds, to 3.83 for 10-year-olds and 4.26 items for adults. Other studies using variants of this paradigm also found a general increase in VWM capacity with age during childhood (Cowan, Elliott, Saults, Morey, Mattox, Hismjatullina, & Conway, 2005; Cowan, Naveh-Benjamin, Kilb, & Saults, 2006; Brahmbhatt, White, & Barch, 2010; Crone, Wendelken, Donohue, vanLeijenhorst, & Bunge, 2006; Gathercole, 1994, 1999; Luciana and Nelson, 1998; Cowan, 2001). Some authors (Brahmbhatt et al., 2010; Cowan et al., 2010) have argued that attention cannot, by itself, explain the developmental differences since experimental manipulation of speed of encoding of the stimuli or of selective attention to facilitate encoding among children did not improve performances. They concluded performance was limited by other factors (Cowan, 2011; Cowan, AuBuchon, Gilchrist, Ricker, & Saults, 2011). In a recent developmental study, Cowan, Morey, AuBuchon, Zwilling, and Gilchrist (2010) again found that younger children (7–8 years) had a smaller VWM storage capacity than older children (12–13 years, and college students). However, regardless of age, participants seemed to have equivalent capacity for attentional focus to exclude irrelevant stimuli, when memory load was low. Importantly, when the task required the maintenance of a larger number of items in memory, the younger children became more sensitive to less relevant items, and the processing functions of attention and memory capacity were compromised. The authors concluded that “the age difference in VWM capacity is

fundamental” and some development of attentional control and processing probably contributed to the developmental trend for increased apparent capacity of VWM (from 7–8-year-olds to 12–13-year-olds). This study, together with previous ones, suggest that developmental changes in the capacity of VWM may reflect a combination of increased storage capacity, *per se*, and an improved ability to filter out unwanted information (Davis, 2000; Vogel, McCollough, and Machizawa, 2005). Hence, controversy on interactive development of visual attentional control capacity and VWM capacity is still present in literature.

In this paper we investigated over the course of development the role of selective attention in VWM capacity, through three experiments. In Experiment 1, we used a close variant of the paradigm used by Luck and Vogel (1997) to examine how capacity in VWM changed across age groups. In Experiment 2, the stimuli were to be encoded in either left or right visual field, in the presence of distractors in the other hemifield. In Experiment 3 we presented the stimuli to be encoded in one hemifield only as in Experiment 2, but without distractors in the opposite hemifield, to minimize interference from stimuli in the non-target field.

EXPERIMENT 1

The purpose of Experiment 1 was to estimate baseline performance in terms of memory capacity for all participants, under conditions that did not tax attentional selection.

Material and methods

Participants

Sixty-three participants were tested in Experiment 1. There were 24 children (5 female, 19 male) with a mean age of 9 years and 1 month (age range: 6 years 5 months to 11 years 9 months); 21 adolescents (11 female, 10 male) with a mean age of 14 years and 9 months (age

range: 12 years to 17 years 9 months), and 18 adults (14 female, 4 male) with a mean age 23 years (age range: 18 years to 26 years 9 months). Participants were recruited from the Montréal community. They received \$10 for their participation. We excluded 12 participants with neurological, neuropsychological, or psychiatric disorders, health problems, color blindness, substance use, or medication, and 6 participants that were unable to keep their gaze on the cross during the trials. Participants reported normal hearing and normal or corrected-to-normal vision. Each participant (or a parent in the case of children under the age of 18) signed a written informed consent form approved by CHU Sainte-Justine ethic committee and filled out an information questionnaire before participating to the experiment proper.

Procedure

This experiment was a visual memory task in which each trial had three phases: encode display, retention interval, and test display (see Figure A.1). Participants were seated 60 cm in front of a computer screen in a dark room. Written instructions were shown and verbal explanations were provided at the beginning of the experiment. To initiate each trial, participants pressed the space bar. This allowed managing processing speed differences between children and adults. Participants were instructed to maintain fixation on a central cross during trials and asked to blink between trials. If eye gaze shifted from the cross, trials were excluded. One to six colored disks to be encoded were presented for 200 ms in the first display, henceforth called the memory display. After a retention interval of 1200 ms, a second display, the test display, appeared with only one disk and remained on the screen until participants used the keypad to enter their response. Participants had to decide if the color of the disk in the test display was the same (50% of the trials) or different from the disk previously presented at the same location in the memory display. The answer keys were counterbalanced among

participants (50% of the participants: "m" to indicate a change and "v" to indicate no change). Visual feedback with a + or – symbol was provided after each trial. Each block consisted of 40 trials and the number of disks in the memory display increased from block to block until performance fell below 70% correct (28/40). The memory display in the first block contained a single disk, and the experiment could progress to a maximum of 6 disks. Each disk had a diameter of 1.2° of visual angle and was placed, at a randomly selected position within a 5 x 5 imaginary grid 9.2° in width and 9.2° in height, centered on the fixation cross. Disk colours were randomly selected among the following: blue, green, red, yellow, white, black, with no repetition in the same display. The luminance of the disks was measured and adjusted using a Minolta CS-100 chroma meter such that the blue and dark gray (black) had the same luminance, which was below that of the background gray of the screen; the green and red disks had an intermediate luminance, and the white and yellow disks had the highest luminance.

We used Cowan's k formula (Cowan, 2001) to evaluate the number of items maintained in VWM; $k = (\text{proportion of hits} - \text{proportion of false alarms}) \times \text{the number of items to be memorized}$. This formula is most frequently used when the test display contains a single probed position (Rouder, Morey, Morey, & Cowan, 2011) and it takes into account the participant's propensity to respond same or different (i.e., it corrects for response bias; see also Pashler, 1988).

Statistics

Normality of the variables was assessed and linear regressions were performed to investigate developmental changes according to the level of attentional resources required to perform the task.

Results (see Table A.1)

For each participant, we computed the proportion of hits (the proportion of times the participant said the color was different when it was different) and the proportion of false alarms (saying the color changed when it was, in fact, the same) and used these estimates to compute k , for each load condition for which the overall percent of correct responses was above 70%. From these values, we retained the k value for the block of trials, which produced the largest k .

We used a linear regression with age as a regressor for Experiment 1. We obtained a very significant model, $F(1, 61) = 20.72, p < .001, R = 0.504$, adjusted $R^2 = 0.241$. For the regressor age, $p < .000$, and for Experiment 1, $Y = 0.09 * x + 1.54$.

Discussion

Experiment 1 showed a clear developmental trend: visual working memory increases with age. This finding replicates several previous studies, some of which were briefly reviewed in the Introduction. These results provided a baseline for Experiment 2 where more attentional resources were required to perform the task.

Experiment 2

In Experiment 2, we determined if adding a spatial selection component to the task would impair children in their visual working memory performance relative to adolescents and adults. The task was almost the same as in Experiment 1, except that memory items had to be encoded from a single visual hemifield, while items shown in the other hemifield were to be ignored. We then compared performance at different ages, and across Experiments 1 and 2. Fortunately, we were able to test the same participants as in Experiment 1, which permitted the use of a within-subjects design in the comparison of the effects of spatial selection.

Procedure

Experiments 1 and 2 were performed on the same session in an order that was randomly interchanged between participants. The procedure for Experiment 2 was similar to that of Experiment 1 with only few exceptions. At the beginning of the trial, the fixation cross appeared alone for 650 ms and remained throughout. Then, two arrowheads located above and below the fixation cross then appeared for 400 ms. The arrowheads pointed to the left or right hemifield and cued the side from which the colored disks were to be remembered. Only the disks on that side were relevant for the task. After the arrowheads display, the fixation cross remained alone on the screen for 750 ms. Then, the memory display was shown for 200 ms. Like in Experiment 1, the number of disks increased from block to block from 1 to a maximum of 6 on each side of fixation, as illustrated in Figure A.2). Disks locations were randomly selected within a 3 x 4 imaginary grid, on each side of the fixation cross (the total display size was 14.4° cm in width and 7.2° cm in height). In the test display, two disks were presented, one in the to-be-attended hemifield and one in the to-be-ignored hemifield. Like in Experiment 1 participants had to decide if the disk presented in the test display at the same location of one of the disks presented in the sample display had the same color or not.

Results (see Table A.1)

The data were analyzed as in Experiment 1. Results are shown in Table A.1. We used a linear regression with age as regressor for Experiment 2. We obtained a significant effect of age, $F(1, 61) = 33.14, p < .0001, R = 0.593$, adjusted $R^2 = 0.341$, and for Experiment 2, $Y = 0.1 * x + 0.74$. Also, we used a linear regression with age as regressor for Experiments 1 and 2 and we obtained a significant model, $F(3, 122) = 23.56, p < .001, R = 0.61$, adjusted $R^2 = .35$.

The interaction between Experiments (1 vs 2) and age was further included as a predictor variable in the multiple regression model. However, no significant results from the interaction were found ($p=0.685$).

Discussion

As expected, we found a developmental trend in which older participants tended to have a larger visual working memory capacity than younger ones. Moreover, selecting stimuli from only one hemifield, in the presence of concurrent distractors in the other hemifield lowered performance, suggesting that selection required processing capacity that could not be deployed on the memory task; alternatively, the concurrent distractors in the to-be-ignored field caused some interference, perhaps by entering into VWM on a fraction of the trials. However, age did not influence this decrease in performance. One possibility is that focusing on only one hemifield facilitated the task for children. This will be addressed in Experiment 3.

Experiment 3

There are several possible explanations for the reduced capacity found when participants had to select stimuli in one hemifield while ignoring those in the other hemifield. One is that selection is an attentionally demanding process that requires processing capacity required for encoding into VWM. Another possibility is that the distractors in the to-be-ignored hemifield compete for selection and cause interference. One last possibility is that when stimuli are presented in only one hemifield, as in Experiment 3, this hemifield is more crowded, and this makes it more difficult to encode them effectively. The first possibility seems remote, given that selection presumably serves the purpose of avoiding overloading VWM, and hence it would be surprising if selection caused interference with the function it presumably serves. The third possibility was examined by McCollough, Machizawa, and Vogel (2007, Experiment 4) by

varying the inter-item distance (hence crowding, or local density) of target stimuli within a hemifield. They found no difference in accuracy across crowded and sparse layouts. This leaves the second alternative, distractor interference, as the most likely cause of reduced capacity. We examined this possibility in Experiment 3 by presenting all to-be-encoded stimuli in the same hemifield, which was cued at the beginning of the trial as in Experiment 2, but while also removing the distractor disks from the to-be-ignored hemifield, as illustrated in Figure A.3. If the presence of distractors in the display caused the reduced memory performance, then accuracy should bounce back to levels observed in Experiment 1 when we remove them from the display.

The loss of accuracy from Experiment 1 to Experiment 2 was equivalent across age groups. Hence, we decided to test children, adolescents and adults in Experiment 3 to test whether exploring two hemifields vs one hemifield was more demanding for younger participants.

Method

Participants

Twenty-two children (mean age 9 years 4 months, standard deviation of the mean SD = 4 months, range age 6 years 3 months to 11 years 8 months), 19 adolescents (mean age 15 years 4 months, SD = 3 months, range age 12 years 7 months to 16 years 5 months) and 18 adults students (mean age 24 years 9 months, SD = 8 months, range age 20 years to 29 years 6 months) were recruited from l'Université de Montréal and participated in this new experience.

Procedure

The procedure was the same as in Experiment 2 with only one exception: we presented disks on the cued side only, at encoding and test (see Figure A.3).

Analyses: We performed linear regression to test developmental changes in Experiment 3 performances. Then, we verified the effect of attention on VWM over the course of development by performing regressions with age x experiment (1, 2, 3).

Results (see Table A.1)

The data were analyzed as in Experiment 1 and 2, and the most important results are shown in Table A.1. We used a linear regression with age as regressor for Experiment 3. We did not obtain a significant model, $F(1, 57) = 2.78, p = .101, R = 0.216$, adjusted $R^2 = .03$ and for Experiment 3, $Y = 0.03 * x + 2.73$. We used a linear regression with age as regressor for Experiments 2 and 3 and we obtained a significant model, $F(3, 118) = 25.15, p < .001, R = 0.63$, adjusted $R^2 = .38$. Moreover, including the interaction variable Experimentations (2 vs 3) and age yielded significant results ($p=0.007$). We used a linear regression with age as regressor for Experiments 1 and 3 and we obtained a significant model, $F(3, 118) = 9.47, p <.001, R = 0.44$, adjusted $R^2 = .17$. Including the interaction variable Experimentations (1 vs 3) and age yielded significant results ($p=0.032$).

Discussion

We found an effect of the age for each experiment, except Experiment 3. We found principal effects of age on the performance between Experiments 1 and 2, 1 and 3, and 2 and 3. However, we found a smaller age effect for Experiment 3. The unilateral presentation of stimuli may have significantly facilitated the task for younger participants. Selecting a single hemifield but in the absence of concurrent distractors from the non-target hemifield (Experiment 3) improved VWM capacity with even higher performances than in Experiment 1, in which there was no distractors, but no selection by field. As anticipated, performance was higher than in Experiment 2, in which there was selection and distraction. We conclude from this that the most

important cause of the lowered capacity estimate in Experiment 2 was the presence of concurrent distractors in the hemifield opposite to the target hemifield.

Conclusions

The present study examined the development of VWM capacity from childhood to young adulthood, under different conditions of visual scanning, selection and interference from concurrent distractors. Interestingly, attentional selection significantly impacted performances, but to an extent that was not equivalent between children and adolescents and adults. Indeed, selecting objects for passage into VWM in the presence of distractors reduced estimates of VWM capacity at all ages, but significantly more so for children.

We confirmed that VWM capacity increased with age (Cowan & al., 2005; Gathercole & al., 1999; Riggs & al., 2006), but specifically when the task requires visual scanning or selection. Jost and his colleagues showed that the differences of VWM between younger and older adults could be explained by the efficiency of the filtering: the lower number of items stored with age appeared to be related to a reduced filtering. A similar result has been found by Vogel et al. (2005) suggesting that adults with a small VWM capacity possessed a reduced filtering efficiency. Our results support this view since younger individuals were more impacted by the filtering requirements than adolescents and adults. Moreover, we have shown that when distractors are removed and when stimuli are presented within only one hemifield, age does not affect performances. Importantly, our results suggest that the extent of visual scanning necessary to perform the task is a factor to be considered when VWM is developmentally assessed. This suggests that the difference between children and adults does not reflect changes in the efficiency of storage in VWM, *per se*, but may reflect visual scanning and processing speed, as well as selection and inhibitory ability. Hence, the speed of processing or control processes of

the executive functions when handling the encoded information possible explanations for capacity differences (Case, 1992; Cowan, 2010; Diamond, 2002; Hitch, 2002; Pascual-Leone, 1995; Pickering, 2001). Nevertheless, children still appear to have lower capacities, perhaps fewer slots, in their VWM system, as their performances remained the lowest. Like others (Cowan, 2010; Reznick, 2009) we consider that the mechanisms to facilitate the improvement of VWM capacity during development remain unclear (Cowan, Morey, AuBuchon, Zwilling, and Gilchrist, 2010). Based on developmental studies (e.g. Gathercole and al. 2004), Cowan (2010) highlights that these abilities develop during childhood through increased knowledge, which improve the storage and retrieval of verbal and visuo-spatial information, but also through improved attentional capacities. In our study, selective attention certainly cannot alone explain the developmental differences observed in VWM capability. In fact, Cowan and his colleagues (2010) demonstrated that when they facilitated encoding by presenting items sequentially, one at a time at a slow rate of one item per second, the developmental differences still existed. These results indirectly support the hypothesis of a basic growth in VWM capacity.

If we consider the development of cerebral structures that underlie the capacities stated previously, we can emphasize the fact that childhood is the period of life when the brain is changing rapidly, not only on the aspect of microscopic and macroscopic, but also structural and functional (Purves and al., 2005), that logically leads in some brain and cognitive maturation. Several studies using functional imaging have examined brain maturation during childhood underlying the capacities of VWM and attention, and they show a gradual improvement of these capabilities correlated with the increase in brain activation and intensity of this activation from 6 years old children to adulthood, especially in the frontal and parietal areas (Ciesielki, Lesnik, Savoy, grant, and Ahlfors, 2006; Conklin, Luciana, Hooper, and Yarger, 2007; Crone,

Wendelken, Donohue, van Leijenhorst, and Bunge, 2006; Jolles, Kleibeuker, Rombouts, and Crone, 2011; Klingber, Forssberg, and Westerberg, 2002; Kwon, Reiss, and Menon, 2002; Luciana and Nelson, 1998; Nelson, Monk, Lin, Carver, Thomas, and Truwit, 2000; Olesen, Macoveanu, Tegnér, and Klingberg, 2007; Schweinsburg, Nagel, and Tapert, 2005; Scherf, Sweeney, and Luna, 2006; Thomason, Race, Burrows, Whitfield-Gabrieli, Glover, and Gabrieli, 2009; Vontela, Steenari, Aronen, Korvenoja, Aronen, and Carlson, 2009). Attention and memory play a important roles in the assessment of VWM, since the link between VWM and attention is not limited to the maintenance of items, but also extended to encoding (Todd and al., 2011). The development of VWM is crucial for the acquisition of other skills such as reading and complex reasoning (Engle, 1999; Hale et al., 1997; Hulme et Roodenrys, 1995; Klingberg, 2006; Klingberg et al., 2002). Further work will be required to determine, developmentaly, which cerebral networks sustained VWM capacities with and without attentional influence, by using a combination of functional imaging and electroencephalography, which adequately reflect not only the cerebral structures involved, but also an excellent time course of the various stages of processing items in VWM.

To summarize, selecting stimuli from only one hemifield in the presence of concurrent distractors in the other hemifield reduced VWM performances, especially in children. The concurrent distractors in the to-be-ignored field caused some interference perhaps by entering into VWM, or added an additional cost of selective attention. More studies are needed to better understand how these mechanisms are working and overlapping.

Figures A.1, A.2, A.3

Table A.1

Figure A.1: Experiment 1 with a Load of 2 disks within an imaginary grid 5 x 5.

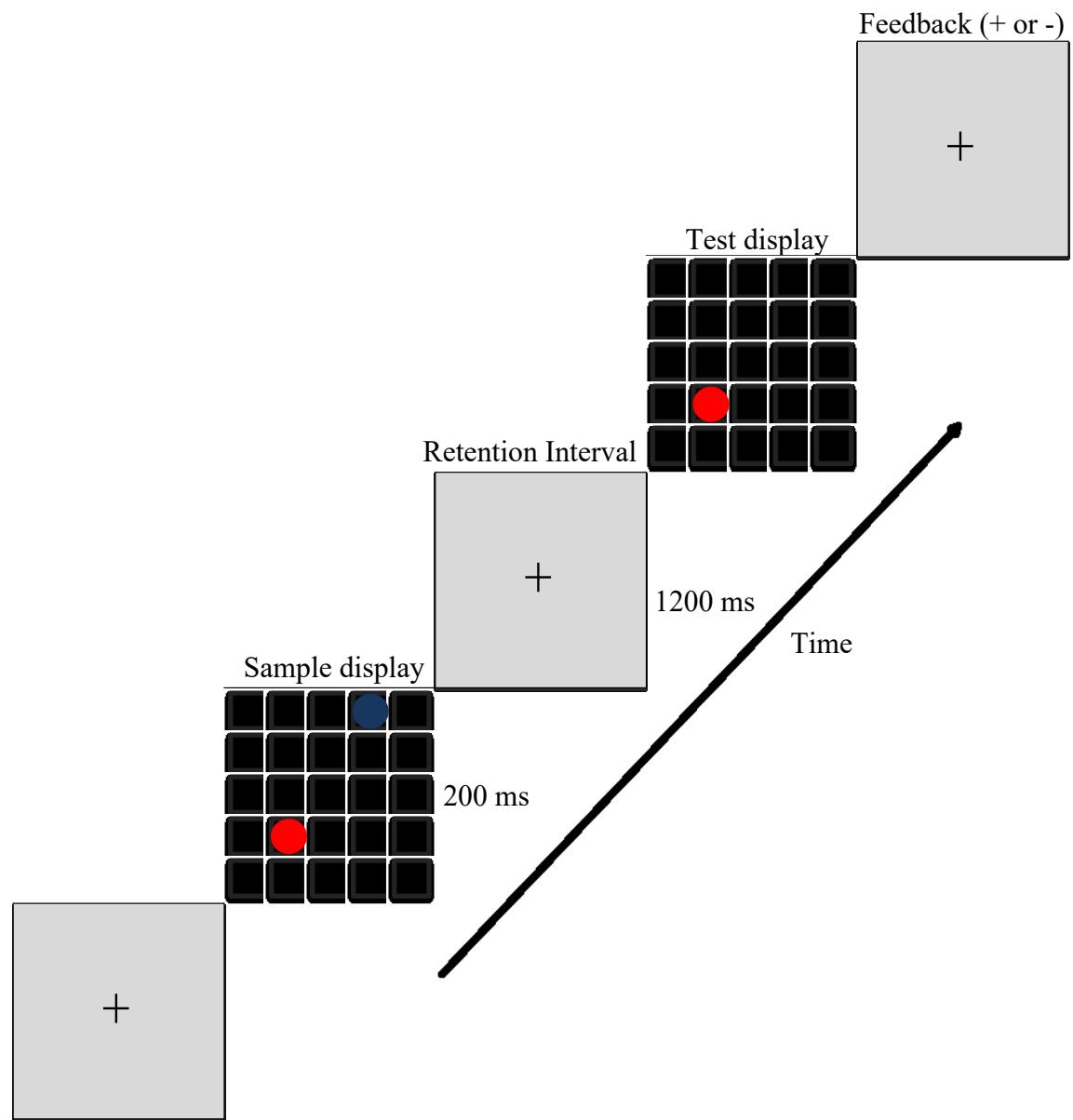


Figure A.2: Experiment 2 with a Load of 2 disks within an imaginary grid 3 x 4. Display types are indicated on the left and presentation times are indicated on the right in milliseconds (ms).

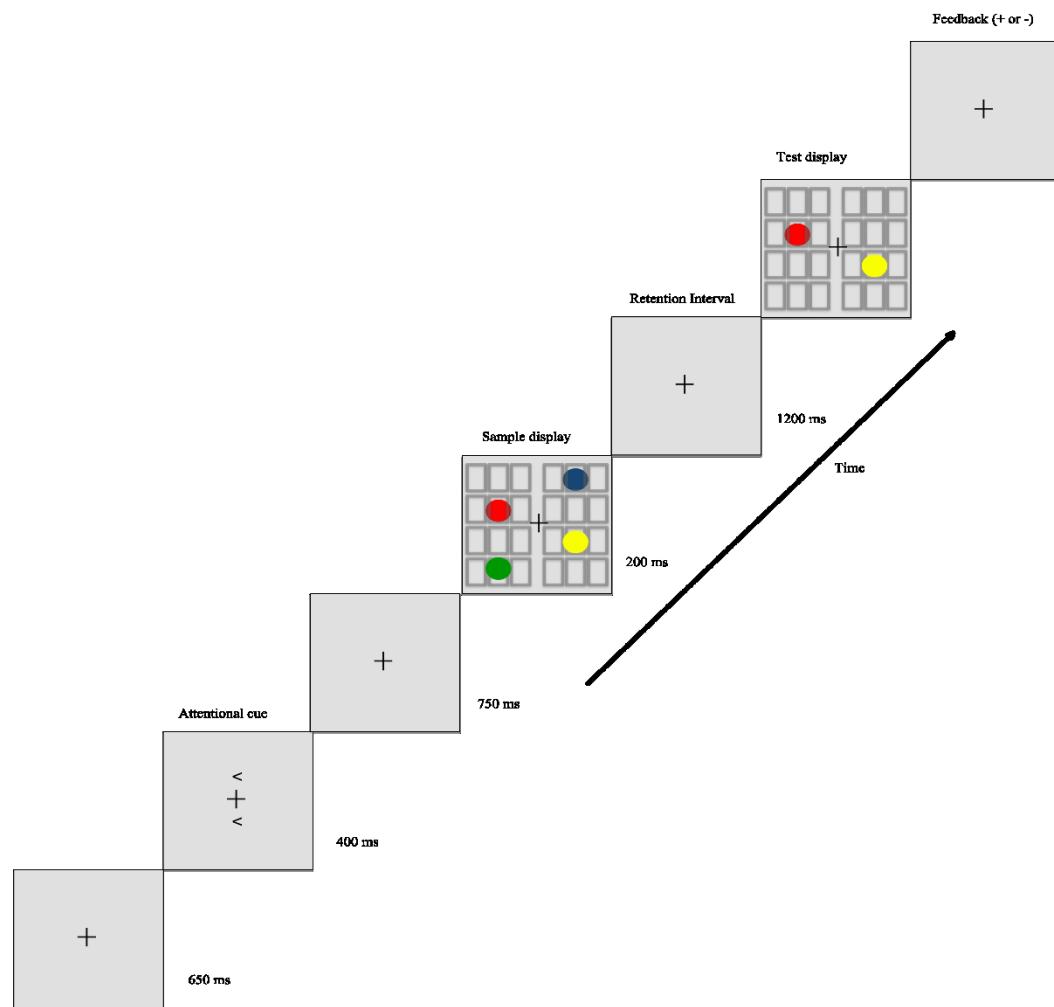


Figure A.3: Experiment 3 with a Load of 2 disks within an imaginary grid 3 x 4.

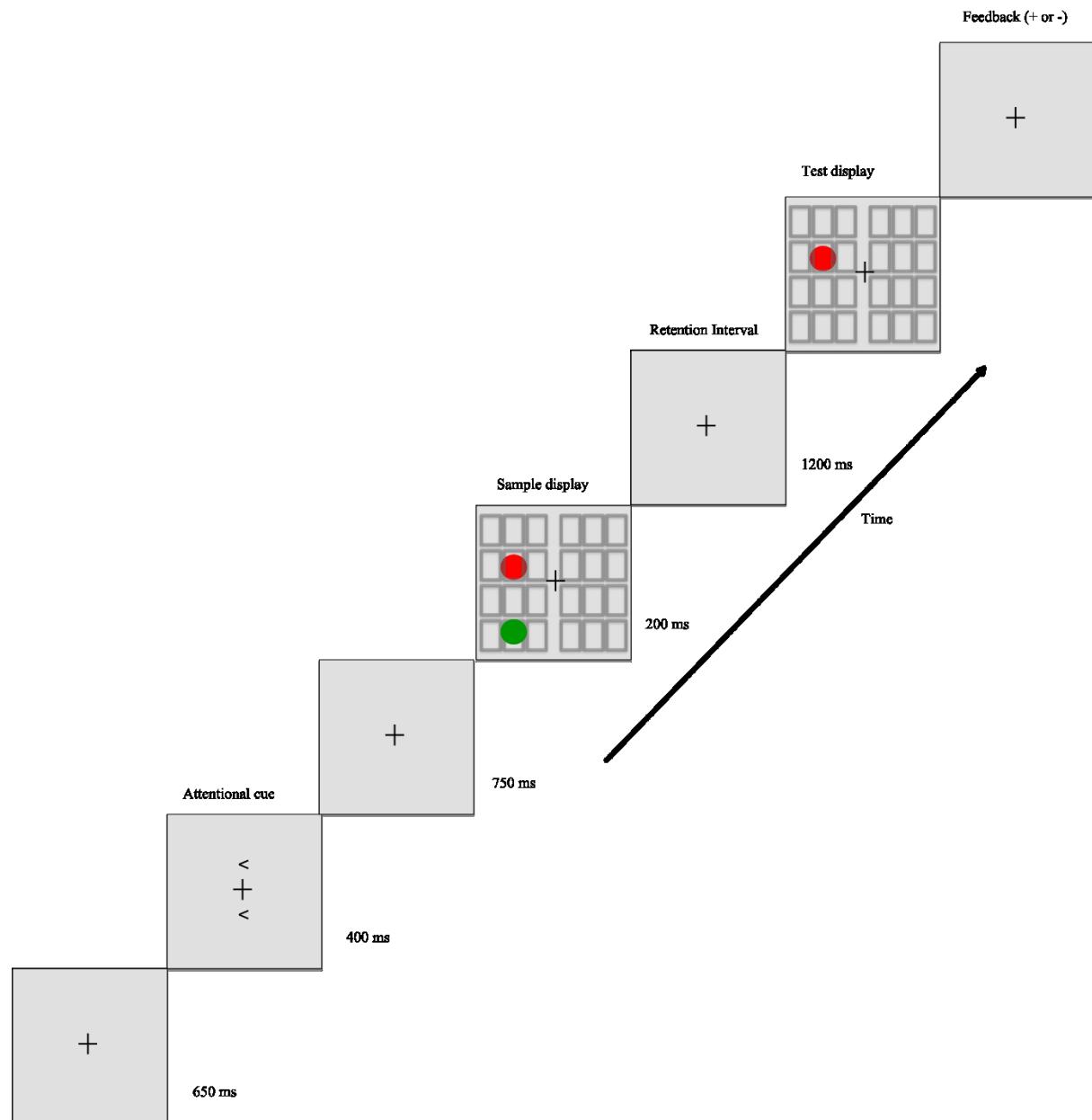


Table A.1: Performance obtained in Experiments 1, 2 and 3.

| Variable | Maximum k obtained in Experiment 1 | Maximum k obtained in Experiment 2 | Maximum k obtained in Experiment 3 |
|---------------|--|--|--|
| N total = 124 | | | |
| N | 63 | 63 | 61 |
| Children | 2.23 (0.21) | 1.45 (0.16) | 2.68 (0.23) |
| Adolescents | 3.07 (0.21) | 2.61 (0.19) | 3.33 (0.21) |
| Adults | 3.36 (0.18) | 2.68 (0.18) | 3.36 (0.20) |

(MSE = Standard Error of the Mean in parentheses; N = Number).

References

- Baddeley A. (2007). *Working memory, thought and action*. New-York, NY: Oxford University Press.
- Brahmbhatt, S. B., White, D. A., et Barch, D. M. (2010). Developmental differences in sustained and transient activity underlying working memory. *Brain Res*, 1354, 140-151. doi: S0006-8993(10)01645-8 [pii]10.1016/j.brainres.2010.07.055
- Case R. (1992). *The mind's staircase: Exploring the conceptual underpinnings of children's thought and knowledge*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Ciesielski, K. T., Lesnik, P. G., Savoy, R. L., Grant, E. P., Ahlfors, S. P. (2006). Developmental neural networks in children performing a Categorical N-Back Task. *Neuroimage*, 33 ; (3), 980–990. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.028
- Conklin, H. M., Luciana, M., Hooper, C. J., et Yarger, R. S. (2007). Working memory performance in typically developing children and adolescents: behavioral evidence of protracted frontal lobe development. *Dev Neuropsychol*, 31(1), 103-128. doi: 10.1080/87565640709336889
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci*, 24(1), 87-114; discussion 114-185.
- Cowan N. (2005). *Working memory capacity*. Hove, East Sussex, UK: Psychology Press.
- Cowan, N., Elliott, E. M., Scott Saults, J., Morey, C. C., Mattox, S., Hismajatullina, A., et Conway, A. R. (2005). On the capacity of attention: its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cogn Psychol*, 51(1), 42-100. doi: S0010-0285(05)00002-2 [pii]10.1016/j.cogpsych.2004.12.001

- Cowan, N., Naveh-Benjamin, M., Kilb, A., et Saults, J. S. (2006). Life-span development of visual working memory: When is feature binding difficult? *Developmental Psychology*, 42, 1089–1102. doi: 10.1037/0012-1649.42.6.1089
- Cowan, N. (2010). Multiple concurrent thoughts: The meaning and developmental neuropsychology of working memory. *Dev Neuropsychol*, 35(5), 447-474. doi: 925868890 [pii]10.1080/87565641.2010.494985
- Cowan, N., Morey, C. C., AuBuchon, A. M., Zwilling, C. E., et Gilchrist, A. L. (2010). Seven-year-olds allocate attention like adults unless working memory is overloaded. *Dev Sci*, 13(1), 120-133. doi: DESC864 [pii]10.1111/j.1467-7687.2009.00864.x
- Cowan, N. (2011). The focus of attention as observed in visual working memory tasks: making sense of competing claims. *Neuropsychologia*, 49(6), 1401-1406. doi: S0028-3932(11)00052-2 [pii]10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.035
- Cowan, N., AuBuchon, A. M., Gilchrist, A. L., Ricker, T. J., et Saults, J. S. (2011). Age differences in visual working memory capacity: not based on encoding limitations. *Dev Sci*, 14(5), 1066-1074. doi: 10.1111/j.1467-7687.2011.01060.x
- Crone, E. A., Wendelken, C., Donohue, S., van Leijenhorst, L., et Bunge, S. A. (2006). Neurocognitive development of the ability to manipulate information in working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(24), 9315-9320. doi: 0510088103 [pii]10.1073/pnas.0510088103
- Diamond A. (2002). *Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive functions, anatomy, and biochemistry*. New York, NY: Oxford University Press.

- Engle R. W., Kane J. M., et Tuholski S. W. (1999). *Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence, and functions of the prefrontal cortex*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Gathercole, S. E. (1994). Neuropsychology and working memory: a review. *Neuropsychology*, 8(494–505). doi: 10.1037/0894-4105.8.4.494
- Gathercole, S. E. (1999). Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends Cogn Sci*, 3(11), 410-419. doi: S1364-6613(99)01388-1 [pii]
- Gathercole, S. E., Pickering, S. J., Ambridge, B., et Wearing, H. (2004). The structure of working memory from 4 to 15 years of age. *Dev Psychol*, 40(2), 177-190. doi: 10.1037/0012-1649.40.2.1772004-11032-005 [pii]
- Hale, S., Bronik, M. D., et Fry, A. F. (1997). Verbal and spatial working memory in school-age children: developmental differences in susceptibility to interference. *Dev Psychol*, 33(2), 364-371.
- Hitch G. J. (2002). *Developmental changes in working memory: a multicomponent view*. Cambridge, UK: MIT Press.
- Hulme, C., et Roodenrys, S. (1995). Practitioner review: verbal working memory development and its disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 36(3), 373-398
- Jolles, D. D., Kleibeuker, S. W., Rombouts, S. A., et Crone, E. A. (2011). Developmental differences in prefrontal activation during working memory maintenance and manipulation for different memory loads. *Dev Sci*, 14(4), 713-724. doi: 10.1111/j.1467-7687.2010.01016.x

- Jost, K., Bryck, R. B., Vogel, E., et Mayr, U. (2010). Are old adults just like low working memory young adults? Filtering efficiency and age differences in visual working memory. *Cerebral Cortex*, 21, 147-1154. doi:10.1093/cercor/bhq185
- Klingberg, T. (1998). Concurrent performance of two working memory tasks: potential mechanisms of interference. *Cereb Cortex*, 8(7), 593-601.
- Klingberg, T., Forssberg, H., et Westerberg, H. (2002). Increased brain activity in frontal and parietal cortex underlies the development of visuospatial working memory capacity during childhood. *J Cogn Neurosci*, 14(1), 1-10. doi: 10.1162/089892902317205276
- Klingberg, T. (2006). Development of a superior frontal-intraparietal network for visuo-spatial working memory. *Neuropsychologia*, 44(11), 2171-2177. doi: S0028-3932(05)00383-0 [pii] 10.1016/j.neuropsychologia.2005.11.019
- Kwon, H., Reiss, A. L., Menon, V. (2002). Neural basis of protracted developmental changes in visuo-spatial working memory. *Proc. Natl. Acad. Aci.*, 99 ; (20), 13336–133341. doi: 10.1073/pnas.162486399
- Luciana, M., et Nelson, C. A. (1998). The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four- to eight-year-old children. *Neuropsychologia*, 36(3), 273-293. doi: S0028-3932(97)00109-7 [pii]
- Luck, S. J., et Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, 390(6657), 279-281. doi: 10.1038/36846
- Nelson, C. A., Monk, C. S., Lin, J., Carver, L. J., Thomas, K. M., Truwit, C. L. (2000). Functional neuroanatomy of spatial working memory in children. *Developmental Psychology*, 36 ; (1), 109–116. doi: 10.1037/0012-1649.36.1.109

Olesen, P. J., Macoveanu, J., Tegner, J., et Klingberg, T. (2007). Brain activity related to working memory and distraction in children and adults. *Cerebral Cortex*, 17, 1047–1054. doi: 10.1093/cercor/bhl014

Pashler, H. (1988). Familiarity and visual change detection. *Percept Psychophys*, 44(4), 369–378.

Pascual-Leone, J. (1995). Learning and development as dialectical factors in cognitive growth. *Human Development*, 38, 338–348.

Pelphrey, K. A., Reznick, J. S., Davis Goldman, B., Sasson, N., Morrow, J., Donahoe, A., et Hodgson, K. (2004). Development of visuospatial short-term memory in the second half of the 1st year. *Dev Psychol*, 40(5), 836-851. doi: 10.1037/0012-1649.40.5.8362004-17950-016 [pii]

Perone, S., Simmering, V. R., et Spencer, J. P. (2011). Stronger neural dynamics capture changes in infants' visual working memory capacity over development. *Dev Sci*, 14(6), 1379-1392. doi: 10.1111/j.1467-7687.2011.01083.x

Pickering, S. J. (2001). The development of visuo-spatial working memory. *Memory*, 9(4), 423-432. doi: 10.1080/09658210143000182

Purves D., Augustine G. J., Fitzpatrick D., Hall W. C., LaMantia A. S. et McNamara J. (2005). *Neuroscience* (3ème édition ed.). Bruxelles, Belgique: Éditions De Boeck Université.

Reznick, J. S., Morrow, J. D., Goldman, B. D., et Snyder, J. (2004). The onset of working memory in infants. *Infancy*, 6, 145-154. doi: 10.1207/s15327078in0601_7

Reznick JS. Working memory in infants and toddlers. In: Courage, M.; Cowan, N., editors. The development of memory in infancy and childhood. Hove, East Sussex, UK: Psychology Press ; 2009.

- Riggs, K. J., McTaggart, J., Simpson, A., et Freeman, R. P. J. (2006). Changes in the capacity of visual working memory in 5- to 10-year-olds. *Journal of Experimental Child Psychology*, 95, 18–26. doi:10.1016/j.jecp.2006.03.009
- Riggs, K. J., Simpson, A., et Pott, T. (2011). The development of visual short-term memory for multifeature items during middle childhood. *Journal of Experimental Child Psychology* 108 ; 802–809. doi:10.1016/j.jecp.2010.11.006
- Robitaille, N., Grimault, S., et Jolicoeur, P. (2009). Bilateral parietal and contralateral responses during maintenance of unilaterally encoded objects in visual short-term memory: evidence from magnetoencephalography. *Psychophysiology*, 46(5), 1090-1099. doi: PSYP837 [pii] 10.1111/j.1469-8986.2009.00837.x
- Ross-Sheehy, S., Oakes, L. M., & Luck, S. J. (2003). The development of visual short-term memory capacity in infants. *Child Development*, 74, 1807–1822. doi: 10.1046/j.1467-8624.2003.00639.x
- Rouder, J. N., Morey, R. D., Morey, C. C., et Cowan, N. (2011). How to measure working memory capacity in the change detection paradigm. *Psychon Bull Rev*, 18(2), 324-330. doi: 10.3758/s13423-011-0055-3
- Scherf, K. S., Sweeney, J. A., et Luna, B. (2006). Brain basis of developmental change in visuospatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 1045–1058. doi:10.1162/jocn.2006.18.7.1045
- Schweinsburg, A. D., Nagel, B. J., et Tapert, S. F. (2005). fMRI reveals alteration of spatial working memory networks across adolescence. *Journal of International Neuropsychological Society*, 11, 631–644. doi: 10.1017/S1355617705050757

- Thomason, M. E., Race, E., Burrows, B., Whitfield-Gabrieli, S., Glover, G. H., et Gabrieli, J. D. (2009). Development of spatial and verbal working memory capacity in the human brain. *J Cogn Neurosci*, 21(2), 316-332. doi: 10.1162/jocn.2008.21028
- Todd, J. J., Han, S. W., Harrison, S., et Marois, R. (2011). The neural correlates of visual working memory encoding: a time-resolved fMRI study. *Neuropsychologia*, 49(6), 1527-1536. doi: S0028-3932(11)00057-1 [pii]10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.040
- Todd, J. J., et Marois, R. (2004). Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, 428(6984), 751-754. doi: 10.1038/nature02466nature02466 [pii]
- Todd, J. J., Han, S. W., Harrison, S., et Marois, R. (2011). The neural correlates of visual working memory encoding: a time-resolved fMRI study. *Neuropsychologia*, 49(6), 1527-1536. doi: S0028-3932(11)00057-1 [pii]10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.040
- Vogel, E. K., Woodman, G. F., et Luck, S. J. (2001). Storage of features, conjunctions, and objects in visual working memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 27, 92–114. doi: 10.1037/0096-1523.27.1.92
- Vogel, E. K., McCollough, A. W., Machizawa, M. G. (2005). Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature*; 438:500–503. doi:10.1038/nature04171

Chapitre 5 : Article 2 : Does the epileptic side differently impair the cognitive functioning in patients with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS)?

(Accepté par Clinical Pediatrics le 22 août 2016, Clin Med-16-324)

Cognitive profil in children with BECTS

Full article title: Does the epileptic side (left, right, bilateral) differently impair the cognitive functioning in patients with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS)? A literature review.

Sandrine Mendizabal^{1,2}, MSc, Pierre Jolicoeur^{1,3,4}, PhD, Christine Lefebvre^{1,3,4}, Ph.D., Brandi Lee Drisdelle^{1,3}, MSc, Émilie Sheppard^{1,2}, MSc, Sarah Lippé^{1,2,3}, PhD

¹ Psychology Department, Neuropsychology and Cognition Research Center (CERNEC), University of Montréal, Montréal, Canada;

² CHU Sainte-Justine Research center and Neurology Clinic, Montréal, Canada;

³ International laboratory for Brain, Music and Sound Research (BRAMS), Montréal, Canada;

⁴ Research center of the institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montréal, Canada.

Corresponding author: Sandrine Mendizabal, Psychology Department, Pavillon Marie-Victorin, 90, avenue Vincent d'Indy, Montréal, QC, H2V 2S9, Canada. E-mail: sandrine.mendizabal@umontreal.ca

Telephone numbers: 514-834-1416

Facsimile numbers: 514.343.2285

Keywords

Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes; BECTS; Benign rolandic epilepsy; Cognitive deficits; Neuropsychology; Epileptic focus.

Does the epileptic side (left, right, bilateral) differently impair the cognitive functioning in patients with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS)? A literature review.

Abstract

In Canada, Epilepsy affects approximately 3 to 6 per 1000 children between the ages of 0 and 15. Of these children, 15-25% suffer from benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS), making BECTS the most common benign childhood focal epileptic syndrome. Although BECTS is classified as a benign syndrome, cognitive and behavioral impairments have consistently been demonstrated during the active phase and after remission ^{6, 7, 8}. Impact of the side of epileptic foci on cognitive development however remains unclear. Among 269 articles from 1806 to 2016 reviewed, 17 articles have specifically addressed the impact of the side of epileptic foci on the cognitive functioning. Our review suggests that the epileptic side is more deleterious to cognitive functions specifically subserved by the same hemisphere. However, for reasons that remain unclear, other cognitive functions may also be affected. We recommend that these children benefit from a neuropsychological follow-up.

Does the epileptic side (left, right, bilateral) differently impair the cognitive functioning in patients with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS)? A literature review.

Introduction

Benign epilepsy with centrot temporal spikes BECTS (also called rolandic epilepsy) is an age-dependant neurological disorder, with an onset between 3 and 13 years of age and affects roughly 0,5% of previously healthy and neurologically intact children ¹⁻⁵. In 75% of BECTS cases, the disorder appears between the ages of 7 and 10, with a 1.5 male predominance ⁹. Typically, seizures resolve after puberty ¹⁰. Epileptic seizures in BECTS are caused by the hyperexcitability of neurons in the somatosensory or somatomotor system ¹¹. In 75% of BECTS patients, seizures only occur during sleep, predominantly during non-rapid eye movement (NREM) sleep, while falling asleep or during awakening. About 20% have interictal activity or several seizures during the day. BECTS was long considered a benign syndrome as compared to other types of epilepsy since remission occurs during adolescence and owing to the preservation of global cognitive abilities, which were often within the normal range following remission ^{3, 6, 12, 13}. However, cognitive and behavioral disorders are more and more documented in this population ⁶⁻⁸. Recent reports demonstrate neurocognitive impairments at epilepsy onset, which could persist following remission ¹⁴. Studies on typical BECTS often report general cognitive deficits and behavioral disabilities which impact quality of life ^{8, 10, 13, 15-20}. More specifically, several authors have reported language related deficits in this population, and even propose the consideration of this syndrome to be part of the selective language impairments spectrum ²⁰⁻²⁴. However, many studies, most of them reviewed in the recent literature review by Malfait and Lippé (2011) ²⁵, highlight the great heterogeneity of neuropsychological delays and deficiencies amongst BECTS children. Causes of this heterogeneity are unclear. One possibility is that localization of epileptic foci could account for differences in neuropsychological profiles. BECTS is considered a focal epilepsy syndrome, presenting with left or right lateralized seizures, however bilateral seizure focus can also be present. Few authors report their findings according to lateralization of epileptic foci. This paucity of reports may be due to a lack of statistical power in studies. Furthermore, epileptic focus can travel from one hemisphere to the other during a BECTS patient history, which complicates focus lateralisation labelling. Moreover, as in other epilepsy syndromes, genetic background and brain development play a

significant factor in the mobility of seizure focus and therefore the interpretation of causes related to cognitive impairments⁹.

As such, the aim of the present review is to describe the cognitive deficits found specifically in left BECTS, right BECTS and bilateral BECTS in order to better understand the differential impact of seizure focus lateralization on cognitive deficits.

Method

The studies reviewed were taken up until the 24th of June 2016 by searches from Ovid (Ovid MEDLINE(R) 1946 to June 2016, Eric 1965 to June 2016, and PsycINFO 1806 to June 2016, Web of Science and Proquest Dissertations and Thesis. We reviewed articles published in English and French with the following isolated or combined key words search:

- Epilepsy, rolandic epilepsy, rolandic spikes, centrotemporal spikes, centro temporal spikes, benign rolandic epilepsy, benign partial epilepsy of childhood, benign childhood epilepsy with centro temporal spikes, benign childhood epilepsy with centrotTemporal spikes, benign epilepsy with centro temporal spikes, benign epilepsy with centrotTemporal spikes, benign epilepsy of childhood with rolandic spikes, benign focal childhood epilepsy, idiopathic epilepsy syndrome, idiopathic rolandic epilepsy, idiopathic focal epilepsy with centrotTemporal spikes, idiopathic focal epilepsy with centro temporal spikes, typical benign rolandic epilepsy, partial benign epilepsy, BFCE, BECTS, BCECTS, BECRS, BRE,
- Cognitive deficit, cognitive impairment, cognitive dysfunction, cognitive process, cognitive ability, cognitive skill, executive function, cognitive assessment, neuropsychological, intellectual function, intellectual development, cognitive development, intellectual disability, metacognition, cognitive disorder, mental disorder, memory, brain disorder, psychiatric disorder,
- Left hemisphere, right hemisphere, cerebral cortex, corpus callosum, interhemisphere, inter hemisphere, cerebral dominance, lateral dominance, left brain, right brain, temporal lobe, lateralization.

Abstracts from 817 articles and manuscripts (446 from Medline 1945 - now, 173 from Eric and PsycINFO 34 from Web of Science and 162 from Proquest Dissertations and Thesis) were carefully read. References of selected articles and manuscripts were also inspected. Only manuscripts and articles addressing cognitive and behavioral impairments in BECTS children with a description of epileptic focus were included in this review. Out of 267 articles and 1 thesis of interest, the final number of studies reporting significant effects of seizure focus lateralization was limited to 17 (Table 1).

In this review, all 17 neuropsychological studies will be synthesized by reporting results per epileptic focus (left, right, and bilateral), in order to shed light on potential specific cognitive profiles in BECTS (Table 1). Furthermore, results of other studies will be discussed in the context of absence of lateralization effects.

1. Do children with left-sided BECTS focus experience specific cognitive impairments related to left hemisphere functions?

Language disorders are commonly reported in BECTS children both during the active phase and after remission. As expected, children with a left-sided focus experience a wide range of language processing deficits (criterion: at least -1σ or -2σ on the standardized subtests), at both early stages (e.g. discrimination), or at more advanced stages (e.g. sentence comprehension and reading) of language processing.

Dichotic listening tasks have been used to specifically study epilepsy side effects on auditory-verbal processing lateralization. Bedoin et al. (2011)²⁶ reported anomalies in lateralized auditory processing using a dichotic listening task (see methodology²⁷). They found that the typical right ear advantage in dichotic listening tasks was significantly diminished in left BECT children compared to right BECTS and control children. Authors proposed that epileptic discharges in the left hemisphere hinder the development of the specialized area of auditory processing. In accordance with this interpretation, Riva and colleagues (2007)²⁸ found inferior performances in phonemic fluency, in addition to a diminished mental lexicon and lexical access in left BECTS children. Consistently, Metz-Lutz et al. (1999)²⁹ found that

during the active period, 4 children on 11 with a left-sided focus had a low memory span in the auditory-verbal modality.

Furthermore, right hemifield facilitation for reading was not found for children with a left-sided focus (Bedoin and colleagues (2006)²⁷). Indeed, these children did not demonstrate a better performance in reading when the stimuli were presented to the right visual hemifield, compared to the children with right-sided focus and controls. This specific pattern of language lateralization have already been assessed by Piccirilli, D'Alessandro, Tiacci, & Ferroni (1988)³⁰ who investigated language lateralization with a dual-task procedure³¹ involving the performance of two concurrent tasks (speech and right or left motor task) in order to create interference between both tasks, especially when the right motor task is being performed. In children with left-sided focus, no difference was observed between their right and left hand, which is interpreted as a different (i.e., bilateral) language organization, compared to both the control group and children with the right-sided focus, who had the same pattern of results. In contrast, the right-sided focus BECTS showed less productive right finger tapping under the verbal task; a demonstration of normal left language lateralization. Similarly to this study, Hommet and colleagues (2001)³² studied language lateralization using a dual-task procedure and found similar results with specific deficits for left sided focus BECTS, compared to right BECTS, children with generalized epilepsy and controls

On the contrary, however, Bulgheroni and colleagues (2008)³³ found that children with BECTS did not show the same pattern of results as control children in a Vowel-consonant dichotic listening test (DLT)³⁴, but independently from the lateralization of epileptic foci. Indeed, typical language lateralization demonstrates a right ear advantage / left hemisphere advantage. However, children with BECTS, regardless of the hemisphere in which the epileptic focus was located, did not show any ear advantage. These results suggest a bilateral representation of the auditory input, i.e. phonological processing of auditory and verbal stimuli (speech perception).

Brain imaging studies have investigated language organisation directly. Several studies find atypical cerebral organisation for language in BECTS without any impact of the side of epileptic foci^{8, 22, 35}. Similar to Lillywhite and al. (2009)³⁶, Datta et al. (2013)³⁷ show in BECTS patients atypical bilateral language activation, for sentence generation and reading,

with no difference between the patients with right or left sided focus. Moreover, some studies on reading using EEG have highlighted atypical patterns of brain activations across the scalp³⁸. Our recent study found typical organization of reading during fMRI recording, but compensatory Bold responses in intensity and additional brain regions (p.ex putamen)²⁵. However, due to small sample sizes these studies did not show distinct cerebral responses patterns between right and left sided focus BECTS.

However, with similar sample sizes, Monjauze, Broadbent, Boyd, Neville, and Monjauze et al. (2011)³⁸ studied left-sided focus children in remission (medication-free and seizure-free for at least 1 year), paired with matched controls. They found that the expressive language performances of children with left focus on the initial EEG were lower than these of children with right or bilateral focus. In ERP, the control group demonstrated a normal left frontal lateralization but in almost all the children with BECTS, there was a right frontal lateralization. According to the authors, this could reflect a greater involvement of the right frontal lobe in the BECTS group.

Right hemisphere dysfunctions in left BECTS

Deficits normally found in individuals with right hemisphere lesions have been demonstrated in children with a left-sided focus, such as deficits in the visuo-spatial domain : perception and visuomotor skills. Duman, Kizilay, Fettahoglu, Ozkaynak, & Haspolat (2008)³⁹ performed a prospective study on 11 newly diagnosed and unmedicated children in the active phase of BECTS as compared to matched controls. Children with left focus showed lower performances on the visuo-motor abilities and a lower N2P3 amplitude at fronto-central Fz recording site than children with right focus and controls. This lower N2P3 amplitude demonstrated disorders in visual-motor coordination. However, the authors precisely emphasize that the right hemisphere normally supports these functions and more than 5 errors in the Bender Test indicate the possibility of suffering from right hemisphere impairments rather than left hemisphere impairments. The authors explain these results by a possible shifting of the epileptic focus in time that hindered the right hemisphere. In fact, left and right focus children can suffer from similar cognitive deficits as it is demonstrated in the study of D'Alessandro et al. (1990)⁴⁰, who studied 18 right-handed children with left-sided focus, 11

with right-sided focus, 15 with a bilateral foci and 9 control children. All were seizure-and medication-free for at least 6 months before the neuropsychological assessment. In general, children with left-sided focus performed less well on verbal tasks, but both left and right focus children demonstrated difficulties in the visuomotor tasks. Another study of Liasis, Bamiou, Boyd, & Towell (2006)⁴¹ demonstrated impairments in the early language functioning in 12 patients with BECTS, without medication, who were seizure free for at least one month, compared to 12 matched controls. In all patients with a unilateral focus (left or right), Liasis et al. (2006)⁴¹ identified a language processing dysfunction, and a more pronounced difficulty when the auditory discrimination was in noise compared to quiet. They also noted abnormal auditory processing (P85-120 – N1) ipsilateral to the hemisphere with the predominant focus.

In sum, children with left-sided focus suffer from specific cognitive impairments especially in the verbal domain, as could be expected from people suffering from left brain injuries. However, left focus children seem to encounter disabilities in the visuo-spatial domain, as would be expected in children with right focus. We propose that a left focus can hinder left brain activity and therefore cognitive functions generally supported by the left hemisphere. Recruitment of other brain regions seems to occur, but compensation effects are not totally effective. Importantly, BECTS patients, including children with left seizure focus tend to show executive dysfunctions which impacts on several other cognitive processes (e.i., motor inhibition, response organization, impulsivity and sustained attention)⁴².

2. Do children with right-sided BECTS focus experience specific cognitive impairments related to right hemisphere function?

Expected cognitive impairments of right-sided brain dysfunction have been shown in BECTS children. The pioneer study addressing this matter is from Beaumanoir and his colleagues (1974)⁴². Out of 10 children with BECTS, 2 patients with right-sided focus had lower performances on the Bender Visual Motor Gestalt Test, which is a brief test of visual-perceptual abilities, visual-motor skills and memory⁴³. Consistent with Beaumanoir and colleagues (1974)⁴², Piccirilli and colleagues (1994)⁴⁴ investigated « right hemisphere » functions in 43 children with BECTS (seizure free for at least 6 months) paired with 15 matched controls. There were 14 children with left-sided focus, 14 with right-sided focus, and

15 with a bilateral focus. They found right-side epilepsy focus children were significantly more impaired than left-sided and bilateral BECTS children at visual attention and visuo-spatial orientation judgement. In a prospective research with a follow-up of 18 months, Metz-Lutz et al. (1999)²⁹ studied 22 patients with BECTS. Nine had a right focus and 2 a bilateral focus. As expected, they found that during the active period, the 5 children with right-sided focus had low visuo-spatial memory span. Pinton and her colleagues (2006)⁴⁵ performed a retrospective study on 18 children with typical BECTS, in which 9 of them had a right-sided focus. Qualitatively, authors found that performances from right-sided focus children were particularly low for non-verbal tasks. Bedoin et al. (2012)⁴⁷ prospectively studied 30 right-handed children with typical BECTS. In their evaluation of lateralized visuo-spatial attention, they found more errors in performances from right-sided focus children when the left visual hemifield contained stimuli. The authors suggest that these children demonstrate a unilateral deficit when they have to disengage their attention from the right visual hemifield in favor of the left, a deficit more pronounced when these children demonstrated comorbid ADHD. Taken together, studies tend to demonstrate that right-sided BECTS children have greater impairments than other BECTS children on visual attention and visuo-spatial orientation tasks, but these deficits may be augmented with ADHD comorbidities.

Left hemisphere dysfunctions in right BECTS

However, some studies demonstrate that children with right-sided focus can also have impaired cognitive functions which are normally observed in patients with left hemisphere injuries. In the prospective research of Metz-Lutz et al. (1999)²⁹ children with a right-sided focus showed lower performances on a verbal recognition test and sequential processing. They also assessed the integrity of the frontal lobes with the executive function tasks in 13 children with BECTS, and found impaired functioning of inhibition and control. Interestingly, in the later study, children with right and bilateral focus were more prone to cognitive deficits.

Monjaize, Tuller, Hommet, Barthez, and Khomsi (2005)⁴⁶ demonstrated that the performances in reading and spelling were equivalent for the children with left or right-sided focus. Nevertheless, their performances were inferior to those of children with bilateral foci. Riva and her colleagues (2007)²⁸ show that children with right-sided focus obtained lower performances in expressive language, more precisely in lexical capacities involving semantic

knowledge, compared to controls. In this study, the presence of multifocal spikes correlated with more pronounced deficits in semantic knowledge and lexical comprehension. For those authors, increased temporal spikes were generally associated with a less efficient cognitive level and impairments in several language tasks.

In summary, data from studies presented here suggest that children with right-sided focus BECTS suffer from specific cognitive impairments, normally supported by the cerebral areas concerned, but also from more extended cognitive deficits.

3. Do children with bilateral BECTS foci experience specific cognitive impairments related to both hemispheres?

Two studies suggest bilateral BECTS children show greater cognitive impairments compared to unilateral BECTS children. Studies report significantly greater cognitive impairments in bilateral BECTS children in subtests administered to evaluate mental flexibility, visuomotor skills and oral and written language capacities compared to left BECTS, right BECTS and control children^{40, 47}. Moreover, laterality indexes calculated from brain responses to a verbal dichotic listening task suggest children with bilateral foci show less hemispheric speech lateralisation compared to children with a unilateral focus³³. In contrast, other studies found bilateral BECTS to be more similar to controls than unilateral BECTS⁴⁵. For example, event related potentials brain responses related to auditory processing were found to be similar to controls in bilateral BECTS children as opposed to unilateral BECTS⁴¹.

Discussion

Although BECTS is still officially considered as a benign syndrome with mild cognitive impairments, more and more studies highlight the existence of a wide range of cognitive deficits associated to it⁶¹. From the studies reviewed, some cognitive deficits related to the hemisphere in which the epileptic focus is located emerge. Reorganisation of brain networks to reach normal cognitive functioning despite the epilepsy does not seem to be fully efficient in this population. Impairments could be caused by ipsilateral dysfunctioning but also by a crowding effect in other brain regions. This could help explain why cognitive functions normally subserved by the

hemisphere contralateral to the epilepsy focus may also be impaired in this population. One example reported in this review is D'Alessandro et al. (1990)⁴⁰ study, where both left and right foci children demonstrated difficulties in the visuomotor tasks. Another example cited above is the study of Liassis, Bamiou, Boyd, & Towell (2006)⁴¹ which demonstrated in all BECTS patients with a unilateral focus (left or right), language processing dysfunction and a more pronounced difficulty when the auditory discrimination was in noise compared to quiet. Those results were also reflected through the abnormal auditory processing (P85-120 – N1) ipsilateral to the hemisphere with the predominant epileptic focus.

Nevertheless, our review provides evidence that, in BECTS, children with left-sided focus experience greater difficulties than children with a right or bilateral epileptic focus and control children for the cognitive functions that are normally sustained by the left hemisphere. As reviewed above, children with a left epileptic focus have more difficulties or show developmental disorders regarding auditory-verbal memory²⁹, expressive language³⁸, verbal tasks⁴⁰, and phonemic fluency²⁸. Of course, this pattern is not perfect since visuo-spatial motor abilities³⁹ and digital recognition⁴² were also greatly affected. Recent studies have shown that children with left sided BECTS present with a bilateral pattern of language organization^{30, 35}, with the loss of the expected pattern of right visual advantage / left hemisphere language lateralization²⁷, and a less important right ear advantage during verbal tasks²⁶.

In contrast, children with a right-sided epileptic experience greater difficulty than BECTS children with a left or bilateral epileptic focus and control children for the cognitive functions that are normally sustained by this right hemisphere. As we have previously mentionned, BECTS children with a right epileptic focus have more difficulties or show developmental disorders regarding visuo-spatial motor abilities⁴², visuo-spatial memory, visuo-spatial processing attention and judgment of spatial orientation of the items²⁴, non-verbal tasks⁴⁵. But they also show deficits in sequential processing, attention, verbal recognition²⁹, morphosyntactic abilities⁴⁶, and expressive language, particularly in lexical capacities²⁸. Overall, these children demonstrate a loss of the expected pattern of left visual advantage / right hemisphere visuo-spatial lateralization and the loss of the classic global superiority effect demonstrating a higher cost for the left visual hemifield and a unilateral deficit to disengage attention from the right to the left visual hemifield^{27, 29, 47}.

However, regardless of the laterality of the epileptic focus, children with BECTS show a language processing dysfunction on several neuropsychological tests and an abnormal auditory processing ipsilateral to the hemisphere with the predominant focus, further reflected in the brain electrical activity (EEG)⁴¹. Furthermore, Monjauze, Tuller, Hommet, Barthez, & Khomsi (2005)⁴⁶ found that performances in reading and spelling were equivalent for the children with left or right-sided focus but inferior to those of children with bilateral focus. In children with BECTS, regardless of the hemisphere in which the epileptic focus was located, there was no ear advantage as is expected in typical language lateralization (right ear advantage / left hemisphere advantage)³³. In children with bilateral focus, some studies found no particular deficits⁴¹, while other studies found specific impairments in attention²⁹, reading and language capacities such as in discrimination of words and lexical decision⁴⁸.

The importance of language deficits in this population is striking, but its specific causes remain unclear since it surpasses the epileptic focus localisation. In fact, several studies have not found seizure focus lateralization effects on cognitive processes^{8, 22, 35}. As it is more and more recognized in most pediatric pathologies in the litterature, we can posit an interplay between genetic and environmental influences during the perinatal period⁹, problems of cell migration explaining a potential epileptic susceptibility and an immaturity of brain structure aggravated⁴⁹ by epileptic discharges causing a neurodevelopmental delay. Further studies are necessary to isolate factors that directly or indirectly influence the nature and the persistence of cognitive deficits, such as those cited previously. Longitudinal studies are needed to determine how benign this disease really is, during the active phase as well as after remission.

Moreover, this broad spectrum of cognitive deficits may be conjointly caused by other factors, although these factors are not yet fully identified in the literature. Discordance in results could come from the fact that unilateral epilepsies can evolve towards shifting focus with time and spread of abnormal activity is very frequent. As such, classification criteria may vary from study to study, creating heterogeneity. In some studies, cognitive deficits could be correlated with frequency of spikes in the EEG^{8, 45}, with interictal seizures⁵⁰⁻⁵² and with the epileptic locus and its potential spread⁵³. Interestingly, in recent studies⁵⁴, cognitive deficits such as impulsivity⁵⁵

were linked to disturbances in the maturation of the frontal and prefrontal volumes, further associated with the length of the epileptic active period, the frequency of spike-waves and the frequency of seizures. In addition, cognitive deficits may be related to sleep disturbances, themselves caused by AEDs side effects or discharges during sleep that fragment it. Sleep disturbances leads to impairments of wakefulness and alertness during the day⁵⁶⁻⁵⁸.

In conclusion, it is difficult to isolate the factors that can lead to the modification of the neuropsychological profile over time²⁸. Indeed, the discordance of the cognitive impairments obtained in these studies can also be explained by several methodological limitations: small sample sizes²⁴, the absence of an age-and-gender matched control group, as well as the criterion used for defining a difficulty or a deficit (e.g. - 2 α from the normal range). Some factors such as handedness of the participants and lateralization of their cognitive functions, socioeconomic level and environment, academic skills⁵⁹ as well as male / female ratios can have an influence. Moreover, several clinical factors can have an impact, such as age at onset, time since the date of diagnosis and initiation of medication, type of medication (molecule and dosage), number and frequency of seizures, their exact area and spread, structural brain abnormalities, comorbidities, genetic factors, affective and emotional state, and the shift of the epileptic locus in time (location, lateralization of the seizures and their possible spread to other brain areas). The most predominant risk of suffering from neuropsychological impairments found in the literature is the interictal abnormalities and their persistence in EEG⁶⁰. In future studies, these factors will have to be seriously considered, in a large sample size, in order to isolate and understand their potential and relative impacts.

Conflict of interests

We attest that all coauthors have read and agreed to the content of the manuscript. The authors included in this publication report no conflict of interests in the production of this manuscript.

Table 1

Population of the 17 articles reviewed

| Study | Population (epileptic focus) | Age when tested (years.months) | Number of control participants M (mean) [age range] |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---|
| Bedoin et al. [26] | 18 (9 L / 9 R / 0 B) | m L = 9.3; m R = 9.1 | 54 (each patient matched with 3 controls for age and sex) |
| Riva et al. [28] | 24 (8 L / 16 R / 0 B) | [7-12.6]; m = 9.5 | 16 ; [7.5-13]; m = 10 |
| Bulgheroni et al. [33] | 24 (13 L / 7 R / 4 B) | | |
| Metz-Lutz et al. [29] | 22 (11 L / 9 R / 2 B) | [4.3-11.1]; m = 7 | No |
| Bedoin et al. [27] | 12 (6 L / 6 R / 0 B) | m = 10.2 | 12 Matched |
| Piccirilli et al. [30] | 22 (14 L / 8 R B) | [9-13]; m = 11.5 | 15 Matched |
| Hommet et al. [32] | 23 (8 L / 12 R / 3 B) | [16-28]; m = 20.2 | 33 healthy control (m = 20); 10 seizure free (m = 21) |
| Monjauze et al. [38] | 13 (4 L / 3 R / 5 B / 1 DNA) | [15-23.8] | 13 Matched [15.1-21.2] |
| Beaumanoir et al. [42] | 10 (3 L / 7 R) | m = 8 | 6 |
| Duman et al. [39] | 13 (11 L / 8 R / 2 B) | [7-12.2]; m = 8.9 | 21 Matched [7.5-12.1], m = 9.4 |
| D'Alessandro et al. [40] | 44 (18 L / 11 R / 15 B) | [9-13]; m = 10.7 | 9 [9-13]; m = 11 |
| Liasis et al. [41] | 12 (5 U / 3 Bi) | [6-12] | 12 Matched |
| Piccirilli et al. [44] | 43 (14 L / 14 R / 15 B) | [9-13]; m = 10.8 | 15 Matched |

| | | | |
|----------------------|------------------------------|----------------------|---|
| Pinton et al. [45] | 18 (3 L / 9 R / 4 B / 2 DNA) | [4.2-8.10]; m = 6.8 | No |
| Bedoin et al. [47] | 30 (18 L / 12 R / 0 B) | m L = 9.1; m R = 9.5 | matched respectively with 18 and 12 controls for age and gender |
| Monjauze et al. [46] | 16 (5 L / 5 R / 6 B) | [6-15]; m = 12.2 | No |
| Fonseca et al. [48] | 42 (17 L / 17 R / 8 B) | [8-11]; m = 9.6 | 42 Matched |

Abbreviation: BECTS = Benign epilepsy with centro-temporal spikes; Bi = Bilateral; L = Left ; R = Right; B = Bilateral; U = Unilateral; M = Mean; SD = Standard deviation; m = mean age; U = Unilateral; [] = age range.

References

- [1] Tellez-Zenteno JF, Pondal-Sordo M, Matijevic S, Wiebe S. National and regional prevalence of self-reported epilepsy in Canada. *Epilepsia*. 2004;45:1623-1629.
- [2] Prasad AN, Sang X, Corbett BA, Burneo JG. Prevalence of childhood epilepsy in Canada. *Can J Neurol Sci*. 2011;38:719-722.
- [3] Lindgren S, Kihlgren M, Melin L, Croona C, Lundberg S, Eeg-Olofsson O. Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004;5:903-910.
- [4] Shields WD, Snead OC. Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2009;50:10-15.
- [5] Chan SC, Lee WT. Benign epilepsy in children. *J Formos Med Assoc*. 2011;110:134-144.
- [6] Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43:407-412.
- [7] Metz-Lutz MN, Filippini M. Neuropsychological findings in Rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*. 2006;47:71-75.
- [8] Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlemann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:646-651.
- [9] Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008;131:2264-2286.
- [10] Sarco DP, Boyer K, Lundy-Krigbaum SM, Takeoka M, Jensen F, Gregas M, Waber DP. Benign rolandic epileptiform discharges are associated with mood and behavior problems. *Epilepsy Behav*. 2011;22:298-303.
- [11] Capovilla G, Berg AT, Cross JH, Moshe SL, Vigevano F, Wolf P, Avanzini G. Conceptual dichotomies in classifying epilepsies: Partial versus generalized and idiopathic versus symptomatic (April 18-20, 2008, Monreale, Italy). *Epilepsia*. 2009.
- [12] Beaussart, M. Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia*. 1972;13:795-811.

- [13] Verrotti A, Latini G, Trotta D, Giannuzzi R, Cutarella R, Morgese G, Chiarelli F. Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. *Pediatric Neurology*. 2002;26:26-9.
- [14] Bennet-Back O, Keren A, Zelnick N. Attention-deficit hyperactivity disorder in children with benign epilepsy and their siblings. *Pediatr Neurol*, 2011;44(3):187-92.
- [15] Danielsson J, Petermann F. Cognitive deficits in children with benign rolandic epilepsy of childhood or rolandic discharges: a study of children between 4 and 7 years of age with and without seizures compared with healthy controls. *Epilepsy & Behavior*. 2009;16:646-51.
- [16] Piccinelli P, Borgatti R, Aldini A, Bindelli D, Ferri M, Perna S, Pitillo G, Termine C, Zambonin F, Balottin U. Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:353-356.
- [17] Connolly AM, Northcott E, Cairns DR, McIntyre J, Christie J, Berroya A, Lawson JA, Bleasel AF, Bye AM. Quality of life of children with Benign Rolandic Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2006;35:240-245.
- [18] Giordani B, Caveney AF, Laughrin D, Huffman JL, Berent S, Sharma U, Giles JM, Garofalo EA. Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Res*. 2006;70:89-94.
- [19] Gunduz E, Demirbilek V, Korkmaz B. Benign rolandic epilepsy: neuropsychological findings. *Seizure* 1999;8:246-249.
- [20] Perkins FFJr, Breier J, McManis MH, Castillo E, Wheless J, McGregor AL, Chacon M, Clarke DF. Benign rolandic epilepsy - perhaps not so benign: use of magnetic source imaging as a predictor of outcome. *J Child Neurol*. 2008;23:389-393.
- [21] Genizi J, Shamay-Tsoory SG, Shahar E, Yaniv S, Aharon-Perez J. Impaired Social Behavior in Children With Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes. *J Child Neurol*. 2012;27:156.
- [22] Northcott E, Connolly AM, Berroya A, Sabaz M, McIntyre J, Christie J, Taylor A, Batchelor J, Bleasel AF, Lawson JA, Bye AM. The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:924-930.
- [23] Northcott E, Connolly AM, McIntyre J, Christie J, Berroya A, Taylor A, Batchelor J, Aaron G, Soe S, Bleasel AF, Lawson JA, Bye AM. Longitudinal assessment of

neuropsychologic and language function in children with benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol.* 2006;21:518-522.

- [24] Northcott E, Connolly AM, Berroya A, McIntyre J, Christie J, Taylor A, Bleasel AF, Lawson JA, Bye AM. Memory and phonological awareness in children with Benign Rolandic Epilepsy compared to a matched control group. *Epilepsy Res.* 2007;75:57-62.
- [25] Malfait D, Lippé S. Troubles cognitifs et comportementaux chez l'enfant ayant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales. *Revista Neuropsicología Latinoamericana.* 2011;3:47-57.
- [26] Bedoin N, Ferragne E, Lopez C, Herbillon V, Bellescize J, De Portes V. Atypical hemispheric asymmetries for the processing of phonological features in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2011;21:42-51.
- [27] Bedoin N, Herbillon V, Lamoury I, Arthaud-Garde P, Ostrowsky K, De Bellescize J, Kéo Kosal P, Damon G, Rousselle Ch. Hemispheric lateralization of cognitive functions in children with centrot temporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2006;9:268-74.
- [28] Riva D, Vago C, Franceschetti S, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Granata T, Bulgheroni S. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrot temporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2007;10:278-285.
- [29] Metz-Lutz MN, Kleitz C, de Saint Martin A, Massa R, Hirsch E, Marescaux C. Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci.* 1999;21:182-190.
- [30] Piccirilli M, D'Alessandro P, Tiacci C, Ferroni A. Language lateralization in children with benign partial epilepsy. *Epilepsia.* 1988;29:19-25.
- [31] Kinsbourne M, Cook J. Generalized and lateralized effects of concurrent verbalization on a unimanual skill. *Q J Exp Psychol.* 1971;23:341-5.
- [32] Hommet C, Billard C, Motte J, Passage GD, Perrier D, Gillet P, Prunier C, Toffol BD, Autret A. Cognitive function in adolescents and young adults in complete remission from benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epileptic Disord.* 2001;3:207-216.
- [33] Bulgheroni S, Franceschetti S, Vago C, Usilla A, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Riva D. Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrot temporal spikes. *Epilepsy Res.* 2008;79:31-38.
- [34] Hugdahl K. Dichotic listening in the study of auditory laterality. In: Hugdahl K, Davidson R. *The Asymmetrical Brain.* Cambridge: MIT Press; 2003.

- [35] Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Mayor C, Roulet E. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:595-603.
- [36] Mazzucchi A, Visintini G, Magnani R, Cattelani R, Parma M. Hemispheric prevalence changes in partial epileptic patients on perceptual and attentional tasks. *Epilepsia.* 1985;26:379-90.
- [37] Datta AN, Oser N, Bauder F, Maier O, Martin F, Ramelli GP, Steinlin M, Weiber P, Penner IK. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia.* 2013 Mar;54(3):487-94. doi: 10.1111/epi.12067. Epub 2013 Jan 7.
- [38] Monjauze C, Broadbent H, Boyd SG, Neville BG, Baldeweg T. Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS. *Epilepsia.* 2011;52:79-83.
- [39] Duman O, Kizilay F, Fettahoglu C, Ozkaynak S, Haspolat S. Electrophysiologic and neuropsychologic evaluation of patients with centrotemporal spikes. *Int J Neurosci.* 2008;118:995-1008.
- [40] D'Alessandro P, Piccirilli M, Tiacci C, Ibba A, Maiotti M, Sciarma T, Testa A. Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children. *Ital J Neurol Sci.* 1990;11:265-269.
- [41] Liasis A, Bamiou DE, Boyd S, Towell A. Evidence for a neurophysiologic deficit in children with benign epilepsy with cento-tem- poral spikes. *J Neural Transm.* 2006;113:939-949.
- [42] Beaumanoir A, Ballis T, Varfis G, Ansari K. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. *Epilepsia.* 1974;15:301-15.
- [43] Bender L. A visual motor gestalt test and its clinical use. New York: American Orthopsychiatry Association; 1938.
- [44] Piccirilli M, D'Alessandro P, Sciarma T, Cantoni C, Dioguardi MS, Giuglietti M, Ibba A, Tiacci C. Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. *Epilepsia.* 1994;35:1091-1096.

- [45] Pinton F, Ducot B, Motte J, Arbuès AS, Barondiot C, Barthez MA, Chaix Y, Cheminal R, Livet MO, Penniello MJ, Peudenier S, de Saint-Martin A, Billard C. Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disord.* 2006;8:11-23.
- [46] Monjauze C, Tuller L, Hommet C, Barthez MA, Khomsi A. Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain Lang.* 2005;92:300-308.
- [47] Bedoin N, Ciomas C, Lopez C, Redsand G, Herbillon V, Laurent A, Ryvlin P. Disengagement and inhibition of visual-spatial attention are differently impaired in children with rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Behav.* 2012; 25:81-91.
- [48] Fonseca LC, Tedrus GMA, de Oliveira EDP, Ximenes VL. Benign Childhood Epilepsy with Centrot temporal Spikes - Word and pseudoword discrimination. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67:450-456.
- [49] Doose H, Neubauer B, Carlsson G. Children with benign focal sharp waves in the EEG developmental disorders and epilepsy. *Neuropediatrics.* 1996;27:227-241.
- [50] Berroya AG, McIntyre J, Webster R, Lah S, Sabaz M, Lawson J, Bleasel AF, Bye AM. Speech and language deterioration in benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol.* 2004;19:53-58.
- [51] Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav.* 2006;8:504-515.
- [52] Wolff M, Weiskopf N, Serra E, Preissl H, Birbaumer N, Kraegeloh-Mann I. Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia.* 2005;46:1661-1667.
- [53] Deonna TW, Roulet E, Fontan D, Marcoz JP. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (BPERS). Relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. *Neuropediatrics.* 1993;24:83-87.
- [54] Kanemura H, Hata S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. Serial changes of prefrontal lobe growth in the patients with benign childhood epilepsy with centrot temporal spikes presenting with cognitive impairments/behavioral problems. *Brain Dev.* 2011;33:106-113.
- [55] Holtmann M, Matei A, Hellmann U, Becker K, Poustka F, Schmidt MH. Rolandic spikes increase impulsivity in ADHD - a neuropsychological pilot study. *Brain Dev.* 2006;28:633-640.

- [56] Kohrman MH, Carney PR. Sleep-related disorders in neurologic disease during childhood. *Pediatr Neurol*. 2000;23:107-113.
- [57] Sanchez-Carpintero R, Neville BG. Attentional ability in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:1340-1349.
- [58] Stores G. Sleep patterns in the epilepsies. In W. L. Stores G, editors (Ed.), *Sleep disturbance in children and adolescents with disorders of development: its significance and management*. London: Mac Keith Press; 2001.
- [59] Filippini M, Boni A, Giannotta M, Pini A, Russo A, Musti MA, Guerra A, Lassonde M, Gobbi G. Comparing cortical auditory processing in children with typical and atypical benign epilepsy with centrotemporal spikes: Electrophysiologic evidence of the role of non-rapid eye movement sleep abnormalities. *Epilepsia*. 2015 May;56(5):726-34. doi: 10.1111/epi.12959. Epub 2015 Mar 25.
- [60] Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R, Rudolf G, Seegmuller C, Kleitz C, Metz-Lutz MN, Hirsch E, Marescaux C. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*. 2001;57:1071-1079.
- [61] Vannest J, Tenney JR, Gelineau-Morel R, Maloney T, Glauser TA. Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*. 2015 Apr;45:85-91. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.01.041. Epub 2015 Mar 13.

Chapitre 6 : Article 3 : Visual working memory and inhibition in patients with benign epilepsy with centro-temporal spikes in the active phase and in remission: neuropsychology and ERP testing.

Visual working memory and inhibition in patients with benign epilepsy with centro-temporal spikes in the active phase and in remission: neuropsychology and ERP testing.

Sandrine Mendizabal^{1,2}, Brandi Lee Drisdelle^{1,3}, MSc, Myriam Srour⁵, Philippe Major^{6,7},
Dominique Malfait^{1,2}, Ph.D., Pierre Jolicoeur^{1,3,4}, PhD, Sarah Lippé^{1,2,3}, PhD

¹ Psychology Department, Neuropsychology and Cognition Research Center (CERNEC), University of Montréal, Montréal, Canada;

² CHU Sainte-Justine Research center and Neurology Clinic, Montréal, Canada;

³ International laboratory for Brain, Music and Sound Research (BRAMS), Montréal, Canada;

⁴ Research center of the institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montréal, Canada.

⁵Neurology department, CHU Ste Justine, Montreal, QC, Canada.

⁶University of Montreal, Neursosciences Department, Montreal, QC, Canada

⁷Division of Pediatric Neurology, Mc Gill University, Montreal, QC, Canada.

Corresponding author: Sandrine Mendizabal, Psychology Department, Pavillon Marie-Victorin, 90, avenue Vincent d'Indy, Montréal, QC, H2V 2S9, Canada. E-mail: sandrine.mendizabal@umontreal.ca

Telephone numbers: 514-834-1416

Facsimile numbers: 514.343.2285

Keywords

Visual working memory, Attention, Development, Cognitive functions, Neuropsychology, Deficits, Electrophysiology, EEG, SPCN, Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECTS, Benign rolandic epilepsy, Lateralization, Epileptic focus, Hemispheric specialization, Brain Dysfunction.

Abstract

Diverse cognitive deficits have been found in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS). Whereas language has been thoroughly assessed in this population, the study of visual cognition has been neglected. Moreover, few studies have attempted to clarify the extent to which these children show remaining cognitive difficulties after remission of their epilepsy. Here, in addition to describing neuropsychological profiles of children with active BECTS and BECTS in remission, we investigate the event-related potential correlates of visual working memory and visuo-motor inhibition. The Sustained Posterior Contralateral Negativity (SPCN) is an electrophysiological measure of the maintenance of items in the visual working memory (VSTM). The anterior N2 to a stop signal reflects the capacity to inhibit a likely motor response. No studies have used the SPCN or the N2 stop components in BECTS populations (and matched controls). Children with BECTS experienced more psycho-affective and neuropsychological difficulties, especially children in the active phase. Only working memory difficulties were found significant in the BECTS children in remission. We found a smaller estimate, K, of visual working memory capacity for the BECTS children in the active phase compared to their controls. Although K correlated with SPCN amplitude, we did not find an epilepsy effect on the amplitude of SPCN. Interestingly, we found a smaller N2-stop amplitude for children in remission compared to their controls. We suggest that children with BECTS would benefit from psychological and neuropsychological follow-up at the time of their diagnosis in order to prevent and to palliate to their difficulties.

Introduction

Benign epilepsy with centro temporal spikes (BECTS; also called rolandic epilepsy) is the most common focal pediatric epilepsy and is an age-dependant neurological disorder (onset ranging from 3 to 13 years in previously healthy and neurologically intact children; Shields & Snead, 2009; Chan & Lee, 2011). Seventy-five percent of children suffering from BECTS have an age onset from 7 to 10 years old, with a 1.5 male predominance (Panayiotopoulos, Michael, Sanders, Valeta, & Koutroumanidis, 2008). Moreover, BECTS generally resolves after puberty by mid-adolescence (Sarco et al, 2011). However, over the last ten years, the benign aspect of BECTS epilepsy has been increasingly challenged. Indeed, behavioural, psycho affective, and subtle cognitive deficits were observed in these epileptic patients compared to normal controls through the use of more precise and adapted methodology (Mendizabal, Jolicoeur, Lefebvre, Drisdelle, and Lippé, 2016). Nevertheless, a majority of studies have focused on the language deficits present in BECTS patients (for a review see Malfait & Lippé, 2011), rather than visuo-spatial cognition or executive functions. Only a few studies have been interested in cognition involving visual information processing, such as the visuo-motor abilities (Beaumanoir et al., 1975; Duman, Kizilay, Fettahoglu, Ozkaynak, & Haspolat, 2008), visual attention or visuo-spatial orientation judgement (Bedoin et al., 2012; Piccirilli et al., 1994). Here, we examined possible cognitive deficits in children with BECTS in both active phase and remission using event-related potentials (ERPs) associated with visual working memory (vWM) and response inhibition, as well as with a battery of neuropsychological assessments. Using these measures, we will contribute to a better understanding of possible visuo-spatial cognitive deficits in children currently suffering from BECTS (active phase) and those in remission.

Visual working memory is the capacity to encode, retain, and manipulate visual information. The sustained posterior contralateral negativity (SPCN) is a lateralized ERP that reflects the maintenance of items in vWM. It is characterised by an increase in negativity contralateral to the side (relative to fixation) where the items to be maintained were presented. The SPCN usually appears approximately 400 ms after stimulus presentation and is maximal at occipital electrodes (usually at PO7/PO8; Jolicoeur, Brisson, & Robitaille, 2008). More specifically, there is an increase in SPCN amplitude (i.e., increase in negativity) with an increase

in the number of items held in the memory until the capacity limit of an individual's visual working memory is reached (approximately 3 to 4 items; Vogel & Machizawa, 2004). Vogel and Machizawa (2005) and Robitaille and colleagues (2010) suggest that the plateau in SPCN is due to an inability to retain more information once capacity is reached, and therefore SPCN cannot be more negative.

Another ERP component, the anterior N2 is often associated with cognitive control. Here we are interested in the N2 following an auditory stop-signal stimulus in a stop-signal task. We will call the N2 in this task the "N2 stop" and we measure it because it can sometimes provide insight regarding the underlying neural mechanisms involved in inhibition and motor control when the response has to be withheld (Kramer, Knight, & Munte, 2011). The N2 generally peaks around 200-400 ms following the stop-signal auditory stimulus and is observed as a negativity in the fronto-parietal area (Kramer, Knight, & Munte, 2011; Ramautar, Kok, & Ridderinkhof, 2004). Previous research has examined the N2 stop in children with ADHD, who showed an attenuated N2 stop when the children had inhibition deficits (Dimoska, Johnstone, Barry, & Clarke, 2003; Senderecka, Grabowska, Szewczyk, Gerc, & Chmylak, 2012).

In this article, we study the cognitive profile of children in the active phase of BECTS or in remission, compared to controls, as well as the N2 stop and SPCN ERP components. We hypothesize that BECTS epilepsy will have an impact on cognitive processing, demonstrated by their cognitive profile (measured using a neuropsychological assessment battery), the SPCN, an index of visual object maintenance, and the N2 stop, an index of inhibition of a high-probability motor response. We compared children in the active phase and in remission to healthy controls. To the best of our knowledge, this is the first study recording the SPCN with simple visual stimulus to encode in vWM in children with BECTS. Moreover, this is also the first study to assess the N2 stop in children with BECTS. Although we anticipated an increase in SPCN with an increase in memory load for all the children, we anticipated a smaller increase for children with BECTS (active phase and remission) compared to their controls, which would reflect a reduction in memory capacity. Moreover, we also anticipated that the N2 stop component, which is associated with the success of inhibition of a motor response, would be reduced for children with BECTS, reflecting deficits in inhibitory control.

Participants and Methods

Participants

We recruited 12 BECTS patients in active phase (age: 11.3 years, ten boys) and ten BECTS patients in remission (age: 15.5 years, three boys) using a database of patients with epilepsy maintained by the neurology departments at two local hospitals (CHU Sainte-Justine and Montreal Children's Hospital). We matched each patient to a control (by age and sex) recruited from the Montreal community and staff and students at Université de Montréal. For the control group, we excluded participants with neurological impairments and psychiatric disorders, color blindness (Ishihara), and substance use. Participants reported normal hearing and normal or corrected-to-normal vision. A legal guardian signed a written informed consent document and filled out an information questionnaire before the children participated in the experiment. Participants received \$40 in compensation for their participation, which required 7 hours, on average.

Visual Working Memory Paradigm

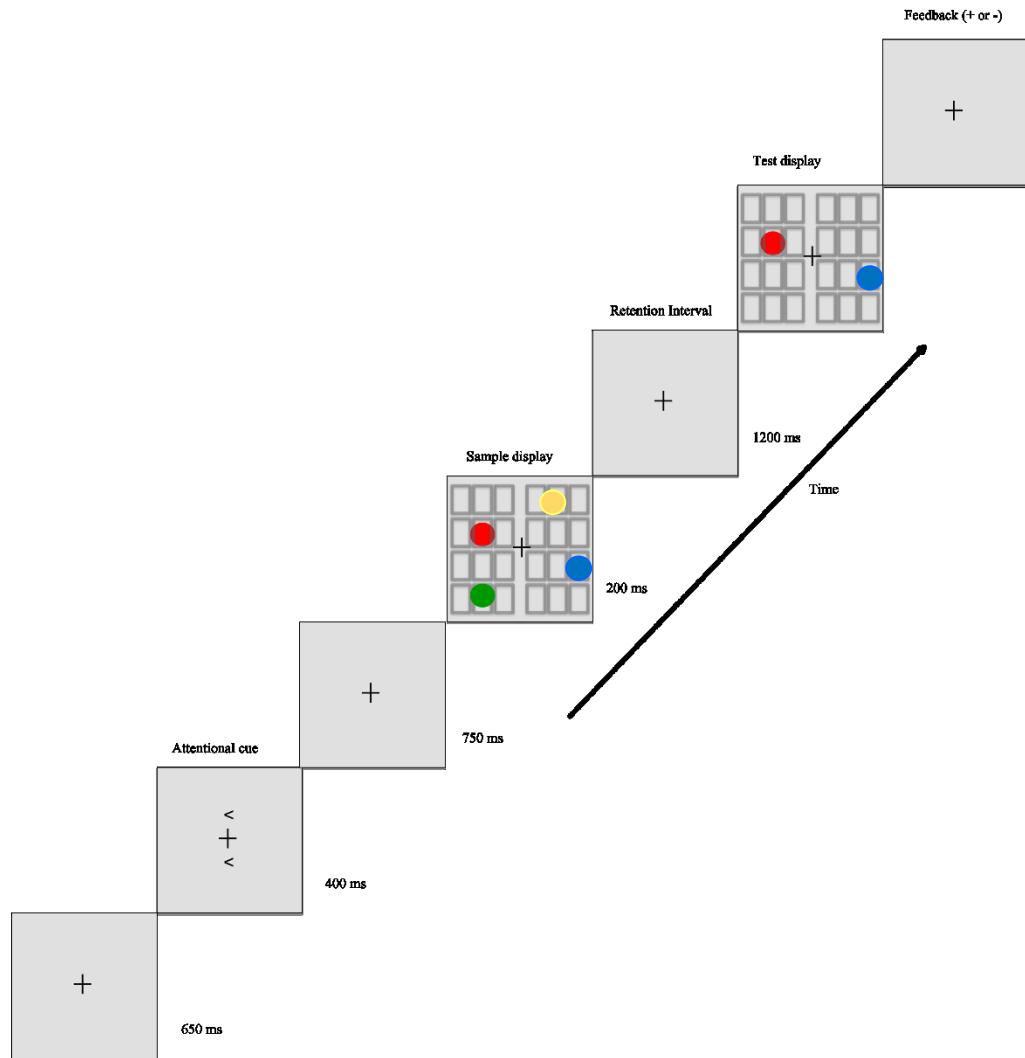
The experimental paradigm was a visual memory task in which each trial had three phases: (1) a display of stimuli to be encoded (the encode display), (2) a blank retention interval, and (3) a test display (see Figure 1.A). Participants had to indicate whether the test display was the same as, or different from, the encode display. To initiate each trial, participants pressed the space bar. Participants were instructed to maintain fixation on a central cross during trials and asked to blink and saccade only between trials. At the beginning of each trial, the fixation cross appeared alone for 500 ms and remained throughout. Two arrowheads located above and below the fixation cross then appeared for 400 ms. The arrowheads pointed to the left or right hemifield and served as a cue for the side from which the colored disks were to be encoded. Only the disks on the cued side were relevant for the task, and the disks presented on the other side were to be ignored. Disk colours were randomly selected among the following: blue, green, red, yellow,

white, with no repetition in the same display. The luminance of the disks was measured and adjusted using a Minolta CS-100 chroma meter (3.5 cd/m^2). After cue presentation, the fixation cross remained alone on the screen for 700 ms. Then, the encode display was shown for 250 ms. The possible number of disks was 1 (load 1), 3 (load 3), or 5 (load 5), on each side of fixation, as illustrated in Figure A.1. Disks locations were randomly placed within a 3×4 imaginary grid, on each side of the fixation cross (the total display size was 14.4° cm in width and 7.2° cm in height).

After a retention interval of 1200 ms, a second display, the test display, was presented. The test display contained two disks: one in the to-be-attended hemifield and one in the to-be-ignored hemifield. The test display remained on the screen until participants used the keypad to respond. Participants had to decide if the color of the disk presented in the test display (at the same location of one of the disks presented on the cued side of the encode display) was the same (50% of trials) or different (50%), compared to the encoded one. The response keys were counterbalanced across participants (half of participants: "m" to indicate a different colour and "v" to indicate the same colour; and vice-versa for the other half). Accuracy feedback (a set of + or - signs near fixation) was provided after each trial. The experiment had two practice blocks (total 120 trials) followed by six experimental blocks of 120 trials each (total of 720 trials).

In 20% of the trials, a stop signal was presented shortly after the onset of the test display, instructing the participant not to respond (80 dB, total of 144 trials). The presentation of the auditory stop signal occurred following the encode display. This latency was calculated and adjusted based on the subject's mean accuracy in the stop task in the previous block of trials. It was initially calculated based on the mean response time of second half of the second training block, minus 50 ms. Thus, the stop signal occurred 50 ms prior to the mean response time of each participant following the test display. The stop signal was then re-adjusted based on how many times participants succeeded at withholding their response from trial to trial (50 ms less or more), in order to obtain a signal stop threshold: 50% correct non answer (i.e., the subject successfully withheld their response) — 50% incorrect answer (i.e., the participant did not successfully withhold their response) ratio.

Figure A.1: Experiment with a Load of 2 disks within an imaginary grid 3 x 4.



Data Acquisition and Statistical Analysis

EEG was recorded continuously from 64 AgCl active electrode placed according to the International 10-20 and recorded at a frequency of 512 Hz using a BioSemi ActiveTwo system. Scalp electrodes were referenced offline to the average if the electrodes placed at the mastoids.

The horizontal electrooculography (HEOG), used to identify horizontal eye movements, was recorded as the voltage difference between electrodes at the left external canthi and the right external canthi. The vertical electrooculography (VEOG), used to identify blinks and vertical eye movements, was recorded as the voltage difference between electrodes located under and above the left eye (Fp1). Post recording, a high-pass filter at 0.01 Hz and a low-pass filter at 30 Hz were applied to the EEG signals. The EOG signals (HEOG and VEOG) were filtered with a 0.1 Hz high-pass filter and a 10 Hz low-pass filter. Participants were seated in a dark, electrically shielded room at a distance of 57 cm from a computer screen maintained with a chin rest. Written instructions were shown and verbal explanations were provided at the beginning of the experiment. Participants were asked to maintain their gaze on a central fixation cross.

Cowan's k (Cowan, 2001) was used to evaluate the number of items maintained in VWM; $k = (\text{proportion of hits} - \text{proportion of false alarms}) \times \text{the number of items to be memorized}$. This formula is most frequently used when the test display contains a single probed position (Rouder, Morey, Morey, & Cowan, 2011) and takes into account the participant's propensity to respond same or different (i.e., it corrects for response bias; see also Pashler, 1988).

To examine group differences for the SPCN and the N2 stop ERP components, we used a univariate ANOVA (with Greenhouse-Geisser correction where appropriate) between the active phase or in remission participants and their control groups and between the two groups of BECTS patients. The signals, timelocked relative to the onset of the memory display, at PO7 when the items to be remembered were in the right visual field were averaged with those at PO8 when the items to be remembered were in the left visual field to create a contralateral ERP. Similarly, the signals at PO7 when the items to be remembered were in the left visual field were averaged with those at PO8 when the items to be remembered were in the right visual field to create an ipsilateral ERP. We then subtracted the ipsilateral ERP from the contralateral ERP to obtain the final event-related lateralization wave from which we estimated the SPCN. The SPCN component was estimated using the mean amplitude of the contralateral minus ipsilateral difference wave from 400 ms to 800 ms after the presentation of the memory display at electrodes P07/P08 (where the component was at maximum amplitude; e.g., Brisson & Jolicoeur, 2007). We also performed analyses based on the mean between 400 and 1400 ms.

Correlations were also calculated to observe the relationship between the SPCN and the maximum k.

For the N2 stop ERP, we averaged signals at electrode Fz (Kramer, Knight, & Munte, 2011), timelocked to the onset of the stop signal. The N2 was quantified as the mean amplitude in a time window 220 ms to 270 ms. Correlations were also calculated between N2 amplitude and the time between the beginning of the test display and the onset of the stop signal.

Neuropsychological test battery

We asked each parent to complete three questionnaires on their child's behaviour: The Children Behavioral Check List – CBCL (Achenbach, 2011), the Conners 3TM (Conners, 2007), and the Brief Rating Inventory of the Executive Function – BRIEF version française (Goïa et al., 2000). Each participant completed a neuropsychological assessment that included an abbreviated test of intellectual functioning (WISC^R – IV CDN - F). To obtain a general intellectual functioning, we assessed verbal comprehension (subtests: Vocabulary, Similitaries), perceptual reasoning (Block Design, Matrix Reasoning), working memory (Digit Span, Letter-Number Sequencing), and processing speed (Coding, Symbol Search). We evaluated visual working memory using the Corsi Block Tapping Task (Corsi, 1972), as well as attention and executive functions using the Brown-Peterson Task (Brown-Peterson, 1979).

Results

Demographic Data

For the neuropsychological study, we decided to keep all the participants, despite some exclusions from the EEG portion of the study, based on signal quality, in order to maximize statistical power. Gender distribution did not differ because each patient had a matched control. Age distribution did not differ either for each patient group (in the active phase or in remission) and its control group (both $p > .05$; mean age of BECTS children in the active phase: 11.3 years

and their controls: 11 years; mean age of BECTS children in remission: 15.5 years and their controls: 14.1 years).

For the behavioral and EEG analysis, 5 were removed due to excessive eye movements and eye blinks (2 in the active phase group, 2 in the control group matched to the active phase group, 1 in the remission group, 1 in the control group matched to remission patients). Following this exclusion, the groups remained age-matched (mean age of BECTS patients in the active phase 11.8 years and their controls: 11.8 years; in remission 15.5 years and their controls: 14.1 years) but no longer sex-matched (10 boys / 0 girl BECTS patient in the active phase, 9 boys / 1 girl control, 3 boys / 6 girls BECTS patient in remission and 3 boys / 6 girls control).

Psycho-affective Questionnaire Results

We used an ANOVA and the Bonferroni correction to compare the psycho-affective results obtained for all participants in all four groups (BECTS in active phase and remission as well as their matched control groups). Normality of the variables and homogeneity of the variances were assessed. Higher the z-score presented here are, bigger the difficulties found are. 4 subjects were removed because some questionnaires were non valid (too much questions unfilled out). We had 10 children in the group of BECTS children in the active phase (2 removed), 12 controls of BECTS children in the active phase, 9 in the group of children in remission (1 removed) and 9 controls of children in remission (1 removed).

Table 1. Summary of the psycho-affective assessment (z-score) for the four groups.

| Test | Group | Mean | SD | <i>p</i> -value | Bonferroni correction, group | | | |
|-----------------|--------|------|------|-----------------|------------------------------|--------|-----|--------|
| | | | | | Epi | EpiCon | Rem | RemCon |
| Social problems | Epi | 0.89 | 0.74 | 0.003 | | ↓* | = | ↓** |
| | EpiCon | 0.17 | 0.27 | | | | = | = |
| | Rem | 0.73 | 0.81 | | | | | † |
| | RemCon | 0.04 | 0.07 | | | | | |
| CBCL | Epi | 1.17 | 0.74 | 0.008 | | ↓** | = | ↓* |
| | EpiCon | 0.23 | 0.46 | | | | = | = |

| | | | | | | | |
|---|--------|-------|------|--------------|------|-----|------|
| Thought problems | Rem | 0.46 | 0.75 | | | | = |
| | RemCon | 0.36 | 0.54 | | | | |
| CBCL Attention problems | Epi | 0.93 | 0.51 | 0.000 | ↓*** | = | ↓** |
| | EpiCon | 0.09 | 0.16 | | | ↓** | = |
| | Rem | 0.81 | 0.65 | | | | ↓* |
| | RemCon | 0.17 | 0.31 | | | | |
| CBCL Rule breaking behabior | Epi | 0.82 | 0.88 | 0.047 | = | = | = |
| | EpiCon | 0.23 | 0.31 | | | = | = |
| | Rem | 0.57 | 0.58 | | | | = |
| | RemCon | 0.16 | 0.34 | | | | |
| CBCL Aggressive behavior | Epi | 1.31 | 0.87 | 0.000 | ↓*** | = | ↓*** |
| | EpiCon | 0.15 | 0.27 | | | = | = |
| | Rem | 0.79 | 0.79 | | | | † |
| | RemCon | 0.04 | 0.13 | | | | |
| CBCL Internalized problems | Epi | 1.18 | 0.75 | 0.03 | = | = | ↓* |
| | EpiCon | 0.13 | 0.99 | | | = | = |
| | Rem | 0.52 | 1.19 | | | | = |
| | RemCon | -0.23 | 1.21 | | | | |
| CBCL Externalized problems | Epi | 1.09 | 0.98 | 0.000 | ↓** | = | ↓*** |
| | EpiCon | -0.42 | 0.81 | | | = | = |
| | Rem | 0.53 | 1.02 | | | | ↓** |
| | RemCon | -1.06 | 0.81 | | | | |
| CBCL Affective problems | Epi | 1.2 | 0.93 | 0.003 | ↓** | = | ↓** |
| | EpiCon | 0.33 | 0.48 | | | = | = |
| | Rem | 0.73 | 0.53 | | | | = |
| | RemCon | 0.18 | 0.30 | | | | |
| CBCL Attention deficits and hyperactivity problems | Epi | 0.90 | 0.48 | 0.000 | ↓** | = | ↓** |
| | EpiCon | 0.07 | 0.20 | | | ↓** | = |
| | Rem | 0.90 | 0.87 | | | | ↓** |
| | RemCon | 0.14 | 0.24 | | | | |
| CBCL Oppositional defiant problems | Epi | 1.25 | 0.68 | 0.000 | ↓*** | = | ↓*** |
| | EpiCon | 0.24 | 0.29 | | | = | = |
| | Rem | 0.74 | 0.72 | | | | † |
| | RemCon | 0.11 | 0.20 | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------|-------|------|------|--------------|--|------|-----|-----|
| | | Epi | 0.93 | 1.01 | | | † | = | ↓* |
| CBCL Conduct problems | EpiCon | 0.26 | 0.48 | | 0.03 | | = | = | |
| | Rem | 0.48 | 0.44 | | | | = | = | |
| | RemCon | 0.11 | 0.22 | | | | = | = | |
| | | | | | | | = | ↓** | |
| BRIEF Inhibition | Epi | 0.79 | 1.00 | | 0.002 | | ↓* | = | ↓** |
| | EpiCon | -0.13 | 0.56 | | | | † | = | |
| | Rem | 0.70 | 0.76 | | | | = | ↓* | |
| | RemCon | -0.29 | 0.29 | | | | = | = | |
| BRIEF Flexibility | Epi | 1.01 | 1.12 | | 0.016 | | = | = | ↓* |
| | EpiCon | 0.11 | 0.61 | | | | = | = | |
| | Rem | 0.58 | 1.15 | | | | = | = | |
| | RemCon | -0.31 | 0.59 | | | | = | = | |
| BRIEF Emotional control | Epi | 0.61 | 1.22 | | 0.025 | | = | = | = |
| | EpiCon | -0.42 | 0.74 | | | | = | = | |
| | Rem | 0.61 | 1.13 | | | | = | = | |
| | RemCon | -0.49 | 1.04 | | | | = | = | |
| BRIEF Initiative | Epi | 0.48 | 0.86 | | 0.026 | | = | = | = |
| | EpiCon | -0.23 | 0.75 | | | | = | † | |
| | Rem | 0.61 | 1.12 | | | | = | = | |
| | RemCon | -0.43 | 0.69 | | | | = | = | |
| BRIEF Working memory | Epi | 0.68 | 1.03 | | 0.000 | | ↓*** | = | = |
| | EpiCon | -0.73 | 0.56 | | | | ↓*** | = | |
| | Rem | 0.88 | 0.88 | | | | = | = | |
| | RemCon | 0.04 | 0.68 | | | | = | = | |
| BRIEF Planification and organization | Epi | 0.29 | 0.90 | | 0.05 | | = | = | = |
| | EpiCon | -0.33 | 0.66 | | | | † | = | |
| | Rem | 0.59 | 0.90 | | | | = | = | |
| | RemCon | -0.19 | 0.74 | | | | = | = | |
| BRIEF Self regulation | Epi | 0.45 | 0.80 | | 0.002 | | = | = | † |
| | EpiCon | -0.38 | 0.88 | | | | ↓** | = | |
| | Rem | 0.91 | 1.11 | | | | = | ↓** | |
| | RemCon | 0.59 | 0.72 | | | | = | = | |
| BRIEF | Epi | 0.29 | 0.90 | | 0.05 | | = | = | = |
| | EpiCon | -0.33 | 0.66 | | | | † | = | |
| | Rem | 0.59 | 0.90 | | | | = | = | |

| | | | | | | | |
|---|--------|-------|------|--------------|-----|-----|-----|
| Planification and organization | RemCon | -0.19 | 0.74 | | | | |
| Conners Inattention | Epi | 0.84 | 1.47 | 0.003 | ↓** | = | ↓* |
| | EpiCon | -0.63 | 0.59 | | | ↓* | = |
| | Rem | 0.59 | 1.07 | | | | = |
| | RemCon | 0.50 | 0.70 | | | | |
| Conners Hyperactivity | Epi | 0.69 | 1.32 | 0.02 | = | = | = |
| | EpiCon | -0.40 | 0.63 | | | = | = |
| | Rem | 0.61 | 1.55 | | | | = |
| | RemCon | -0.51 | 0.41 | | | | |
| Conners Learning disabilities | Epi | 0.79 | 1.37 | 0.000 | ↓* | = | ↓* |
| | EpiCon | -0.45 | 0.52 | | | ↓** | = |
| | Rem | 1.21 | 1.10 | | | | ↓** |
| | RemCon | -0.52 | 0.78 | | | | |
| Conners Executive functioning troubles | Epi | 0.29 | 1.10 | 0.048 | ↓* | = | = |
| | EpiCon | -0.63 | 0.46 | | | = | = |
| | Rem | -0.02 | 0.77 | | | | = |
| | RemCon | -0.40 | 0.69 | | | | |
| Conners Aggressivity | Epi | 0.99 | 1.32 | 0.014 | = | = | ↓** |
| | EpiCon | 0.41 | 0.63 | | | = | = |
| | Rem | 0.50 | 1.14 | | | | = |
| | RemCon | -0.46 | 0.50 | | | | |
| Conners Opposition and provocation | Epi | 1.04 | 1.35 | 0.004 | † | = | ↓** |
| | EpiCon | -0.03 | 0.60 | | | = | = |
| | Rem | 0.67 | 1.06 | | | | † |
| | RemCon | -0.53 | 0.56 | | | | |

Epi: BECTS in the active phase; EpiCon: Controls of the BECTS in the active phase; Rem: BECTS in remission; RemCon: Controls of the BECTS in remission; *p*-values are for the one-way (4-level) ANOVA group effect; SD: Standard Deviation; =: not significantly different; †: tend to be significant (.05 < *p* > .1); ↓*: significantly lower at *p* < .05; ↓**: significantly lower at *p* < .01; ↓***: significantly lower at *p* < .001.

No difference was found for the subscales organization of the material of the BRIEF, anxious depressed, withdrawn depressed, somatic complaints and anxiety problems of the CBCL, and anxiety, depression, social problems and conduct problems of the Conners (*p* > .05 in all cases).

Table 2. Summary of the psycho-affective difficulties found in the three questionnaires filled out by the parents of BECTS patients compared to their respective control groups.

| BECTS children in the active phase | BECTS children in remission |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Internalized problems - Externalized problems - Attention - Hyperactivity - Inhibition problems - Learning disabilities - Affective disorders - Thoughts problems - Aggressive behavior - Opposition defiant behavior - Social problems - Working memory - Flexibility | <ul style="list-style-type: none"> - Externalized problems - Attention - Hyperactivity - Inhibition problems - Learning disabilities |

Neuropsychological assessment

The mean scores in each neuropsychological test for each group are reported in Table 3. The scores for each test were submitted to an ANOVA and the Bonferroni correction with factors Groups (BECTS in active phase and remission as well as their matched control groups) x neuropsychological tests (see Tables 2 and 3). Normality of the variables and homogeneity of the variances were assessed. 2 subjects did not complete the neuropsychological assessment because they were tired. We had 11 children in the group of BECTS children in the active phase (1 removed), 12 controls of BECTS children in the active phase, 10 in the group of children in remission and 9 controls of children in remission (1 removed).

There was a group difference for the verbal comprehension scale [$F(3, 38) = 3.89, p < .05$], in which BECTS children in the active phase obtained lower performances compared to their control group ($p < .05$). The vocabulary subtest scores were different between the groups [$F(3, 38) = 5.92, p < .01$]: it was lower for children in the active phase compared to their control group ($p < .01$) and compared to the control group of BECTS patients in remission ($p < .05$), but not with the BECTS patients in remission ($p > .05$).

For the working memory scale, there was a difference between the groups [$F(3, 38) = 5.39, p < .01$]. BECTS children in the active phase had a smaller capacity compared to the control group of BECTS patients in remission ($p < .01$). Children in remission had a lower mean capacity compared to their controls ($p < .01$). More specifically, the subtests number sequencing [$F(3, 38) = 3.53, p < .05$] and letter-number sequencing were different between the groups [$F(3, 38) = 4.03, p < .01$]. For the subtest number sequencing, children in the active phase and in remission obtained lower scores compared to the control group of BECTS patients in remission ($p < .05$). For the subtest letter-number sequencing, only BECTS children in the active phase showed a smaller capacity compared to the control group of BECTS patients in remission ($p < .05$).

For the processing speed scale, there was a group difference [$F(3, 38) = 3.57, p < .05$], BECTS children in the active phase showed a smaller capacity compared to the control group of BECTS patients in remission ($p < .01$). The results for the subtest coding was different between the groups [$F(3, 38) = 2.80, p < .05$].

Concerning the other tests assessing inhibition, planification, attention, visual working memory, there were no significant differences between the groups ($p > .05$ in all cases).

Table 3. Summary of the neuropsychological assessment (z-score) for the four groups.

| Test | Group | Mean | SD | <i>p</i> -value | Bonferroni correction, group | | | |
|----------------------------|--------|-------|------|-----------------|------------------------------|--------|-----|--------|
| | | | | | Epi | EpiCon | Rem | RemCon |
| Intellectual Functioning | Epi | -0.40 | 0,82 | 0.01 | | ↓* | = | ↓* |
| | EpiCon | 0.93 | 1,05 | | | = | = | = |
| | Rem | 0.32 | 1,12 | | | | = | = |
| | RemCon | 0.89 | 1,02 | | | | | |
| Verbal Comprehension Scale | Epi | -0.39 | 0,44 | 0.02 | | ↓** | = | = |
| | EpiCon | 1.13 | 1,40 | | | = | = | = |
| | Rem | 0.48 | 1,13 | | | | = | = |
| | RemCon | 0.77 | 1,16 | | | | | |
| Perceptual Raisoning Scale | Epi | -0.12 | 1,38 | 0.5 | | | | |
| | EpiCon | 0.50 | 0,89 | | | | | |
| | Rem | -0.01 | 0,92 | | | | | |
| | RemCon | 0.36 | 1,09 | | | | | |

| | | | | | | | | |
|------------------------|--------|-------|------|-------------|--|---|---|-----|
| Working Memory Scale | Epi | -0.30 | 0,76 | 0.00 | | = | = | ↓** |
| | EpiCon | 0.40 | 0,59 | | | = | = | |
| | Rem | -0.28 | 0,58 | | | | | ↓** |
| | RemCon | 0.92 | 1,18 | | | | | |
| Processing Speed Scale | Epi | -0.46 | 0,67 | 0.02 | | = | = | ↓* |
| | EpiCon | 0.37 | 1,05 | | | = | = | |
| | Rem | 0.39 | 0,81 | | | | | = |
| | RemCon | 0.62 | 0,61 | | | | | |
| Spatial Span Forward | Epi | 0.08 | 0,96 | 0.59 | | | | |
| | EpiCon | 0.69 | 1,20 | | | | | |
| | Rem | 0.31 | 0,83 | | | | | |
| | RemCon | 0.43 | 1,24 | | | | | |
| Spatial Span Backward | Epi | 0.47 | 0,75 | 0.93 | | | | |
| | EpiCon | 0.53 | 0,64 | | | | | |
| | Rem | 0.39 | 0,80 | | | | | |
| | RemCon | 0.63 | 1,03 | | | | | |

Epi: BECTS in the active phase; EpiCon: Controls of the BECTS in the active phase; Rem: BECTS in remission; RemCon: Controls of the BECTS in remission; *p*-values are for the one-way (4-level) ANOVA group effect; SD: Standard Deviation; =: not significantly different; †: tend to be significant (.05 < *p* > .1); ↓*: significantly lower at *p* < .05; ↓**: significantly lower at *p* < .01; ↓***: significantly lower at *p* < .001.

Table 4. Summary of the cognitive difficulties found in the patient groups compared to their respective control groups.

| BECTS children in the active phase | BECTS children in remission |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Intellectual functioning - verbal comprehension scale <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vocabulary - Working memory scale <ul style="list-style-type: none"> ✓ Number sequencing ✓ Letter-number sequencing - Processing speed scale | <ul style="list-style-type: none"> - Working memory scale <ul style="list-style-type: none"> ✓ Number sequencing |

EEG Task Behavioral Data

For each participant, we computed the proportion of hits (the proportion of times the participant said the color was the same when it was the same) and the proportion of false alarms (saying the color was the same when it was, in fact, different) and used these values computations to calculate capacity, k, for each set size (1, 3, or 5 to-be-remembered items). We looked at the maximum k (k-max) obtained by each participant (either at set size 3 or 5) and compared the mean k-max across the four groups (BECTS in active phase and remission as well as their matched control groups). Using a Pearson correlation, we found a positive correlation between maximum k and age ($r = 0.4$, $p = .01$) for all participants, and a trend when considering only the control participants ($r = 0.43$, $p = .07$).

We also subjected the k-max scores to an ANOVA with group as a between-subjects factor. Since we have postulated a priori that BECTS children would have a smaller capacity of the estimated working memory, we can use a unilateral test, and we found a smaller k-max for the children in the active phase compared to their controls [$F(1, 19) = 4.00$; $p = .03$]. We did not find a difference between the children in remission and their controls [$F(1, 17) = 0.001$; $p = .49$]. When we compared the k-max between children in the active phase and in remission with the covariate age, we did not find any difference for the Group [$F(1, 18) = 0.50$; $p = .25$] or for the Age [$F(1, 18) = 0.65$; $p = .22$].

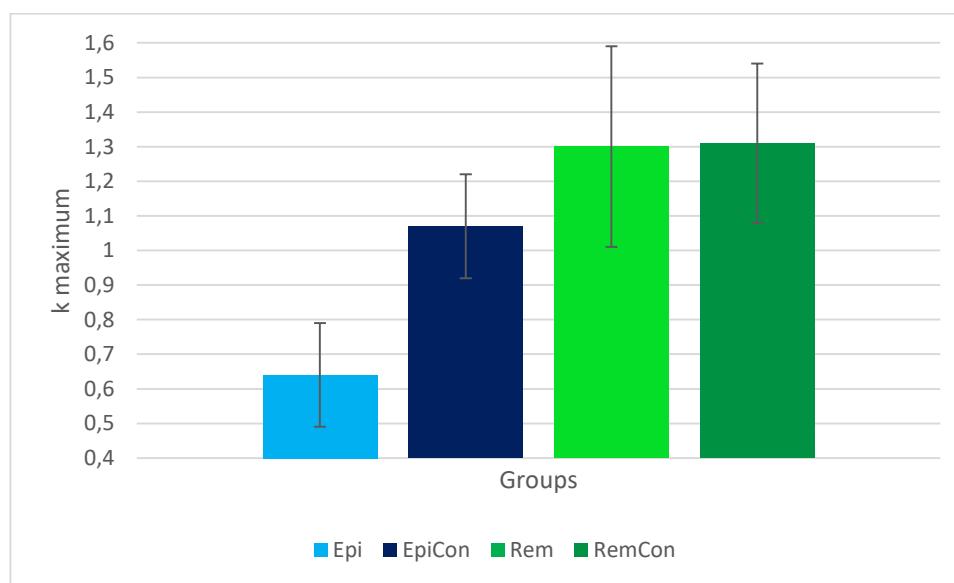


Figure 2. Mean capacity (k-max) and SE for each group in the ERP experiment.

EEG Data

SPCN

We kept on average for each participants 549 trials / 720 trials (Load 1: 186 trials, Load 3: 182 trials and Load 5: 181 trials, maximum 240 trials by load). The grand average waveforms are shown in Figure 2.

Interestingly, k-max was significantly correlated with the amplitude of SPCN (all loads mean amplitude) when data was aggregated for all participants ($N = 38$) across groups ($r = 0.40$, $p = .02$).

Comparaison BECTS patients in the active phase and their controls

For the time-window 400–800 ms after the presentation of the memory display and while using repeated measures ANOVA (General Linear Model) Group (2: children in the active phase and their controls) by Load (3: 1, 3, and 5), we found a difference for the amplitude of the SPCN for the condition Load [$F(2, 36) = 4.93; p = .01$] but not for the condition Group [$F(1, 18) = 0.24; p = .63$], nor the Load x Group [$F(2, 36) = 0.74; p = .48$].

For the time-window 400-1400 ms after the presentation of the memory display and while using repeated measures ANOVA Group (2: children in the active phase and their controls) by Load (3: 1, 3, and 5), we found a difference for the amplitude of the SPCN for the condition Load [$F(2, 36) = 6.08; p = .01$] but not for the condition Group [$F(1, 18) = 0.89; p = .36$], and nor for the interaction Load x Group [$F(2, 36)=0.98; p=.38$].

Comparaison BECTS patients in remission and their controls

For the time-window 400–800 ms after the presentation of the memory display and while using repeated measures ANOVA Group (2: children in remission and their controls) by Load (3: 1, 3, and 5), we did not find any difference for the amplitude of the SPCN for the condition Load [$F(2, 32) = 1.76; p = .19$] and for the condition Group [$F(1, 16) = 0.23; p = .64$], or for the interaction Group x Load [$F(2, 32) = 1.87; p = .18$].

For the time-window 400–1400 ms after the presentation of the memory display and while using repeated measures ANOVA Group (2: children in remission and their controls) by

Load (3: 1, 3, and 5), we did not find any difference for the amplitude of the SPCN for the condition Load [$F(2, 32) = 1.19; p = .32$], for the condition Group [$F(1, 16) = 0.07; p = .79$] or for the interaction Group x Load [$F(2, 32) = 0.92; p = .41$].

Comparaison BECTS patients in the active phase and BECTS patients in remission

For the time-window 400–800 ms after the presentation of the memory display and while using repeated measures ANOVA Group (2: children in the active phase and children in remission) by Load (3: 1, 3, and 5), we used the covariate age because the groups were not matched for the age. We did not find a difference for the amplitude of the SPCN for the condition Load [$F(2, 32) = 0.15; p = .81$], Load x Age [$F(2, 32) = 0.33; p = .67$], nor for the condition Group [$F(1, 16) = 0.47; p = .51$] and the interaction Load x Group [$F(2, 32) = 1.42; p = .26$].

For the time-window 400–1400 ms after the presentation of the memory display and while using repeated measures ANOVA Group (2: children in the active phase or children in remission) by Load (3: 1, 3, or 5), we used the covariate Age because the groups were not matched for the age. We did not find a difference for the amplitude of the SPCN across Load conditions [$F(2, 32) = 0.45; p = .59$], Load x Age [$F(2, 32) = 0.33; p = .66$], nor for the condition Group [$F(1, 16) = 0.44; p = .52$] or the interaction Load x Group [$F(2, 32) = 1.29; p = .29$].

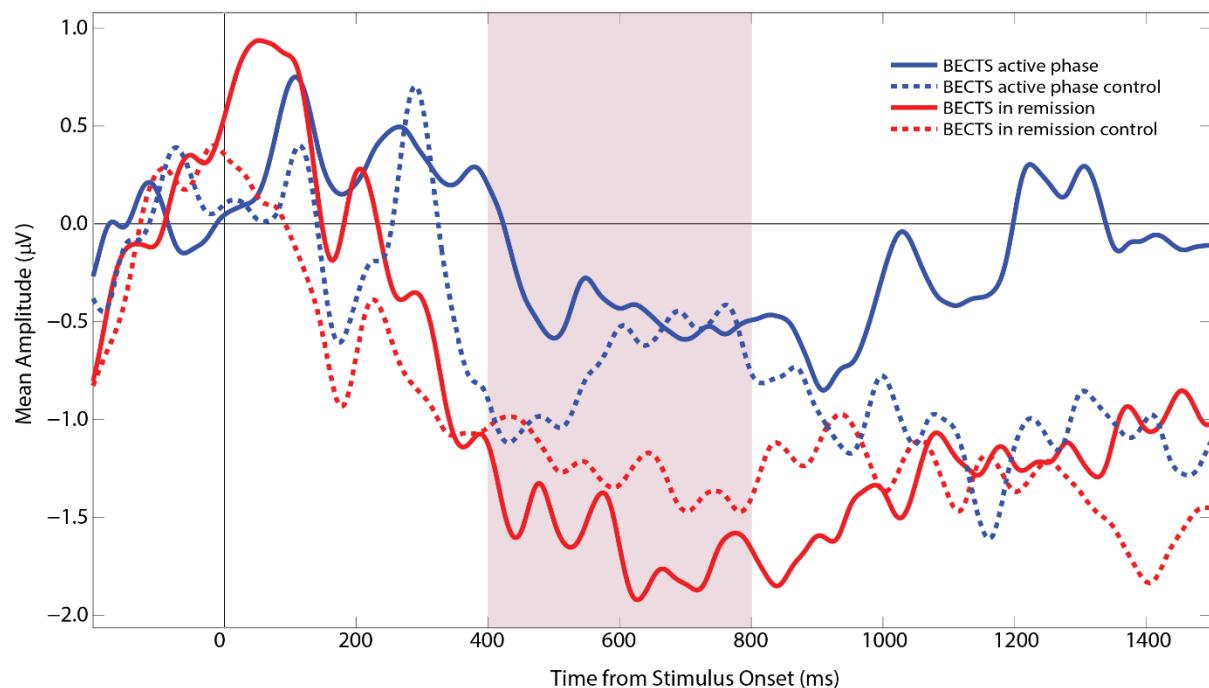


Figure 3. Amplitudes of the SPCN for all the four groups (averaged over memory load).

N2 stop

After artefact screening we kept on average, per participant, 111 trials on 144 trials with the stop signal (Load 1: 38 trials, Load 3: 36 trials, or Load 5: 37 trials, maximum 48 trials per load). The grand average waveforms for each group are shown in Figure 4.

The behavioral threshold of the stop signal was calculated between the groups. No difference was found for the threshold between BECTS children in the active phase and their controls [$t(1, 18) = -0.30; p = .77$] and between BECTS children in the active phase and BECTS children in remission [$t(1, 17) = 1.59; p = .13$]. No difference was found between BECTS children in remission and their controls [$t(1, 16) = -1.83; p = .10$].

No difference was found for the amplitude of the N2 stop between BECTS children in the active phase and their controls [$F(1, 19) = 0.02; p = .90$]. However, there was a significant difference between BECTS children in remission and their controls [$F(1, 17) = 5.64; p = .03$]. As can be seen in Figure 4, this difference probably does not reflect a difference in N2, *per se*. Rather, it seems that the N2 deflection was superimposed on a larger and broader positivity that was particularly large for the control group matched to the children in remission.

When we compared the amplitude of the N2 stop between BECTS children in the active phase and in remission with the covariable age, we did not find a difference between the groups [$F(1, 18) = 1.31; p = .27$], and no effect of age [$F(1, 18) = 0.35; p = .56$]. Moreover, the mean of threshold of the time of apparition of the stop signal was not correlated with the N2 stop amplitude ($r=-0.01, t(1,36)=0.02, p=0.95$).

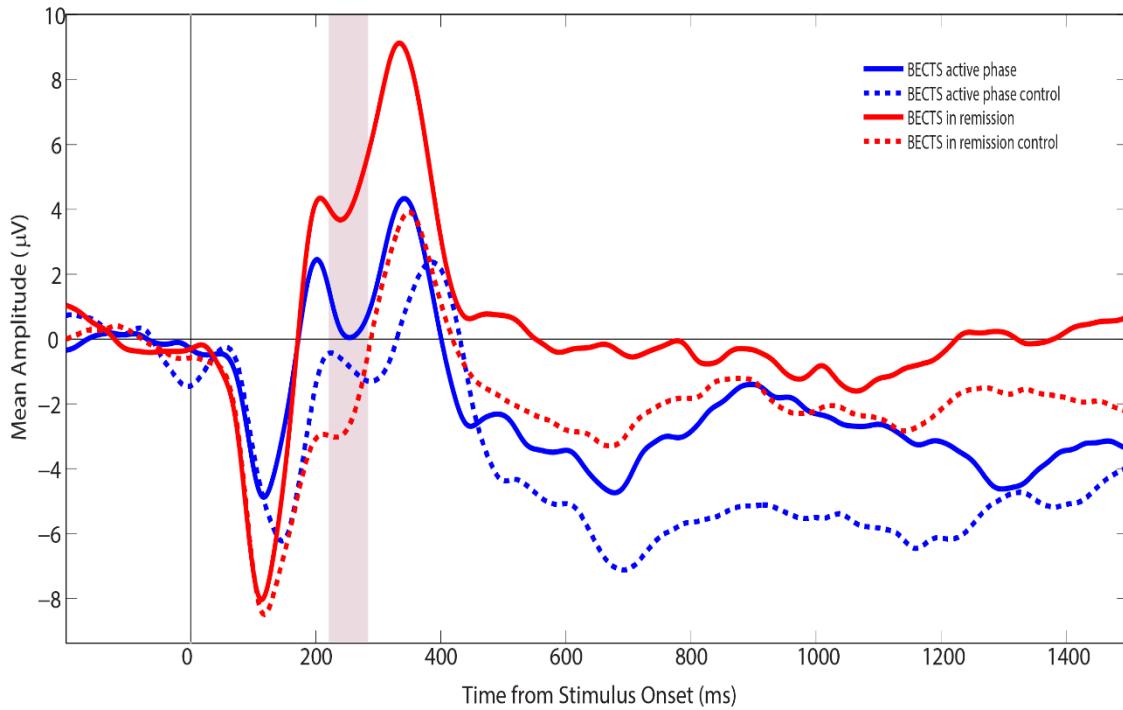


Figure 4. Grand average waveforms timelocked to the onset of the auditory stop signal for each group.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study investigating visual working memory with EEG in BECTS children. The SPCN was present in all participant groups and was negatively correlated with the k maximum at the individual subject level, meaning that the most negative the amplitude of the SPCN, the higher the maximum k is. As expected, we also found a difference in the amplitude of the SPCN for different memory loads, where the SPCN amplitude was lower for load 1 and load 5, compared to load 3. However, this expected load effect was only found in the BECTS in the active phase and their controls, which suggests we should be cautious in interpreting SPCN results for the remission group. More studies with larger sample sizes would be useful to understand the normal development of this ERP component and variations with neurological or developmental challenges.

We found a difference between the group of BECTS children in remission compared to their controls for the N2 stop component. Indeed, BECTS children in remission have a much

larger positive N2 stop amplitude than their controls. We found a comparative profile, even if it is not significant, for BECTS children in the active phase compared to their controls. However, previous studies have shown a smaller N2 stop for children suffering from ADHD, and interpreted this as an impaired inhibitory control (Janssen, Heslenfeld, van Mourik, Geladé, Maras & Oosterlaan, 2015; Dimoska, Johnstone, Barry & Clarke, 2003; Senderecka, Grabowska, Szewczyk, Gerc & Chmylak, 2012). Our findings may well support a specific pattern of the motor inhibition in BECTS children in remission without specifying the location of the dysfunction. However, we have to consider that we only tested a small group of participants. More research is required with a larger population to support these results.

With regards to visual working memory capacity, we found that the maximum estimated capacity of vWM (k) was positively correlated with the age, meaning that the estimated capacity of visual working memory improves with age. We also found a smaller k -max for BECTS children in the active phase compared to the control group. No difference was found between the BECTS children in remission and their controls, or between children in the active phase and in remission. These results suggest a lower ability to encode and maintain visual stimuli during the active phase of the BECTS condition in the active phase. As can be seen in Figure 2, this particular cognitive function appeared completely normal in the remission group. Indeed, these results corroborate the greater amount of difficulties documented in the psycho-affective and neuropsychological results for the BECTS children in the active phase. However, the absence of difference between both BECTS group support the reported maintenance of some neuropsychological difficulties in the remission group. Furthermore, for both BECTS groups, we found an impaired working memory in the neuropsychological assessment, compared to their controls.

Concerning the psycho-affective results based on the questionnaires filled out by the parents, this is the first study, to the best of our knowledge, that addressed the psycho-affective profile of BECTS children in the active phase and in remission, compared to their controls. In the active phase, we found that the parents report that their children with BECTS suffered more from psycho-affective difficulties in comparison to the reports of parents of controls and of BECTS children in remission. Indeed, in the questionnaires filled out by the parents of BECTS children in the active phase compared to their controls, BECTS children in the active phase seem to suffer from internalized symptoms, affective disorders and thoughts problems.

Moreover, these children seem to suffer from externalized symptoms, behavior disorders, hyperactivity, aggressivity, oppositional defiant problems and social problems as well. In addition, some cognitive deficits are also reported by the parents, such as attention, working memory, flexibility, inhibition, and learning difficulties. These psycho-affective results are in line with previous studies (Weglage, Demsky, Pietsch, & Kurlemann, 1997; Sarco, Boyer, Lundy-Krigbaum, Takeoka, Jensen, Gregas, & Waber, 2011), where they found similar deficits in BECTS children in the active phase. Interestingly, our study suggests that certain psycho-affective difficulties persist when the children are considered in remission of this condition. In fact, the parents of the children in remission report externalized problems, cognitive deficits in attention, hyperactivity, inhibition problems, and learning disabilities.

With regards to the neuropsychological results, as expected (for a review see Malfait & Lippé, 2011), BECTS children in the active phase had a lower intellectual functioning. Moreover, they scored lower on 3 of the 4 scales composing the intellectual functioning index (abbreviated WAIS-IV) compared to the other groups. Indeed, BECTS children in the active phase scored lower than the other groups in the verbal comprehension index. More specifically, in this index, they obtained a lower score in the vocabulary subtest, which reflects a smaller ability to access to their own «mental dictionary» and elaborate the definition of a word. This result is consistent with previous studies that have demonstrated language deficits in this population, and even propose that BECTS syndrome to be part of the selective language impairments spectrum (Perkins, et al., 2008; Genizi, Shamay-Tsoory, Shahar, Yaniv, & Aharon-Perez, 2012; Northcott, et al., 2005; Northcott, et al., 2006; Northcott, et al., 2007). BECTS children in the active phase had a smaller working memory capacity, especially when we assessed their verbal working memory, meaning that they have difficulties in the retaining and manipulating verbal information. BECTS children in the active phase also have a slower processing speed in comparison with their matched controls, as suggested by their slower performance when completing a processing speed paper-pencil task.

Perhaps surprisingly, for the neuropsychological testing, we did not observe any differences between BECTS children in the active phase and their controls concerning some of the more executive functions, such as attention, divided attention, inhibition, organisation, planification, and visual short term and working memory. One possible explanation could be that the deficits could be more specific to certain tasks, which were not examined in the battery

of tests used. For example, in addition to our battery of tests, ecological tasks could be used to examine the daily difficulties reported by the parents.

Consistent with our psycho-affective results, BECTS children in remission demonstrated a smaller capacity of verbal working memory only, compared to the BECTS patients in the active phase. They only showed more difficulties to retain and to manipulate verbal informations. The psycho-affective and cognitive deficits found corroborate the hypothesis that the deficits could persist following remission (Bennet-Back, Keren, & Zelnick, 2011). Moreover, these results suggest that the benign characteristic of BECTS should be questioned and provide additional evidence of the need to challenge the classification of this pathology. By challenging this classification, we provide further evidence that this disorder should be supported by appropriate tools in clinical psychology and neuropsychology in order to improve the academics, the quality of life, and overcome possible long-lasting cognitive deficits.

According to the variability of the results for the patient groups, we believe that other factors, which we were not able to assessed in this present study, could contribute to the severity of the cognitive deficits, such as the number of seizures, the time of onset, the type of medication, the genetic background (Panayiotopoulos, Michael, Sanders, Valeta, & Koutroumanidis, 2008). Likewise, the lateralization of the epileptic focus can impair the cognitive profile differently (Mendizabal, Jolicoeur, Lefebvre, Drisdelle, & Lippé, 2016). However, given the small number of patients, we could not separate our data depending on the epileptic foci (right, left or bilateral), and the statistical power would have been too small for a reasonable interpretation. The compelling explanation for neuropsychological impairments found in the literature is the interictal abnormalities and their persistence of abnormal activity on the EEG (Massa, de Saint-Martin, Carcangiu, Rudolf, Seegmuller, Kleitz, Metz-Lutz, Hirsch, & Marescaux, 2001). In future studies with a larger sample size, all these factors should be considered in order to obtain a better understanding of their contribution.

In conclusion, our results indicate that there are significant impairments in several cognitive functions both in BECTS children in the active phase and in remission. Our results suggest the need for further investigations with a larger sample and longitudinal follow-ups, coupled with structural and functional imaging, to provide a better understanding of the cognitive mechanisms affected by this epilepsy. The need of an early psychological and neuropsychological assessment of these children at the time of the diagnosis is essential to adapt

the interventions and reduce the risk of learning disabilities and long lasting psycho-affective cognitive impairments.

Conflict of interests

We attest that all coauthors have read and agreed to the content of the manuscript. The authors included in this publication report no conflict of interests in the production of this manuscript.

References

- Beaumanoir, A., Ballis, T., Varfis, G., & Ansari K. (1974). Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. *Epilepsia*, 15, 301-15.
- Bedoin, N., Ciumas, C., Lopez, C., Redsand, G., Herbillon, V., Laurent, A., & Ryvlin, P. (2012). Disengagement and inhibition of visual-spatial attention are differently impaired in children with rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Behav.*, 25, 81-91.
- Bennet-Back, O., Keren, A., & Zelnick, N. (2011). Attention-deficit hyperactivity disorder in children with benign epilepsy and their siblings. *Pediatr Neurol.*, 44(3), 187-92.
- Brisson, B., & Jolicœur, P. (2007). Electrophysiological evidence of central interference in the control of visuospatial attention. *Psychon Bull Rev.*, 14(1), 126-32.
- Brisson, B., & Jolicœur, P. (2007). A psychological refractory period in access to visual short-term memory and the deployment of visual-spatial attention: multitasking processing deficits revealed by event-related potentials. *Psychophysiology*, 44(2), 323-33.
- Chan, S. C., & Lee, W. T. (2011). Benign epilepsy in children. *J Formos Med Assoc.*, 110, 134-144.
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci*, 24(1), 87-114; discussion 114-185.
- Dimoska, A., Johnstone, S. J., Barry, R. J., & Clarke, A. R. (2003). Inhibitory motor control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials in the stop-signal paradigm. *Biol Psychiatry*, 54(12), 1345-54.
- Duman, O., Kizilay, F., Fettahoglu, C., Ozkaynak, S., & Haspolat, S. (2008). Electrophysiologic and neuropsychologic evaluation of patients with centrot temporal spikes. *Int J Neurosci.*, 118, 995-1008.
- Genizi, J., Shamay-Tsoory, S. G., Shahar, E., Yaniv, S., Aharon-Perez, J. (2012). Impaired Social Behavior in Children With Benign Childhood Epilepsy With Centrot temporal Spikes. *J Child Neurol.*, 27, 156.
- Janssen, T. W., Heslenfeld, D.J., van Mourik, R., Geladé, K., Maras, A., & Oosterlaan, J. (2015). Alterations in the Ventral Attention Network During the Stop-Signal Task in Children With

ADHD: An Event-Related Potential Source Imaging Study. *J Atten Disord.*. pii: 1087054715580847.

Jolicoeur, P., Brisson, B., & Robitaille, N. (2008). Dissociation of the N2pc and sustained posterior contralateral negativity in a choice response task. *Brain Research*, 1215, 160–172.

Krämer, U. M., Knight, R. T., & Münte, T. F. (2011). Electrophysiological evidence for different inhibitory mechanisms when stopping or changing a planned response. *J Cogn Neurosci.*, 23(9), 2481-93. doi: 10.1162/jocn.2010.21573. Epub 2010 Sep 17.

Malfait, D., & Lippé, S. (2011). Troubles cognitifs et comportementaux chez l'enfant ayant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, 3, 47-57.

Massa, R., de Saint-Martin, A., Carcangiu, R., Rudolf, G., Seegmuller, C., Kleitz, C., Metz-Lutz, M. N., Hirsch, E., & Marescaux, C. (2001). EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*, 57, 1071-1079.

Mendizabal, S., Jolicoeur, P., Lefebvre, C., Drisdelle, B., & Lippé, S. (in press). Does the epileptic side (left, right, bilateral) differently impair the cognitive functioning in patients with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS)? A literature review. *Clinical Pediatrics*.

Metz-Lutz, M. N., Kleitz, C., de Saint Martin, A., Massa, R., Hirsch, E., & Marescaux, C. (1999). Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci.*, 21, 182-190.

Northcott, E., Connolly, A. M., Berroya, A., & al. (2005). The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 46, 924-930.

Northcott, E., Connolly, A. M., McIntyre, J., & al. (2006). Longitudinal assessment of neuropsychologic and language function in children with benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol.*, 21, 518-522.

Northcott, E., Connolly, A. M., Berroya, A., & al. (2007). Memory and phonological awareness in children with Benign Rolandic Epilepsy compared to a matched control group. *Epilepsy Res.*, 75, 57-62.

Panayiotopoulos, C. P., Michael, M., Sanders, S., Valeta, T., & Koutroumanidis, M. (2008). Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*, 131, 2264-2286.

- Pashler, H. (1988). Familiarity and visual change detection. *Percept Psychophys*, 44(4), 369-378.
- Perkins, F. F. Jr., Breier, J., McManis, M. H., & al. (2008). Benign rolandic epilepsy - perhaps not so benign: use of magnetic source imaging as a predictor of outcome. *J Child Neurol.*, 23, 389-393.
- Piccirilli, M., D'Alessandro, P., Sciarma, T., Cantoni, C., Dioguardi, M. S., Giuglietti, M., Ibba, A., Tiacci, C. (1994). Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. *Epilepsia*, 35, 1091-1096.
- Ramautar, J. R., Kok, A., & Ridderinkhof, K. R. (2004). Effects of stop-signal probability in the stop-signal paradigm: the N2/P3 complex further validated. *Brain Cogn.*, 56(2), 234-52.
- Riggs, K. J., McTaggart, J., Simpson, A., & Freeman, R. P. J. (2006). Changes in the capacity of visual working memory in 5- to 10-year-olds. *Journal of Experimental Child Psychology*, 95, 18–26. doi:10.1016/j.jecp.2006.03.009
- Riggs, K. J., Simpson, A., & Potts, T. (2011). The development of visual short-term memory for multifeature items during middle childhood. *Journal of Experimental Child Psychology* 108, 802–809. doi:10.1016/j.jecp.2010.11.006
- Robitaille, N., Marois, R., Todd, J., Grimalt, S., Cheyne, D., & Jolicoeur, P. (2010). Distinguishing between lateralized and nonlateralized brain activity associated with visual short-term memory: fMRI, MEG, and EEG evidence from the same observers. *Neuroimage*, 53(4), 1334-45. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.027. Epub 2010 Jul 16.
- Rouder, J. N., Morey, R. D., Morey, C. C., & Cowan, N. (2011). How to measure working memory capacity in the change detection paradigm. *Psychon Bull Rev*, 18(2), 324-330. doi:10.3758/s13423-011-0055-3
- Sarco, D. P., Boyer, K., Lundy-Krigbaum, S. M., Takeoka, M., Jensen, F., Gregas, M., & Waber, D. P. (2011). Benign rolandic epileptiform discharges are associated with mood and behavior problems. *Epilepsy Behav.*, 22, 298-303.
- Senderekka, M., Grabowska, A., Szewczyk, J., Gerc, K., & Chmylak, R. (2012). Response inhibition of children with ADHD in the stop-signal task: an event-related potential study. *Int J Psychophysiol.*, 85(1), 93-105. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.05.007. Epub 2011 Jun 12.
- Shields, W. D., & Snead, O. C. (2009). Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 50, 10-15.

Verrotti, A., Filippini, M., Matricardi, S., Agostinelli, M. F., & Gobbi, G. (2014). Memory impairment and benign epilepsy with centrot temporal spike (BECTS): a growing suspicion. *Brain Cogn.*, 84, 123–31.

Vogel, E. K., & Machizawa, M. G. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*, 428(6984), 748-51.

Vogel, E. K., McCollough, A. W., & Machizawa, M. G. (2005). Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature*, 438, 500–503.

doi:10.1038/nature04171

Weglage, J., Demsky, A., Pietsch, M., & Kurlemann, G. (1997). Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrot temporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol.*, 39, 646-651.

Chapitre 7 : Conclusion générale

I. 1. Rappel des objectifs expérimentaux et intégration des principaux résultats

L'objectif principal de cette thèse était d'investiguer le fonctionnement de la mémoire de travail visuelle chez l'enfant souffrant d'une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales et chez l'enfant sain. L'aspect original de cette thèse repose sur le fait que nous nous sommes basés sur un paradigme évaluant la mémoire de travail visuelle existant chez l'adulte afin de l'adapter à une population infantile. De plus, nous nous sommes intéressés au sein de la même étude au profil cognitif (EEG, neuropsychologique, psycho-affectif) de patients BECTS à la fois en phase active et en rémission.

Ainsi, dans le premier chapitre, cette thèse propose une présentation des modèles théoriques utilisés pour comprendre et définir la mémoire de travail et l'attention, afin d'obtenir un aperçu du développement de ces capacités et des substrats neuronaux impliqués. Dans le deuxième chapitre, une description de l'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales a été abordée, à travers la présentation de cette pathologie et d'une revue des troubles cognitifs, afin d'expliquer les impacts majeurs de cette condition sur la mémoire de travail visuelle. Après la description des buts et des objectifs de cette thèse, sont présentés les trois travaux majeurs de celle-ci. En effet, le premier article portant sur le développement de la mémoire de travail visuelle et l'influence de l'attention, le deuxième article offrant la revue des troubles cognitifs selon le foyer épileptique chez les enfants souffrant de BECTS, et le troisième article en EEG et en neuropsychologie chez les enfants BECTS en phase active et en rémission, ont permis d'apporter notre contribution à l'avancée des connaissances à la fois dans le développement

normal, mais également lors de la présence d'une condition neurologique. Nous reverrons ici brièvement les conclusions des trois majeures parties de cette thèse, correspondant aux trois articles réalisés.

Dans le premier article, l'objectif était d'étudier le développement de la MdTv et l'influence de l'attention sur la MdTv chez des enfants, des adolescents et des adultes. Pour cela, nous avons adapté un paradigme évaluant la MdTv existant chez l'adulte, afin de la rendre administrable, tout en gardant sa validité, chez des enfants et des adolescents.

Nous nous sommes assurés que les participants respectaient les critères d'exclusion (trouble neurologique, neuropsychologique ou psychiatrique, problème de santé, daltonisme, abus de substance, médication) et avaient la capacité de maintenir leurs regards sur la croix de fixation centrale. Ainsi, nous avons testé 63 participants pour les deux premières expériences, grâce à trois groupes: un groupe de 24 enfants (moyenne d'âge: 9,1 mois), un groupe de 21 adolescents (moyenne d'âge: 14,9 ans) et un groupe de 18 adultes (moyenne d'âge de 23 ans), et 59 participants pour la troisième expérience, composée également de trois groupes: un groupe de 22 enfants (moyenne d'âge : 9,4 mois), un groupe de 19 adolescents (moyenne d'âge : 15,4 ans), et un groupe de 18 adultes (moyenne d'âge : 24,9 ans).

A travers ces trois expériences où nous avons modulé les paramètres afin de différencier les différents processus et le poids de leurs implications, nous avons tout d'abord montré que la capacité de la MdTv augmente avec l'âge. Ainsi, nous avons répliqué les résultats obtenus dans plusieurs études (Cowan, 2005 ; Gathercole, Pickering, Ambridge, & Wearing, 2004), et démontré la validité de notre tâche.

Ensuite, nous avons démontré que la présence de distracteurs dans un hémichamp visuel entrave la capacité de MdTv, quel que soit l'âge. Enfin, nous avons montré que chez les enfants, le fait d'enlever les distracteurs facilite l'encodage des stimuli pertinents en MdTv, et particulièrement lorsque ces stimuli sont seulement présentés dans un seul hémichamp visuel. Cependant, chez les adolescents et les adultes, seulement la présence des distracteurs semble diminuer l'efficacité de la MdTv. Ceci peut être expliqué par une sensibilité à l'interférence de l'attention sélective qui est nécessaire pour encoder des informations ou par l'efficience du stockage en MdTv (Cowan, 2005 ; Riggs, McTaggart, Simpson, & Freeman, 2006 ; Riggs, Simpson, & Potts, 2011). Ainsi, lorsque l'attention sélective est plus sollicitée, cela entrave la capacité de MdTv chez les enfants, les adolescents et les adultes. Cependant, il semble que cet impact de l'attention sélective sur la MdTv soit plus important chez les enfants. Par conséquent, les enfants ont les résultats les plus faibles, tandis que le groupe des adolescents obtient déjà des aptitudes similaires à celles des adultes.

Certaines études ont montré chez l'adulte, que lorsque la capacité de MdTv est plus faible, l'efficacité de l'attention sélective est plus petite (Jost et al, 2010 ; Vogel et al., 2005). Ainsi, nous pouvons supposer que ce n'est pas tant la capacité de MdTv qui augmente avec l'âge, mais peut être la capacité de filtrer les informations pertinentes (attention sélective) ou même des fonctions cognitives sous-jacentes, telles que la vitesse de travail, la recherche visuelle ou encore l'inhibition. Cependant, il a été montré dans la littérature que, bien que les processus sous-jacents des fonctions exécutives influencent la MdTv, la capacité de celle-ci augmenterait tout de même avec l'âge (Cowan, 2010 ; Diamond, 2002 ; Hitch, 2002 ; Pickering, 2001), corroborant ainsi nos résultats. D'autres études sont nécessaires, notamment en couplant plusieurs méthodes telles que l'électrophysiologie et l'imagerie, afin de comprendre grâce à un

excellent décours temporel et spatial, le développement des structures cérébrales impliquées et leurs interactions.

En parallèle, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, afin d'investiguer les déficits cognitifs retrouvés dans l'épilepsie à pointes centro-temporales et quantifier l'impact d'un foyer épileptique, selon l'hémisphère où il se situe, sur les capacités cognitives des enfants avec BECTS. Nous avons effectué cette revue grâce à la base de données Ovid (Ovid MEDLINE(R) 1946 to June 2016, Eric 1965 to June 2016, and PsycINFO 1806 to June 2016, Web of Science and Proquest Dissertations and Thesis) jusqu'en juin 2016, et selon certains mots clés. Nous avons scrupuleusement lu les résumés de 817 articles et manuscrits, ainsi que leurs références. Nous nous sommes intéressés à isoler seulement les articles qui s'intéressaient à l'impact du foyer épileptique sur les capacités cognitives et comportementales dans BECTS et qui décrivaient le lieu précis du foyer épileptique, ce qui a réduit le nombre d'écrits à 268. Enfin, seulement 17 articles rapportaient des effets de la latéralisation du foyer épileptique sur les capacités cognitives (voir Tableau 1).

De manière consensuelle et en nous basant sur la spécialisation fonctionnelle du cerveau, nous supportons l'existence de déficits cognitifs particuliers selon l'hémisphère atteint par le foyer épileptique, chez les patients souffrant de BECTS. En effet, comme nous l'avons démontré à travers notre revue, nous proposons ici que les déficits cognitifs soient en lien non seulement avec l'hémisphère épileptique, mais aussi avec l'hémisphère controlatéral, qui à son tour prend en charge une partie des fonctions cognitives normalement supportées par l'hémisphère épileptique (vicariance). Par conséquent, puisque l'hémisphère sain supporte deux fois plus de fonctions cognitives, celles-ci ne peuvent être aussi efficientes qu'attendues.

Ainsi, les enfants avec un foyer proche de la scissure rolandique (ou centrale) gauche, comparativement aux enfants avec un foyer droit ou aux enfants contrôles, éprouvent de plus grandes difficultés ou déficits pour les fonctions cognitives supportées par l'hémisphère gauche, particulièrement les fonctions langagières, que ce soit dans le traitement précoce ou plus élaboré du langage. En effet, ces enfants présentent plus de difficultés voire de déficits dans la reconnaissance des chiffres, la discrimination auditive, la mémoire verbale, le langage expressif, la fluence phonémique, l'accès lexical, le lexique mental ou encore l'empan verbal (Bedoin et al., 2006 ; Bedoin et al., 2011 ; Riva et al., 2007 ; Metz-Lutz et al., 1999). Cependant, seuls les enfants qui présentaient initialement en phase active un foyer latéralisé à gauche obtiennent des performances comportementales en langage expressif plus faibles, comparativement aux enfants avec un foyer à droite ou bilatéral.

Concernant la spécialisation hémisphérique, ces enfants affichent plutôt une bilatéralisation hémisphérique du langage (Hommet et al., 2001 ; Piccirilli, D'Alessandro, Tiacci, & Ferroni, 1988). Cependant, l'équipe de Bulgheroni et collaborateurs (2008) a démontré que quel que soit l'emplacement du foyer épileptique, les enfants avec BECTS démontrent une représentation bilatérale du traitement des informations auditives, c'est-à-dire dans la perception du langage, ainsi que des difficultés dans le traitement phonologique du langage et des stimuli verbaux. Ces résultats sont corroborés par des données en imagerie (Weglage, Demsky, Pietsch, & Kurlemann, 1997; Northcott et al., 2007; Deonna et al., 2000). Ces difficultés sont également retrouvées chez des enfants en rémission et observées sur le plan neuronal en EEG.

Par ailleurs, les enfants avec un foyer épileptique à gauche démontrent également des difficultés cognitives relative à une dysfonction hémisphérique droite. En effet, ces enfants

présentent des difficultés voire des déficits concernant le domaine visuo-spatial, c'est-à-dire concernant la perception et les habiletés visuo-motrices (D'Alessandro et al. 1990 ; Duman, Kizilay, Fettahoglu, Ozkaynak, & Haspolat, 2008).

À l'inverse, les enfants avec un foyer proche de la scissure rolandique (ou centrale) droite, comparativement aux enfants avec un foyer gauche ou contrôles, éprouvent de plus grandes difficultés ou déficits pour les fonctions cognitives supportées par l'hémisphère droit, particulièrement pour les habiletés visuo-spatiales, comme le traitement visuo-spatial, la mémoire visuo-spatiale, le traitement séquentiel, le jugement de l'orientation spatiale, l'attention visuelle, les tâches non verbales, la reconnaissance verbale, les habiletés morphosyntaxiques, le langage expressif dont les capacités lexicales (Beaumanoir et al. 1974 ; Bedoin et al. 2012 ; Metz-Lutz et al. 1999 ; Piccirilli et al. 1994 ; Pinton et al., 2006).

Cependant, des capacités cognitives normalement supportées par l'hémisphère intact gauche chez des patients BECTS avec un foyer épileptique situé dans l'hémisphère droit semblent également entravées. En effet, ces enfants avec un foyer à droite semblent éprouver des difficultés semblables aux enfants ayant un foyer à gauche, telles que sur des tests de reconnaissance verbale et du traitement séquentiel, ainsi que de lecture et d'orthographe ou encore de langage expressif (capacités lexicales impliquant des connaissances sémantiques ; Metz-Lutz et al. 1999).

En revanche, certaines études montrent que peu importe la localisation du foyer (gauche ou droit), les déficits cognitifs sont semblables, concernant les habiletés visuo-motrices et le traitement auditif, qui sont tous les deux directement lié à l'hémisphère avec le foyer prédominant (D'Alessandro et al. 1990 ; Liasis et al. 2006 ; Riva et al. 2007). Les enfants avec

BECTS, que ce soit avec un foyer à gauche ou à droite, ont des performances de lecture et d'écriture plus faibles que les enfants avec un foyer bilatéral (Monjauze, Tuller, Hommet, Barthez, & Khomsi, 2005).

De plus, deux études démontrent que les enfants avec un foyer bilatéral éprouvent plus de difficultés que les enfants souffrant de BECTS de façon unilatérale et les contrôles, concernant la flexibilité mentale, les habiletés visuo-motrices, le langage écrit et oral (Bedoin et al., 2012; D'Alessandro et al., 1990). En opposition, deux études montrent que les enfants avec un foyer épileptique bilatéral ne semblent pas expérimenter de difficulté particulière, ou sinon avec une incidence moindre que ceux avec un foyer unilatéral, au niveau du traitement auditif (Liassis, Bamiou, Boyd, & Towell, 2006 ; Pinton et al., 2006).

Tableau 1. Résumé des difficultés cognitives retrouvées selon le lieu du foyer épileptique.

| Lieu Difficultés cognitives | Gauche | Droit | Bilatéral |
|--|---|--|--|
| Attendues selon le lieu du foyer | <ul style="list-style-type: none"> - Reconnaissance des chiffres - Discrimination auditive - Mémoire verbale - Langage expressif - Fluence phonémique - Accès lexical - Lexique mental - Mémoire à court terme et de travail verbale - Bilatéralisation hémisphérique du langage (perception du langage, traitement phonologique) - Lecture et écriture | <ul style="list-style-type: none"> - Traitement visuo-spatial - Mémoire visuo-spatiale - Traitement séquentiel - Jugement de l'orientation spatiale - Attention visuelle - Reconnaissance verbale - Habilétés morphosyntaxiques - Capacités lexicales | <ul style="list-style-type: none"> - Flexibilité mentale - Habilétés visuo-motrices - Langage écrit et oral - Bilatéralisation hémisphérique du langage (perception du langage, traitement phonologique) |
| Non attendues selon le lieu du foyer | <ul style="list-style-type: none"> - Perception visuelle - Habilétés visuo-motrices | <ul style="list-style-type: none"> - Reconnaissance verbale - Traitement séquentiel - Lecture et écriture - Langage expressif (capacités lexicales impliquant des connaissances sémantiques) - Bilatéralisation hémisphérique du langage (perception du langage, traitement phonologique) | |

Il est certain que d'autres facteurs recensés dans notre revue, tels que l'âge de début de l'épilepsie, le nombre de crises et la médication, viennent influencer les profils cognitifs dans ce type de pathologie neurodéveloppementale, et contribuent par conséquent à l'hétérogénéité des résultats retrouvée entre les études dans la littérature. Cependant, notre article est le seul, à notre connaissance, à recenser les déficits cognitifs en isolant le lieu du foyer épileptique chez des patients BECTS. De manière innovante, les nouvelles données de notre article pourront servir de base en pratique clinique, afin d'aiguiller l'évaluation neuropsychologique, en prévenant les potentiels déficits cognitifs pouvant être retrouvés chez cette population. Par conséquent, cela permettra une prise en charge plus précoce et spécifique des enfants souffrant de BECTS, dans le but de pallier leurs difficultés et par extension, favoriser leur épanouissement scolaire et personnel.

Dans un troisième temps, suite aux bases théoriques apportées par la revue de la littérature et la mise au point d'un paradigme expérimental, nous avons étudié la MdTv chez les enfants souffrants de BECTS, à la fois en phase active et en rémission, et en utilisant comme outil l'électrophysiologie (voir Tableau 2). Au meilleur de nos connaissances, aucune étude ne s'est intéressée à la MdTv chez des enfants souffrant de BECTS en phase active et en rémission. Nous avons également évalué la sphère psychoaffective de ces jeunes et réalisé des évaluations neuropsychologiques. Par ailleurs, nous avons introduit un paramètre additionnel dans le paradigme évaluant la MdTv, qui n'affectait pas l'évaluation de la MdTv et nous permettait d'obtenir des mesures concernant l'inhibition de la réponse motrice lors de la présence rare d'un stimulus sonore.

Nous avons évalué douze patients BECTS en phase active (âge moyen : 11,3 ans, 10 garçons) et leurs contrôles appariés en âge et en sexe, ainsi que dix patients BECTS en rémission (âge moyen : 15,5 ans, 3 garçons) et leurs contrôles également appariés. Concernant les groupes contrôles, nous avons utilisé les mêmes critères d'exclusion que ceux du premier article, exceptés ceux concernant la condition neurologique des patients. Nous avons conservé les données de tous les sujets pour les analyses des résultats psychoaffectifs et neuropsychologiques. Cependant, nous avons dû exclure cinq participants (2 dans le groupe en phase active, 2 dans le groupe contrôle et 1 en rémission) des données du paradigme utilisée en EEG et des données électrophysiologiques, du fait que les données étaient trop bruitées puisqu'il y avait trop de mouvements oculaires.

Concernant la sphère psychoaffective, nous avons démontré de façon générale que les enfants souffrant de BECTS, en phase active ou en rémission, éprouvent plus de difficultés psychoaffectives, telles que le rapportent les parents. En effet, les résultats obtenus aux trois questionnaires remplis par les parents montrent que les enfants BECTS en phase active souffrent de troubles internalisés, de troubles des pensées et affectifs que les autres groupes. De surcroit, des troubles externalisés ressortent aussi, des problèmes de comportement, de l'hyperactivité, de l'agressivité, de la défiance et de l'opposition et des problèmes sociaux.

Également, les enfants en phase active ont plus de difficultés cognitives que leurs contrôles, selon les parents ; concernant l'attention, la mémoire de travail, le fonctionnement exécutif, l'inhibition, la flexibilité et les troubles d'apprentissage. Ces données complètent les résultats retrouvés dans la littérature (Weglage, Demsky, Pietsch, & Kurlemann, 1997; Sarco, Boyer, Lundy-Krigbaum, Takeoka, Jensen, Gregas, & Waber, 2011).

De façon intéressante, les difficultés psychoaffectives persistent chez les enfants avec BECTS en rémission. Ces enfants en rémission souffrent de troubles externalisés, toujours selon les questionnaires complétés par les parents. Également, les difficultés cognitives perdurent, particulièrement pour l'attention, l'hyperactivité, l'inhibition et les troubles d'apprentissage. La seule tendance que nous avons trouvé entre le groupe d'enfants en phase active et en rémission concerne les problèmes sociaux, que seuls les enfants en phase active semblent vivre.

En ce qui à trait aux résultats neuropsychologiques, nous avons mis en évidence des données cohérentes avec la littérature (voir revue de Malfait et Lippé, 2011; Mendizabal, Jolicoeur, & Lippé, 2016). En effet, les enfants avec BECTS en phase active ont un fonctionnement intellectuel inférieur à leurs contrôles, puisqu'ils ont des résultats plus faibles sur trois des quatre échelles composant l'indice du fonctionnement intellectuel. Plus précisément, ils présentent une capacité plus faible pour élaborer des définitions de mots. Cette difficulté a souvent été relevée dans les déficits cognitifs mis en lumière dans cette épilepsie, certains auteurs suggérant même la possibilité de considérer ce syndrome épileptique comme une part du spectre des troubles spécifiques du langage (Genizi, Shamay-Tsoory, Shahar, Yaniv, & Aharon-Perez, 2012 ; Northcott et al., 2005 ; Northcott et al., 2006 ; Northcott et al., 2007; Perkins et al., 2008;). Également, nous avons trouvé que les enfants souffrant de BECTS en phase active ont de plus grandes difficultés à encoder et manipuler de l'information verbale, ceci se reflétant par un indice de mémoire de travail plus faible que leurs contrôles. Enfin, ces enfants démontrent une capacité de vitesse de traitement plus faible. Malgré les difficultés psychoaffectives rapportées par les parents, nous n'avons pas décelé de difficultés dans les fonctions cognitives supportées par le lobe frontal (attention, inhibition, organisation, planification).

Par contre, chez les enfants BECTS en rémission, nous avons mis en lumière des difficultés seulement de mémoire de travail, particulièrement pour l'habileté à retenir et manipuler de l'information verbale. Ainsi, les difficultés cognitives semblent s'estomper, puisque nous ne retrouvons pas de différence quant à l'efficience intellectuelle, la sphère verbale et la vitesse de traitement comparativement à leurs contrôles. Nous supposons qu'avec la rémission, les difficultés sont plus spécifiques et une évaluation neuropsychologique plus précise serait intéressante pour comprendre la totalité du tableau cognitif lors de la phase active et de la rémission avec de plus grands groupes de patients.

Concernant le paradigme évaluant la MdTv, nous avons complété notre objectif en démontrant la validité interne de ce paradigme, puisque plus le k maximum, c'est-à-dire la composante reflétant la capacité estimée de la MdTv, est grand, plus l'amplitude de la SPCN est importante. De plus, nous n'avons pas confirmé l'hypothèse concernant les différences de la composante électrophysiologique reflétant la capacité de la MdTv (SPCN) entre les groupes. En effet, nous trouvons seulement des différences entre les loads seulement pour les enfants en phase active et leurs contrôles. Une hypothèse à envisager concerne la petite taille de nos échantillons et donc du faible nombre de données exploitables qui remettent en question les résultats. De plus, cette tâche était difficile pour les jeunes, qui avaient parfois des difficultés à ne pas bouger ou cligner des yeux, à maintenir leur attention, ce qui a conduit également à rejeter des données. Comme nous l'avons démontré dans le premier article, la sélection attentionnelle entrave les capacités de MdTv chez les plus jeunes. Cependant, nous pourrions émettre l'hypothèse que la charge attentionnelle affaiblit encore plus les capacités de MdTv chez les participants ayant déjà une faible capacité de MdTv, ou même ayant de plus petites capacités

telles que la poursuite visuelle, la vitesse de traitement, l'inhibition et les capacités exécutives en générales, comme l'ont suggéré plusieurs études (Case, 1992 ; Cowan, 2010 ; Diamond, 2002 ; Hitch, 2002 ; Pascual-Leone, 1995 ; Pickering, 2001).

Par ailleurs, nous avions également introduit la présence d'un stimulus rare auditif afin d'évaluer l'efficience de l'inhibition du contrôle moteur, grâce à la composante électrophysiologique N2 stop. Le temps de présentation de ce stimulus pour le premier bloc expérimental se base sur le temps moyen de réponse du sujet lors du bloc d'entraînement, et se réajuste de blocs en blocs pour trouver le seuil de réponse/non réponse du sujet. En soit, lorsque le seuil est atteint, dans 50% des cas, le sujet parviendra à inhiber sa réponse motrice. Nous avons montré que l'amplitude la N2 stop corrèle négativement avec la moyenne du seuil de réponse du temps de présentation du signal stop. En d'autres termes, plus la moyenne du seuil de réponse est petite, c'est-à-dire plus le sujet est bon puisqu'il peut inhiber plus rapidement son mouvement jusqu'à l'apparition du signal stop, plus l'amplitude est grande. Ainsi, seuls les enfants avec BECTS en rémission ont une capacité d'inhibition qui diffère de leurs contrôles. Cette donnée est intéressante car peu d'études existent sur la N2 stop chez les jeunes, et seuls les travaux chez des enfants TDA/H montrent des altérations de l'inhibition du contrôle moteur (Janssen, Heslenfeld, van Mourik, Geladé, Maras, & Oosterlaan, 2015 ; Dimoska, Johnsont, Barry, & Clarke, 2003 ; Senderecka, Grabowska, Szewczyk, Gerc, & Chmylak, 2012). Ces données corroborent les résultats psychoaffectifs qui mettent en lumière des difficultés liées à des dysfonctions frontales. Cependant, nous ne trouvons pas de différence chez les enfants en phase active comparativement au groupe contrôle. Cependant, beaucoup de jeunes ont eu du mal à comprendre la consigne et à maintenir leur patience lors de ce stimuli auditif. Ainsi, des

composantes motivationnelles ont pu entraver les essais précédants la présentation du signal sonore.

Concernant les résultats comportementaux obtenus lors du paradigme évaluant la MdTv en EEG, nous avons étudié plusieurs aspects de la capacité estimée de la MdTv (k). La capacité maximale estimée de la MdTv ne diffère pas entre les quatre groupes. Nous avons voulu tout de même comparer le maximum de la capacité estimée de MdTv afin de voir s'il y avait une différence lorsque nous séparions les analyses selon les groupes de patients versus leurs contrôles. Le maximum de la capacité estimée de MdTv est plus faible chez les enfants BECTS en phase active que leurs contrôles. Ce résultat est très intéressant puisqu'il signe des difficultés plus importantes de MdTv chez les enfants BECTS en phase active, comparativement aux contrôles, comme elles ont également été retrouvées lors de l'évaluation neuropsychologique. Néanmoins, cette capacité est semblable chez les enfants BECTS en rémission et leurs contrôles. Une supposition possible serait que la MdTv tarde à se développer mais finit par atteindre un niveau tel qu'attendu pour l'âge. Des études complémentaires sont nécessaires pour statuer sur cette proposition.

Tableau 2. Résumé des difficultés retrouvées chez les enfants BECTS en phase active et en rémission comparativement à leurs contrôles respectifs.

| | Enfants BECTS en phase active | Enfants BECTS en rémission |
|---|--|---|
| Évaluation psychoaffective | <ul style="list-style-type: none"> - Troubles internalisés <ul style="list-style-type: none"> ➢ Troubles des pensées ➢ Plaintes somatiques - Troubles externalisés <ul style="list-style-type: none"> ➢ Hyperactivité ➢ Agressivité ➢ Défiance et opposition ➢ Problèmes sociaux - Difficultés cognitives <ul style="list-style-type: none"> ➢ Attention ➢ Mémoire de travail ➢ Inhibition ➢ Flexibilité ➢ Troubles d'apprentissage | <ul style="list-style-type: none"> - Troubles externalisés <ul style="list-style-type: none"> ➢ Agressivité ➢ Défiance ➢ Problèmes sociaux - Difficultés cognitives <ul style="list-style-type: none"> ➢ Hyperactivité ➢ Attention ➢ Inhibition ➢ Troubles d'apprentissage |
| Évaluation Neuropsychologique | <ul style="list-style-type: none"> - Fonctionnement intellectuel <ul style="list-style-type: none"> ➢ Vocabulaire ➢ Mémoire de travail verbale ➢ Vitesse de traitement | <ul style="list-style-type: none"> - Mémoire de travail verbale |
| Résultats paradigme expérimental | <ul style="list-style-type: none"> - Maximum de la capacité estimée de MdTv (k-max) | |
| Résultats électrophysiologiques | | <ul style="list-style-type: none"> - Amplitude de la N2 stop |

En résumé, les difficultés cognitives synthétisées dans la revue de la littérature et par notre étude en électrophysiologie corroborent les résultats de certaines études, qui remettent en cause l'aspect bénin de cette épilepsie, non seulement par la présence des troubles psychoaffectifs et cognitifs durant la phase active, mais également par leurs persistances, même après la rémission (Bennet-Back, Keren, & Zelnick, 2011). Les déficits objectivés dans nos études démontrent l'importance d'étudier les conséquences de cette épilepsie en étudiant d'autres dimensions cognitives et en utilisant divers outils d'investigation, tels que l'électrophysiologie et l'imagerie structurelle et fonctionnelle. Ainsi, le fait de documenter les troubles permettra au mieux de prévenir leur apparition, sinon d'en diminuer leur persistance dans cette période développementale cruciale qu'est l'enfance.

VII. 2. Limites et critiques des études

Les études présentées dans cette thèse comportent quelques limites, à la fois concernant les populations étudiées mais aussi les aspects méthodologiques, qu'il est nécessaire de nommer afin de les considérer dans l'interprétation des résultats ainsi que de les prendre en compte dans une perspective de futures recherches s'intéressant aux épilepsies pédiatriques.

La première dimension à prendre en compte concerne les participants. Tout d'abord, il s'avère difficile de recruter des groupes de participants mineurs représentatifs des profils rencontrés dans la population en général. En effet, le recrutement s'effectue notamment dans des classes d'écoles et nous avons scrupuleusement été attentifs à ne pas recruter seulement des enfants issus de la même classe. Également, nous avons recruté des participants par le biais de plusieurs médias sociaux afin d'obtenir un échantillon plus représentatif de la population en

général. Ensuite, le recrutement de la population clinique s'est révélé extrêmement ardu. Effectivement, au sein d'environ 1% de la population infantile touchée par l'épilepsie (Prasad, Sang, Corbett, & Burneo, 2011), seulement 15% à 25% souffrent d'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales (Lindgren et al., 2004; Shields & Snead, 2009). Selon la démographie de la population au Québec et des familles du site du Gouvernement de Québec, il y aurait 989 974 enfants âgés de 6 à 17 ans. Si nous appliquons les prévalences obtenues, environ 990 enfants québécois seraient épileptiques et seulement 198 souffriraient de BECTS. Il est juste de faire remarquer que ces enfants peuvent ne pas être diagnostiqués, peuvent être suivis dans des hôpitaux différents des ceux où nous avons recrutés et peuvent présenter d'autres conditions médicales. De surcroît, au sein de nos jeunes patients recrutés, nous avons dû exclure les patients qui souffraient de comorbidités ou pour qui les diagnostiques ont été modifiés (évolution vers un autre type d'épilepsie). Également, les enfants épileptiques et leurs parents ayant déjà trop de contraintes et de suivis médicaux concernant l'épilepsie, ou s'étant fait dire que cette épilepsie était bénigne (Capovilla et al., 2009), n'étaient pas toujours enclins à participer à une étude exigeante en terme de temps (une journée entière, environ 7 heures) ou bien étaient réticents à réaliser une électroencéphalographie durant environ une heure et demi avec peu de mobilité. L'utilisation de l'électrophysiologie est en outre impossible avec les jeunes qui portent des appareils orthodontiques, complexifiant davantage le recrutement. Ainsi, les petits échantillons cliniques que nous avons obtenus ne peuvent pas refléter complètement ce qui pourrait être retrouvé avec un plus grand échantillon, comme l'a justement souligné l'article de Northcott et collaborateurs (2007). Il existe également une grande hétérogénéité dans nos groupes de patients en phase active et en rémission, que ce soit pour l'âge ou les résultats obtenus aux tests neuropsychologiques. Également, nous n'avions pas accès à l'âge d'apparition de

l'épilepsie, puisque ces crises nocturnes de BECTS passent bien souvent inaperçues et le temps d'être pris en charge amène à une incertitude des parents quant à la date d'apparition de l'épilepsie. Par ailleurs, nous n'avons pas pu contrôler certains facteurs qui auraient nécessité des EEG quantitatives. L'accès à des informations complètes concernant l'historique de l'épilepsie aurait également été pertinent. Néanmoins, nous aurions perdu de la puissance statistiques dans les analyses chez deux groupes aussi restreints de BECTS en phase active et en rémission. Ces facteurs, concernant la présence d'anomalies interictales et leur persistance en EEG (Massa et al., 2001), les crises interictales (Berroya et al., 2004; Holmes & Lenck-Santini, 2006; Wolff et al., 2005), les anomalies en EEG de base (Kavros et al., 2008), les décharges épileptiques pendant le sommeil (Kohrman & Carney, 2000; Sanchez-Carpintero & Neville, 2003; Stores, 2001), la longueur de la période active des crises (Kanemura, Hata, Aoyagi, Sugita, & Aihara, 2011), la fréquence des pointes-ondes couplée avec la fréquence d'occurrence des crises (Holtmann et al., 2006), la variation du foyer épileptique (localisation, latéralisation, propagation; Deonna, Roulet, Fontan, & Marcoz, 1993), la présence et le type d'anti-convulsivant, ainsi que le nombre de crises (Riva et al., 2007), pourraient avoir une influence sur les résultats obtenus, tels que plusieurs études le soulignent. L'utilisation de grands échantillons de population avec toutes les informations requises de l'historique médical permettrait de pallier une majeure partie de ces limites.

Concernant la méthodologie, les résultats présentés doivent être pris avec précaution puisqu'aucune étude n'a, au meilleur de notre connaissance, étudié la mémoire de travail en électrophysiologie chez des enfants et des adolescents, qu'ils soient avec ou sans condition neurologique. Également, bien que le décours temporel soit un grand atout en

électrophysiologie, la résolution spatiale reste une faiblesse de cet outil. Le couplage de l'EEG avec un autre outil, tel que l'imagerie, permettrait de recueillir des données probantes quant aux régions cérébrales concernées lors de la réalisation de la tâche, afin de comprendre notamment l'impact de cette épilepsie sur la réorganisation corticale. Durant l'électrophysiologie, nous demandions aux participants de réaliser une tâche de mémoire de travail visuelle. Cependant, les résultats obtenus à cette tâche et qui mesuraient l'indice de la capacité estimée de la MdTv se sont avérés limités. Ainsi, notre tâche peut être trop exigeante pour des enfants et des adolescents, notamment à cause de la sélection attentionnelle (présence de distracteurs) et de la charge présentée (au hasard charge de 1, 3 ou 5 items).

Dans ce même ordre d'idées, nous avons en effet investigué la capacité de la MdTv avec un paradigme de présentation de 1, 3 ou 5 cercles à encoder. Dans un premier temps, il aurait été finalement peut-être plus adapté d'utiliser 4 cercles au lieu de 5. En effet, nous savons que la capacité estimée de MdTv chez l'adulte est de plus ou moins 4 items (Cowan et al., 2010). Le fait d'utiliser 5 cercles était peut-être trop ambitieux chez des enfants et des adolescents, puisqu'il était quasiment certain que nous serions au-delà de leurs capacités. Deuxièmement, il aurait été pertinent d'utiliser une tâche plus écologique, comme par exemple un jeu vidéo attrayant, ce qui aurait permis un meilleur investissement et possiblement une meilleure concentration durant la tâche.

Au sein de cette même étude chez les enfants BECTS, nous avons évalué la sphère psychoaffective par trois questionnaires remplis par les parents. Nous obtenons des différences entre le groupe des enfants BECTS en phase active et leurs contrôles, et entre le groupe des enfants en rémission et leurs contrôles. Les enfants en phase active sont plus jeunes que ceux en

rémission et nous pourrions supposer que cette dimension pourrait expliquer les divergences rencontrées. En effet, les questionnaires ont été complétés par les parents. Or, leurs réponses ne reflètent pas forcément la réalité subjective de nos participants. En effet, bien que les plus jeunes rapportent certainement leurs ressentis à leurs parents, nous pouvons remettre en question les résultats chez les adolescents, puisque nous savons que l'adolescence est une période de la vie où les jeunes ont un besoin accru d'autonomie, d'indépendance et d'intimité. L'utilisation de questionnaires auto-rapportés ou d'entretiens semi-structurés pourrait présenter une alternative intéressante voire plus fiable.

Finalement, l'étude que nous avons réalisée avec les patients BECTS utilise un devis transversal, et permet de comprendre les impacts de cette épilepsie à la fois en phase active et en rémission. Un suivi longitudinal permettrait de comprendre l'évolution du profil cognitif au sein d'un même groupe de patients, et de pouvoir établir un pronostic à long terme des difficultés émotionnelles et cognitives. Nous pourrions même émettre l'hypothèse que cette approche permettrait de pouvoir identifier plus spécifiquement certains facteurs (e.g. hémisphère concerné par le foyer épileptique et le profil qui se dégage, nombre de crises, activité interictale) pouvant influencer le profil retrouvé selon la phase de l'épilepsie. L'ajout d'un troisième groupe, par exemple 10 ans après la rémission, permettrait également de quantifier les conséquences à long terme de cette pathologie neurodéveloppementale.

VII. 3. Perspectives futures et implications cliniques

L'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales est l'épilepsie pédiatrique la plus fréquente. Elle a des impacts majeurs sur le développement affectif, social, cognitif et

académiques des enfants et adolescents qui en souffrent. Bien qu'elle soit encore considérée comme bénigne, les effets délétères qu'elle engendre à court et à long terme remettent en question le caractère bénin et le suivi qui est proposé. Ainsi, une prise en charge précoce et adaptée, notamment par une évaluation des sphères affectives et cognitives lors du diagnostic, permettrait une diminution voire même une absence de l'apparition de difficultés pouvant se cristalliser en troubles. Cependant, bien que cette thèse présente un aperçu des difficultés rencontrées par les jeunes en phase active ou en rémission de leur épilepsie grâce à de nouveaux outils d'investigation, rares sont les études qui s'intéressent à l'impact de cette épilepsie à long terme. Ainsi, les études présentées dans la thèse soulèvent de nouvelles questions et ouvrent la porte à de nouvelles perspectives de recherches.

Une première perspective intéressante de recherche serait d'investiguer le développement de ces jeunes en trois temps : en phase active, en rémission, et par exemple dix ans plus tard. Ainsi, le pronostic clinique serait déjà plus clair pour comprendre les conséquences réelles de cette épilepsie. L'utilisation de grands échantillons de population, en suivi longitudinal et avec tout l'historique médical, pallierait aux limites de notre étude, et favoriseraît la prise en compte de nombreux facteurs pouvant influencer les résultats retrouvés, notamment et l'impact du lieu du foyer épileptique sur le profil cognitif rencontré. Également, ceci permettrait d'isoler les facteurs de vulnérabilité, comme par exemple le moment d'introduction et le type de médication anti-convulsivante utilisé, ayant un réel impact afin de proposer une prise en charge adaptée, telle que de la remédiation cognitive. De surcroît, nous pourrions aussi imaginer que certains facteurs soient protecteurs. Les identifier et agir pour tenter de les renforcer pourrait être bénéfique.

Une deuxième perspective de recherche concerterait l'étude des altérations cérébrales chez ces jeunes grâce à des méthodes avancée de neuroimagerie. Ainsi, nous pourrions comprendre les atteintes cérébrales, tant pour des aspects structurels que fonctionnels, chez cette population. En effet, trop peu d'études utilisent ces méthodes au sein de la population souffrant de BECTS, et elles ne s'intéressent qu'à la sphère langagière (Bedoin et al., 2011 ; Datta et al., 2013 ; Lillywhite et al., 2009 ; Malfait et al., 2015 ; Vannest et al., 2013). Réussir à obtenir un tableau complet des déficits cognitifs et le rôle des structures cérébrales amèneraient à une compréhension accrue, notamment de l'effet de surcharge de certaines structures cérébrales saines qui sont recrutées lorsque les structures cérébrales épileptiques ne peuvent plus prendre en charge certaines fonctions cognitives. La compréhension de cette vicariance pourrait apporter une meilleure compréhension applicable à d'autres pathologies neurologiques, voire même favoriser une remédiation cognitive se focalisant sur l'utilisation des structures cérébrales saines en tant que prothèses.

Une troisième perspective de recherche pourrait investiguer les aspects neurométaboliques lors de la phase aigüe suite à une crise d'épilepsie, mais aussi à plus long terme. En effet, nous savons que les crises d'épilepsie perturbent l'activité neuronale et entraînent une modification biochimique voire même une cascade neurométabolique. Ainsi, l'utilisation par exemple de la spectroscopie par résonnance magnétique permettrait de mesurer le taux de différents métabolites et mettre en lumière les atteintes microstructurales et métaboliques au niveau neuronal.

Enfin, une dernière perspective de recherche pourrait s'intéresser à corroborer les profils des enfants BECTS selon les mutations génétiques retrouvées. En effet, de plus en plus d'études démontrent une composante génétique impliquée dans cette épilepsie (Bali, Kugler et Pal, 2005;

Kugler et al., 2008; Neubauer et al., 1998; Shields et Snead, 2009). Ainsi, nous pourrions supposer que l'hétérogénéité des profils rencontrés dans cette population pourrait être en lien avec la dimension génétique. Ceci permettrait peut-être d'améliorer la prise en charge et le pronostic de cette pathologie. De plus, certains auteurs se questionnent quant à la présence de cette épilepsie dans la continuité des troubles spécifiques du langage (Genizi, Shamay-Tsoory, Shahar, Yaniv, & Aharon-Perez, 2012). Une comparaison entre les résultats génétiques et cognitifs de différents groupes cliniques favoriserait l'intégration des connaissances scientifiques appliquées à différentes pathologies et leur compréhension.

Conclusion

Cette thèse a permis d'apporter une contribution aux travaux s'intéressant au développement normal de la capacité de MdTv et l'influence de l'attention. Elle a permis de dégager les difficultés cognitives rencontrées en fonction de la localisation du foyer épileptique. De façon contributive, elle apporte une pierre à l'édifice des travaux émergents remettant en question le caractère bénin de l'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales. Bien que les résultats soient hétérogènes et les échantillons petits, elle soulève des avenues de recherches couplant différentes méthodes dans une perspective longitudinale, afin de mieux comprendre la survenue des déficits cognitifs et envisager la diminution de leurs impacts aux conséquences lourdes avec une prise en charge adaptée.

Références

- Aarts, J. H., Binnie, C. D., Smit, A. M., & Wilkins, A. J. (1984). Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain, 107 (Pt 1)*, 293-308.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). *Human memory: A proposed system and its control processes* (K. W. Spence et J. T. Spence (Eds.) ed. Vol. The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory (Vol. 2). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). *Working memory* (Vol. 8). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci, 4*(11), 417-423. doi: S1364-6613(00)01538-2 [pii].
- Baddeley A. (2007). *Working memory, thought and action*. New-York, NY: Oxford University Press.
- Baglietto, M. G., Battaglia, F. M., Nobili, L., Tortorelli, S., De Negri, E., Calevo, M. G., . . . & De Negri, M. (2001). Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol, 43*(6), 407-412.
- Bali, B., Kugler, S. L., & Pal, D. K. (2005). Genetic influence on rolandic epilepsy. *Ann Neurol, 57*(3), 464-465; author reply 465. doi: 10.1002/ana.20399.

- Beaumanoir, A., Ballis, T., Varfis, G., & Ansari, K. (1974). Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. *Epilepsia*, 15:301-15.
- Beaussart, M. (1972). Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia*, 13(6), 795-811.
- Bedoin, N., Herbillon, V., Lamoury, I., Arthaud-Garde, P., Ostrowsky, K., De Bellescize, J., ... & Rousselle, C. (2006). Hemispheric lateralization of cognitive functions in children with centrot temporal spikes. *Epilepsy Behav*, 9(2), 268-274. doi: S1525-5050(06)00209-5 [pii]10.1016/j.yebeh.2006.06.002.
- Bedoin N., Ferragne, E., Lopez, C., Herbillon, V., Bellescize, J., & De Portes, V. (2011). Atypical hemispheric asymmetries for the processing of phonological features in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 21:42-51.
- Bedoin, N., Ciumas, C., Lopez, C., Redsand, G., Herbillon, V., Laurent, A., & Ryvlin, P. (2012). Disengagement and inhibition of visual-spatial attention are differently impaired in children with rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Behav*, 25:81-91.
- Bennet-Back, O., Keren, A., & Zelnick, N. (2011). Attention-deficit hyperactivity disorder in children with benign epilepsy and their siblings. *Pediatr Neurol*, 44(3):187-92.
- Berroya, A. G., McIntyre, J., Webster, R., Lah, S., Sabaz, M., Lawson, J., . . . & Bye, A. M. (2004). Speech and language deterioration in benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol*, 19(1), 53-58.

- Binnie, C. D. (2003). Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol*, 2(12), 725-730. doi: S147442203005842 [pii].
- Brahmbhatt, S. B., White, D. A., & Barch, D. M. (2010). Developmental differences in sustained and transient activity underlying working memory. *Brain Res*, 1354, 140-151. doi: S0006-8993(10)01645-8 [pii]10.1016/j.brainres.2010.07.055.
- Brass, M., & von Cramon, D. Y. (2004). Decomposing components of task preparation with functional magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci*, 16(4), 609-620. doi: 10.1162/089892904323057335.
- Brisson, B., & Jolicoeur, P. (2007). Electrophysiological evidence of central interference in the control of visuospatial attention. *Psychon Bull Rev*, (1):126-32.
- Brisson, B., & Jolicoeur, P. (2007). A psychological refractory period in access to visual short-term memory and the deployment of visual-spatial attention: multitasking processing deficits revealed by event-related potentials. *Psychophysiology*, 44(2):323-33.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception et communication*. London: Pergamon Press.
- Bulgheroni, S., Franceschetti, S., Vago, C., Usilla, A., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., & Riva, D. (2008). Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Res*, 79:31-38.
- Bunge, S. A., Kahn, I., Wallis, J. D., Miller, E. K., & Wagner, A. D. (2003). Neural circuits subserving the retrieval and maintenance of abstract rules. *J Neurophysiol*, 90(5), 3419-3428. doi: 10.1152/jn.00910.200200910.2002 [pii].
- Capovilla, G., Berg, A. T., Cross, J. H., Moshe, S. L., Vigevano, F., Wolf, P., & Avanzini, G. (2009). Conceptual dichotomies in classifying epilepsies: Partial versus generalized and

idiopathic versus symptomatic (April 18-20, 2008, Monreale, Italy). *Epilepsia*. doi: EPI1950 [pii]10.1111/j.1528-1167.2008.01950.x.

Case, R. (1992). *The mind's staircase: Exploring the conceptual underpinnings of children's thought and knowledge*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

Chan, S. C., & Lee, W. T. (2011). Benign epilepsy in children. *J Formos Med Assoc*, 110(3), 134-144. doi: S0929-6646(11)60023-5 [pii]10.1016/S0929-6646(11)60023-5.

Chevalier, H., Metz-Lutz, M. N., & Segalowitz, S. J. (2000). Impulsivity and control of inhibition in Benign Focal Childhood Epilepsy (BFCE). *Brain Cogn*, 43(1-3), 86-90.

Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386(6625), 604-608. doi: 10.1038/386604a0.

Cohen, H., & Le Normand, M. T. (1998). Language development in children with simple-partial left-hemisphere epilepsy. *Brain Lang*, 64(3), 409-422. doi: S0093-934X(98)91981-2 [pii]10.1006/brln.1998.1981.

Conklin, H. M., Luciana, M., Hooper, C. J., & Yarger, R. S. (2007). Working memory performance in typically developing children and adolescents: behavioral evidence of protracted frontal lobe development. *Dev Neuropsychol*, 31(1), 103-128. doi: 10.1080/87565640709336889.

Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci*, 3(3), 292-297. doi: 10.1038/73009.

- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386(6625), 608-611. doi: 10.1038/386608a0.
- Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279(5355), 1347-1351.
- Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological Bulletin*, 104(2), 163-191.
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci*, 24(1), 87-114; discussion 114-185.
- Cowan, N., Elliott, E. M., Scott Saults, J., Morey, C. C., Mattox, S., Hismjatullina, A., & Conway, A. R. (2005). On the capacity of attention: its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cogn Psychol*, 51(1), 42-100. doi: S0010-0285(05)00002-2 [pii]10.1016/j.cogpsych.2004.12.001.
- Cowan, N. (2010). Multiple concurrent thoughts: The meaning and developmental neuropsychology of working memory. *Dev Neuropsychol*, 35(5), 447-474. doi: 925868890 [pii]10.1080/87565641.2010.494985.
- Cowan, N., Morey, C.C., , AuBuchon, A.M., Zwilling,C.E., & Gilchrist, A.L. (2010). Seven-year-olds allocate attention like adults unless working memory is overloaded. *Dev Sci.*, 13(1), 120-33. doi: 10.1111/j.1467 7687.2009.00864.x.

Cowan, N. (2011). The focus of attention as observed in visual working memory tasks: making sense of competing claims. *Neuropsychologia*, 49(6), 1401-1406. doi: S0028-3932(11)00052-2 [pii]10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.035.

Cowan, N., AuBuchon, A. M., Gilchrist, A. L., Ricker, T. J., & Saults, J. S. (2011). Age differences in visual working memory capacity: not based on encoding limitations. *Dev Sci*, 14(5), 1066-1074. doi: 10.1111/j.1467-7687.2011.01060.x.

Crone, E. A., Wendelken, C., Donohue, S., van Leijenhorst, L., & Bunge, S. A. (2006). Neurocognitive development of the ability to manipulate information in working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(24), 9315-9320. doi: 0510088103 [pii]10.1073/pnas.0510088103.

Croona, C., Kihlgren, M., Lundberg, S., Eeg-Olofsson, O., & Eeg-Olofsson, K. E. (1999). Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol*, 41(12), 813-818.

Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*, 7(9), 415-423. doi: S1364661303001979 [pii].

Danielsson, J., & Petermann, F. (2009). Cognitive deficits in children with benign rolandic epilepsy of childhood or rolandic discharges: a study of children between 4 and 7 years of age with and without seizures compared with healthy controls. *Epilepsy Behav*, 16(4), 646-651. doi: S1525-5050(09)00446-6 [pii]10.1016/j.yebeh.2009.08.012.

Danziger, N., & Alamowitch, S. . (2003). *Neurologie*. Paris, France: Éditions ESTEM, Édition MED-LINE.

Datta, A.N., Oser, N., Bauder, F., Maier, O., Martin, F., Ramelli, G.P., Steinlin, M., Weiber, P., & Penner, I.K. (2013). Cognitive impairment and cortical reorganization in children with

benign epilepsy with centrot temporal spikes. *Epilepsia*, 54(3):487-94. doi: 10.1111/epi.12067. Epub 2013 Jan 7.

Deonna, T. W., Roulet, E., Fontan, D., & Marcoz, J. P. (1993). Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (BPERS). Relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. *Neuropediatrics*, 24(2), 83-87. doi: 10.1055/s-2008-1071519.

Deonna, T., Zesiger, P., Davidoff, V., Maeder, M., Mayor, C., & Roulet, E. (2000). Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol*, 42(9), 595-603.

D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn*, 41(1), 66-86. doi: 10.1006/brcg.1999.1096S0278-2626(99)91096-5 [pii].

D'Esposito, M. (2001). Functional neuroimaging of working memory. In R. Cabeza, et Kingstone, A. eds. (Ed.), *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition* (pp. pp. 293–327). Cambridge: MIT Press.

Diamond, A. (2002). *Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive functions, anatomy, and biochemistry*. New York, NY: Oxford University Press.

Dimoska, A., Johnstone, S.J., Barry, R.J., & Clarke, A.R. (2003). Inhibitory motor control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials in the stop-signal paradigm. *Biol Psychiatry*, 54(12):1345-54.

Doose, H., Neubauer, B., & Carlsson, G. (1996). Children with benign focal sharp waves in the EEG--developmental disorders and epilepsy. *Neuropediatrics*, 27(5), 227-241. doi: 10.1055/s-2007-973771.

Duman, O., Kizilay, F., Fettahoglu, C., Ozkaynak, S. & Haspolat, S. (2008). Electrophysiologic and neuropsychologic evaluation of patients with centrot temporal spikes. *Int J Neurosci*, 118:995-1008.

Engle, R. W., Kane, J. M., & Tuholski, S. W. (1999). *Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence, and functions of the prefrontal cortex*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Eustache, F., & Desgranges, B. (2010). *Les chemins de la mémoire*. Paris: Éditions Le Pommier.

Fejerman, N. (2008). Benign childhood epilepsy with centrot temporal spikes. In J. Engel, Pedley, T. A., editors (Ed.), (pp. p. 2369-2377). Philadelphia: Lippincott Williams et Wilkins, A Wolters Kluwer Business.

Fejerman, N. (2009). Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 50 Suppl 7, 9-12. doi: EPI2210 [pii] 10.1111/j.1528-1167.2009.02210.x.

Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J., Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472. doi: EPI66104 [pii]10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.

Gathercole, S. E. (1994). Neuropsychology and working memory: a review. *Neuropsychology*, 8(494–505). doi: 10.1037/0894-4105.8.4.494.

Gathercole, S. E. (1999). Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends Cogn Sci*, 3(11), 410-419. doi: S1364-6613(99)01388-1 [pii].

Gathercole, S. E., Pickering, S. J., Ambridge, B., & Wearing, H. (2004). The structure of working memory from 4 to 15 years of age. *Dev Psychol, 40*(2), 177-190. doi: 10.1037/0012-1649.40.2.1772004-11032-005.

Genizi, J., Shamay-Tsoory, S.G., Shahar, E., Yaniv, S., & Aharon-Perez, J. (2012). Impaired Social Behavior in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. *J Child Neurol. 2012; 27*:156.

Giordani, B., Caveney, A. F., Laughrin, D., Huffman, J. L., Berent, S., Sharma, U., . . . & Garofalo, E. A. (2006). Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Res, 70*(1), 89-94. doi: S0920-1211(06)00078-7 [pii]10.1016/j.eplepsyres.2006.02.005.

Gunduz, E., Demirbilek, V., & Korkmaz, B. (1999). Benign rolandic epilepsy: neuropsychological findings. *Seizure, 8*(4), 246-249. doi: 10.1053/seiz.1999.0293S1059-1311(99)90293-5 [pii].

Hale, S., Bronik, M. D., & Fry, A. F. (1997). Verbal and spatial working memory in school-age children: developmental differences in susceptibility to interference. *Dev Psychol, 33*(2), 364-371.

Heijbel, J., Blom, S., & Bergfors, P. G. (1975). Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci. A study of incidence rate in outpatient care. *Epilepsia, 16*(5), 657-664.

Hitch, G. J. (2002). *Developmental changes in working memory: a multicomponent view.* Cambridge, UK: MIT Press.

Holmes, G. L., & Lenck-Santini, P. P. (2006). Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav, 8*(3), 504-515. doi: S1525-5050(05)00529-9 [pii] 10.1016/j.yebeh.2005.11.014.

- Holtmann, M., Matei, A., Hellmann, U., Becker, K., Poustka, F., & Schmidt, M. H. (2006). Rolandic spikes increase impulsivity in ADHD - a neuropsychological pilot study. *Brain Dev*, 28(10), 633-640. doi: S0387-7604(06)00107-0 [pii]10.1016/j.braindev.2006.04.007.
- Hommet, C., Billard, C., Motte, J., Passage, G. D., Perrier, D., Gillet, P., . . . & Autret, A. (2001). Cognitive function in adolescents and young adults in complete remission from benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epileptic Disord*, 3(4), 207-216.
- Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., & Mangun, G. R. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci*, 3(3), 284-291. doi: 10.1038/72999.
- Hulme, C., & Roodenrys, S. (1995). Practitioner review: verbal working memory development and its disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 36(3), 373-398.
- Janssen, T.W., Heslenfeld, D.J., van Mourik, R., Geladé, K., Maras, A., & Oosterlaan, J. (2015). Alterations in the Ventral Attention Network During the Stop-Signal Task in Children with ADHD: An Event-Related Potential Source Imaging Study. *J Atten Disord*. pii: 1087054715580847.
- Jolicoeur, P., Brisson, B., & Robitaille N. (2008). Dissociation of the N2pc and sustained posterior contralateral negativity in a choice response task. *Brain Res*, 1215 :160-72. doi : 10.1016/j.brainres.2008.03.059.
- Jolles, D. D., Kleibeuker, S. W., Rombouts, S. A., & Crone, E. A. (2011). Developmental differences in prefrontal activation during working memory maintenance and manipulation for different memory loads. *Dev Sci*, 14(4), 713-724. doi: 10.1111/j.1467-7687.2010.01016.x.

Jost, K., Bryck, R. B., Vogel, E., & Mayr, U. (2010). Are old adults just like low working memory young adults? Filtering efficiency and age differences in visual working memory.

Cerebral Cortex, 21, 147-1154. doi :10.1093/cercor/bhq185.

Kanemura, H., Hata, S., Aoyagi, K., Sugita, K., & Aihara, M. (2011). Serial changes of prefrontal lobe growth in the patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes presenting with cognitive impairments/behavioral problems. *Brain Dev*, 33(2), 106-113. doi: S0387-7604(10)00067-7 [pii]10.1016/j.braindev.2010.03.005.

Kastner, S., Pinsky, M. A., De Weerd, P., Desimone, R., & Ungerleider, L. G. (1999). Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron*, 22(4), 751-761. doi: S0896-6273(00)80734-5 [pii].

Kavros, P. M., Clarke, T., Strug, L. J., Halperin, J. M., Dorta, N. J., & Pal, D. K. (2008). Attention impairment in rolandic epilepsy: systematic review. *Epilepsia*, 49(9), 1570-1580. doi: EPI1610 [pii]10.1111/j.1528-1167.2008.01610.x.

Klingberg, T. (1998). Concurrent performance of two working memory tasks: potential mechanisms of interference. *Cereb Cortex*, 8(7), 593-601.

Klingberg, T., Forssberg, H., & Westerberg, H. (2002). Increased brain activity in frontal and parietal cortex underlies the development of visuospatial working memory capacity during childhood. *J Cogn Neurosci*, 14(1), 1-10. doi: 10.1162/089892902317205276.

Klingberg, T. (2006). Development of a superior frontal-intraparietal network for visuo-spatial working memory. *Neuropsychologia*, 44(11), 2171-2177. doi: S0028-3932(05)00383-0 [pii] 10.1016/j.neuropsychologia.2005.11.019.

- Kohrman, M. H., & Carney, P. R. (2000). Sleep-related disorders in neurologic disease during childhood. *Pediatr Neurol*, 23(2), 107-113. doi: S0887-8994(00)00174-0 [pii].
- Krämer, U. M., Knight, R. T., & Münte, T. F. (2011). Electrophysiological evidence for different inhibitory mechanisms when stopping or changing a planned response. *J Cogn Neurosci*., 23(9) :2481-93. doi : 10.1162/jocn.2010.21573. Epub 2010 Sep 17.
- Kugler, S. L., Bali, B., Lieberman, P., Strug, L., Gagnon, B., Murphy, P. L., . . . & Pal, D. K. (2008). An autosomal dominant genetically heterogeneous variant of rolandic epilepsy and speech disorder. *Epilepsia*, 49(6), 1086-1090. doi: EPI1517 [pii] 10.1111/j.1528-1167.2007.01517.x.
- Liasis, A., Bamiou, D.E., Boyd, S., & Towell, A. (2006). Evidence for a neurophysiologic deficit in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. *J Neural Transm*, 113:939-949.
- Lillywhite, L. M., Saling, M. M., Harvey, A. S., Abbott, D. F., Archer, J. S., Vears, D. F., . . . & Jackson, G. D. (2009). Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia*, 50(10), 2276-2284. doi: EPI2065 10.1111/j.1528-1167.2009.02065.x.
- Lindgren, S., Kihlgren, M., Melin, L., Croona, C., Lundberg, S., & Eeg-Olofsson, O. (2004). Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 5(6), 903-910. doi: S1525-5050(04)00238-0 [pii]10.1016/j.yebeh.2004.08.004.
- Loiseau, P., Duche, B., Cordova, S., Dartigues, J. F., & Cohadon, S. (1988). Prognosis of benign childhood epilepsy with centrot temporal spikes: a follow-up study of 168 patients. *Epilepsia*, 29(3), 229-235.

Luciana, M., & Nelson, C. A. (1998). The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four- to eight-year-old children. *Neuropsychologia*, 36(3), 273-293. doi: S0028-3932(97)00109-7 [pii].

Luck, S. J., & Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, 390(6657), 279-281. doi: 10.1038/36846.

Malfait, D., & Lippé, S. (2011). Troubles cognitifs et comportementaux chez l'enfant ayant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*. doi: 10.5579/rnl.2011.0055.

Malfait, D., Tucholka, A., Mendizabal, S., Tremblay, J., Poulin, C., Oskoui, M., Srour, M., Carmant, L., Major, P., & Lippé, S. (2015). fMRI brain response during sentence reading comprehension in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. *Epilepsy Res.*, 117 :42-51. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.08.009.

Massa, R., de Saint-Martin, A., Carcangiu, R., Rudolf, G., Seegmuller, C., Kleitz, C., . . . & Marescaux, C. (2001). EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*, 57(6), 1071-1079.

Mendizabal, S., Jolicoeur, P., & Lippé, S. (accepté). Does the epileptic side differently impair the cognitive functioning in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS)? *Clinical Pediatrics*.

Miyake, A., & Shah, P. (1999). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. Cambridge Cambridge University Press.

Metz-Lutz, M. N., Kleitz, C., de Saint Martin, A., Massa, R., Hirsch, E., & Marescaux, C. (1999). Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci*, 21(3-5), 182-190. doi: 17397 [pii].

- Metz-Lutz, M. N., & Filippini, M. (2006). Neuropsychological findings in Rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 47 Suppl 2, 71-75. doi: EPI695 [pii]10.1111/j.1528-1167.2006.00695.x.
- Monjauze, C., Tuller, L., Hommet, C., Barthez, M. A., & Khomsi, A. (2005). Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain Lang*, 92:300-308.
- Narayanan, N. S., Prabhakaran, V., Bunge, S. A., Christoff, K., Fine, E. M., & Gabrieli, J. D. (2005). The role of the prefrontal cortex in the maintenance of verbal working memory: an event-related fMRI analysis. *Neuropsychology*, 19(2), 223-232. doi: 2005-02351-009 [pii]10.1037/0894-4105.19.2.223.
- Neubauer, B. A., Fiedler, B., Himmelein, B., Kampfer, F., Lassker, U., Schwabe, G., . . . & Stephani, U. (1998). Centrot temporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology*, 51(6), 1608-1612.
- Norman, W., & Shallice, T. (1986). *Attention to action* (Vol. vol. 4). New York: Plenum.
- Northcott, E., Connolly, A. M., Berroya, A., Sabaz, M., McIntyre, J., Christie, J., . . . & Bye, A. M. (2005). The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 46(6), 924-930. doi: EPI62304 [pii]10.1111/j.1528-1167.2005.62304.x.
- Northcott, E., Connolly, A. M., McIntyre, J., Christie, J., Berroya, A., Taylor, A., . . . & Bye, A. M. (2006). Longitudinal assessment of neuropsychologic and language function in children with benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol*, 21(6), 518-522.
- Northcott, E., Connolly, A. M., Berroya, A., McIntyre, J., Christie, J., Taylor, A., . . . & Bye, A. M. (2007). Memory and phonological awareness in children with Benign Rolandic Epilepsy

compared to a matched control group. *Epilepsy Res*, 75(1), 57-62. doi: S0920-1211(07)00110-6 [pii]10.1016/j.eplepsyres.2007.04.004.

Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 25(1), 46-59. doi: 10.1002/hbm.20131.

Panayiotopoulos, C. P., Michael, M., Sanders, S., Valeta, T., & Koutroumanidis, M. (2008). Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*, 131(Pt 9), 2264-2286. doi: awn162 [pii]10.1093/brain/awn162.

Pascual-Leone, J. (1995). Learning and development as dialectical factors in cognitive growth. *Human Development*, 38, 338–348.

Pelphrey, K. A., Reznick, J. S., Davis Goldman, B., Sasson, N., Morrow, J., Donahoe, A., & Hodgson, K. (2004). Development of visuospatial short-term memory in the second half of the 1st year. *Dev Psychol*, 40(5), 836-851. doi: 10.1037/0012-1649.40.5.8362004-17950-016 [pii].

Perkins, F. F., Jr., Breier, J., McManis, M. H., Castillo, E., Wheless, J., McGregor, A. L., . . . & Clarke, D. F. (2008). Benign rolandic epilepsy -- perhaps not so benign: use of magnetic source imaging as a predictor of outcome. *J Child Neurol*, 23(4), 389-393. doi: 23/4/389 [pii] 10.1177/0883073807309239.

Perone, S., Simmering, V. R., & Spencer, J. P. (2011). Stronger neural dynamics capture changes in infants' visual working memory capacity over development. *Dev Sci*, 14(6), 1379-1392. doi: 10.1111/j.1467-7687.2011.01083.

- Pessoa, L., Gutierrez, E., Bandettini, P., & Ungerleider, L. (2002). Neural correlates of visual working memory: fMRI amplitude predicts task performance. *Neuron*, 35(5), 975-987. doi: S0896627302008176 [pii].
- Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res*, 133(1), 44-54.
- Piccinelli, P., Borgatti, R., Aldini, A., Bindelli, D., Ferri, M., Perna, S., . . . & Balottin, U. (2008). Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 50(5), 353-356. doi: DMCN02040 [pii]10.1111/j.1469-8749.2007.02040.x.
- Piccirilli, M., D'Alessandro, P., Tiacci, C., & Ferroni, A. (1988). Language lateralization in children with benign partial epilepsy. *Epilepsia*, 29(1), 19-25.
- Piccirilli, M., D'Alessandro, P., Sciarma, T., Cantoni, C., Dioguardi, M. S., Giuglietti, M., . . . & Tiacci, C. (1994). Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. *Epilepsia*, 35(5), 1091-1096.
- Pickering, S. J. (2001). The development of visuo-spatial working memory. *Memory*, 9(4), 423-432. doi: 10.1080/09658210143000182.
- Pinton, F., Ducot, B., Motte, J., Arbues, A. S., Barondiot, C., Barthez, M. A., . . . & Billard, C. (2006). Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disord*, 8(1), 11-23.
- Prasad, A. N., Sang, X., Corbett, B. A., & Burneo, J. G. (2011). Prevalence of childhood epilepsy in Canada. *Can J Neurol Sci*, 38(5), 719-722. doi: M45W81U362154401 [pii].
- Purves, D., Augustine G. J., Fitzpatrick D., Hall W. C., LaMantia A. S., & McNamara J. (2005). *Neuroscience* (3ème édition ed.). Bruxelles, Belgique: Éditions De Boeck Université.

- Ramautar, J. R., Kok, A., & Ridderinkhof, K. R. (2004). Effects of stop-signal probability in the stop-signal paradigm: the N2/P3 complex further validated. *Brain Cogn.*, 56(2):234-52.
- Reznick, J. S., Morrow, J. D., Goldman, B. D., & Snyder, J. (2004). The onset of working memory in infants. *Infancy*, 6, 145-154. doi: 10.1207/s15327078in0601_7.
- Reznick, J. S. (2009). *Working memory in infants and toddlers* (Vol. 2nd edition). Hove, East Sussex ; New York: Psychology Press.
- Riggs, K. J., Simpson, A., & Pott, T. (2011). The development of visual short-term memory for multifeature items during middle childhood. *Journal of Experimental Child Psychology* 108; 802–809. doi: 10.1016/j.jecp.2010.11.006.
- Riva, D., Vago, C., Franceschetti, S., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., Granata, T., & Bulgheroni, S. (2007). Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*, 10(2), 278-285. doi: S1525-5050(06)00475-6 [pii]10.1016/j.yebeh.2006.12.003.
- Robitaille, N., Grimault, S., & Jolicoeur, P. (2009). Bilateral parietal and contralateral responses during maintenance of unilaterally encoded objects in visual short-term memory: evidence from magnetoencephalography. *Psychophysiology*, 46(5), 1090-1099. doi: PSYP837 [pii] 10.1111/j.1469-8986.2009.00837.x.
- Robitaille, N., Marois, R., Todd, J., Grimault, S., Cheyne, D., & Jolicoeur, P. (2010). Distinguishing between lateralized and nonlateralized brain activity associated with visual short-term memory: fMRI, MEG, and EEG evidence from the same observers. *Neuroimage*, 53(4), 1334-1345. doi: S1053-8119(10)01000-1 [pii]10.1016/j.neuroimage.2010.07.027.

- Roth, J. K., Serences, J. T., & Courtney, S. M. (2006). Neural system for controlling the contents of object working memory in humans. *Cereb Cortex*, 16(11), 1595-1603. doi: bhj096 [pii] 10.1093/cercor/bhj096.
- Rowe, J. B., Toni, I., Josephs, O., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (2000). The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science*, 288(5471), 1656-1660. doi: 8552 [pii].
- Rypma, B., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1999). Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage*, 9(2), 216-226. doi: S1053-8119(98)90404-9 [pii]10.1006/nimg.1998.0404.
- Sakai, K., & Passingham, R. E. (2003). Prefrontal interactions reflect future task operations. *Nat Neurosci*, 6(1), 75-81. doi: 10.1038/nn987nn987 [pii].
- Sanchez-Carpintero, R., & Neville, B. G. (2003). Attentional ability in children with epilepsy. *Epilepsia*, 44(10), 1340-1349. doi: 16403 [pii].
- Sarco, D. P., Boyer, K., Lundy-Krigbaum, S. M., Takeoka, M., Jensen, F., Gregas, M., & Waber, D. P. (2011). Benign rolandic epileptiform discharges are associated with mood and behavior problems. *Epilepsy Behav*, 22(2), 298-303. doi: S1525-5050(11)00368-4 [pii] 10.1016/j.yebeh.2011.06.023.
- Senderekka, M., Grabowska, A., Szewczyk, J., Gerc, K., & Chmylak, R. (2012). Response inhibition of children with ADHD in the stop-signal task: an event-related potential study. *Int J Psychophysiol*. 85(1):93-105. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.05.007. Epub 2011 Jun 12.
- Shields, W. D., & Snead, O. C., 3rd. (2009). Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 50 Suppl 8, 10-15. doi: EPI2229 [pii]10.1111/j.1528-1167.2009.02229.x.

- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283(5408), 1657-1661.
- Stores, G. (2001). Sleep patterns in the epilepsies. In W. L. Stores G, editors (Ed.), *Sleep disturbance in children and adolescents with disorders of development: its significance and management*. London: Mac Keith Press.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Jernigan, T. L., & Toga, A. W. (1999). In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci*, 2(10), 859-861. doi: 10.1038/13154.
- Tedrus, G. M., Fonseca, L. C., Tonelotto, J. M., Costa, R. M., & Chiodi, M. G. (2006). Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes: quantitative EEG and the Wechsler intelligence scale for children (WISC-III). *Clin EEG Neurosci*, 37(3), 193-197.
- Tedrus, G. M., Fonseca, L. C., Castilho, D. P., Pacheco, E. M., Campregher, A. A., & Bittar, M. C. (2010). Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes: evolutive clinical, cognitive and EEG aspects. *Arq Neuropsiquiatr*, 68(4), 550-555. doi: S0004-282X2010000400014 [pii].
- Tellez-Zenteno, J. F., Pondal-Sordo, M., Matijevic, S., & Wiebe, S. (2004). National and regional prevalence of self-reported epilepsy in Canada. *Epilepsia*, 45(12), 1623-1629. doi: EPI24904 [pii]10.1111/j.0013-9580.2004.24904.x.
- Thomas, K. M., King, S. W., Franzen, P. L., Welsh, T. F., Berkowitz, A. L., Noll, D. C., . . . & Casey, B. J. (1999). A developmental functional MRI study of spatial working memory. *Neuroimage*, 10(3 Pt 1), 327-338. doi: 10.1006/nimg.1999.0466S1053-8119(99)90466-4 [pii].

- Thomason, M. E., Race, E., Burrows, B., Whitfield-Gabrieli, S., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (2009). Development of spatial and verbal working memory capacity in the human brain. *J Cogn Neurosci*, 21(2), 316-332. doi: 10.1162/jocn.2008.21028.
- Todd, J. J., & Marois, R. (2004). Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, 428(6984), 751-754. doi: 10.1038/nature02466 [pii].
- Todd, J. J., & Marois, R. (2005). Posterior parietal cortex activity predicts individual differences in visual short-term memory capacity. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 5(2), 144-155.
- Todd, J. J., Han, S. W., Harrison, S., & Marois, R. (2011). The neural correlates of visual working memory encoding: a time-resolved fMRI study. *Neuropsychologia*, 49(6), 1527-1536. doi: S0028-3932(11)00057-1 [pii]10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.040.
- Vadlamudi, L., Harvey, A. S., Connellan, M. M., Milne, R. L., Hopper, J. L., Scheffer, I. E., & Berkovic, S. F. (2004). Is benign rolandic epilepsy genetically determined? *Ann Neurol*, 56(1), 129-132. doi: 10.1002/ana.20153.
- Vadlamudi, L., Kjeldsen, M. J., Corey, L. A., Solaas, M. H., Friis, M. L., Pellock, J. M., . . . & Berkovic, S. F. (2006). Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multicenter twin collaboration. *Epilepsia*, 47(3), 550-555. doi: EPI466 [pii]10.1111/j.1528-1167.2006.00466.x.
- Vannest, J., Tenney, J. R., Gelineau-Morel, R., Maloney, T., & Glauser, T. A. (2015). Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.*, 45:85-91. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.01.041. Epub 2015 Mar 13.
- Veltman, D. J., Rombouts, S. A., & Dolan, R. J. (2003). Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage*, 18(2), 247-256. doi: S1053811902000496 [pii].

Vogel, E. K., & Machizawa, M. G. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*, 428(6984), 748-751. doi: 10.1038/nature02447 [pii].

Vogel, E. K., McCollough, A. W., & Machizawa, M. G. (2005). Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature*; 438:500–503. doi:10.1038/nature04171.

Volkl-Kernstock, S., Willinger, U., & Feucht, M. (2006). Spacial perception and spatial memory in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Epilepsy Res*, 72(1), 39-48. doi: S0920-1211(06)00260-9 [pii]10.1016/j.epilepsyres.2006.07.004.

Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(4), 255-274.

Wagner, A. D., Maril, A., Bjork, R. A., & Schacter, D. L. (2001). Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral Prefrontal cortex. *Neuroimage*, 14(6), 1337-1347. doi: 10.1006/nimg.2001.0936S1053-8119(01)90936-X [pii].

Weglage, J., Demsky, A., Pietsch, M., & Kurlemann, G. (1997). Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrot temporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol*, 39(10), 646-651.

Wolff, M., Weiskopf, N., Serra, E., Preissl, H., Birbaumer, N., & Kraegeloh-Mann, I. (2005). Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia*, 46(10), 1661-1667. doi: EPI255 [pii]10.1111/j.1528-1167.2005.00255.x.

Yung, A. W., Park, Y. D., Cohen, M. J., & Garrison, T. N. (2000). Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatr Neurol*, 23(5), 391-395. doi: S0887-8994(00)00220-4 [pii].