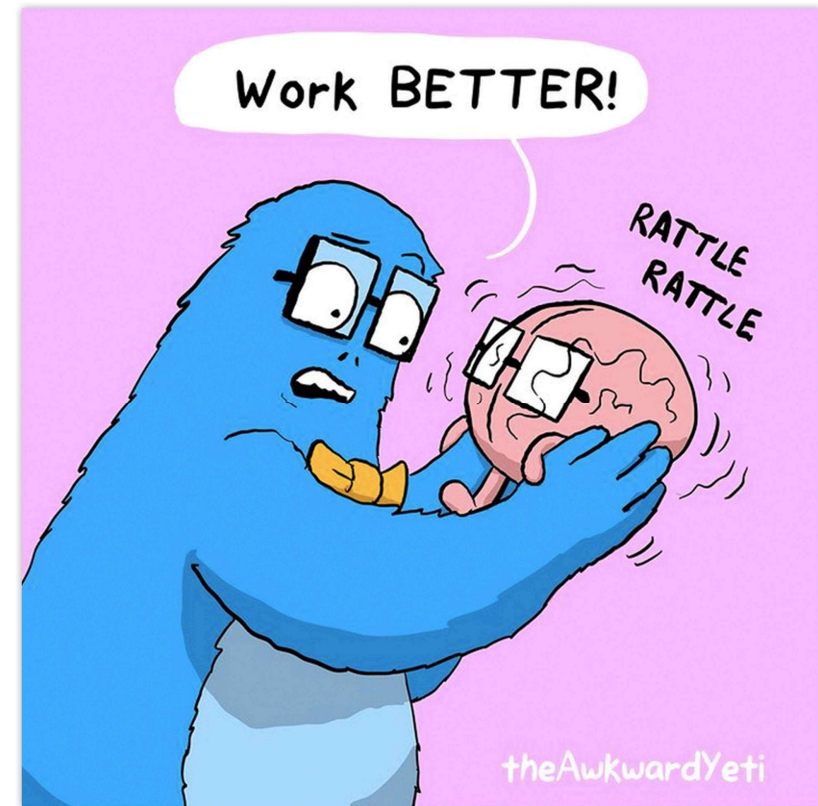


Epilepsie et cognition

Facteurs influençant la cognition dans les DEE

Lucas Gauer

Service de neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Laboratoire ICube (Strasbourg), CRMBM (Marseille)



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg



Définir la déficience intellectuelle ou un déficit cognitif ?

« **Efficence** » **intellectuelle** : faculté d'apprendre, de comprendre ou de s'adapter à des situations nouvelles de manière efficace.

Déficience intellectuelle : être inefficace dans ces processus. (*élucubration personnelle plus qu'étymologie vraie...*)

Efficence intellectuelle sous-tend une cognition efficace :

Cognition : capacité de **retenir**, **traiter** et **agir** sur l'information.

- **Nécessite des fonctions** : mémoire (épisode, sémantique, de travail), fonctions exécutives (inhibition, flexibilité, planification), attentionnelles, un langage, de l'attention, des capacités visuo-spatiales, une cognition sociale...
- **La cognition dépend de** : **état physique** et **mental** du sujet (notamment éveil, émotions, douleur...).

Un déficit cognitif isolé peut ne pas être responsable d'une déficience intellectuelle.

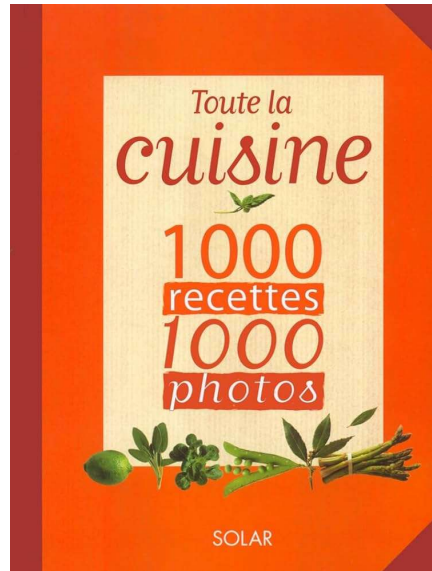
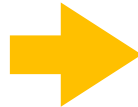
Une déficience intellectuelle n'est pas une absence d'intelligence.

Déficit et handicap ne sont pas synonymes



Réserve cérébrale

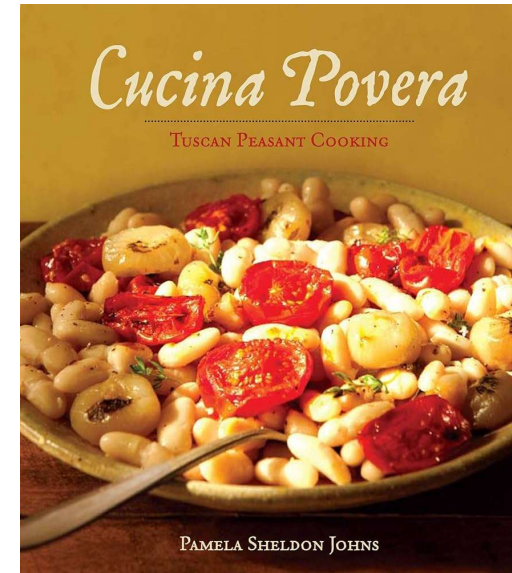
*Volume de substance grise
Intégrité de la substance blanche
Intégrité des synapses*



Réserve cognitive

*Flexibilité et efficacité du réseau
Capacités de recrutement de
voies alternatives*

**= capacité de compenser une lésion
pour obtenir une performance similaire**

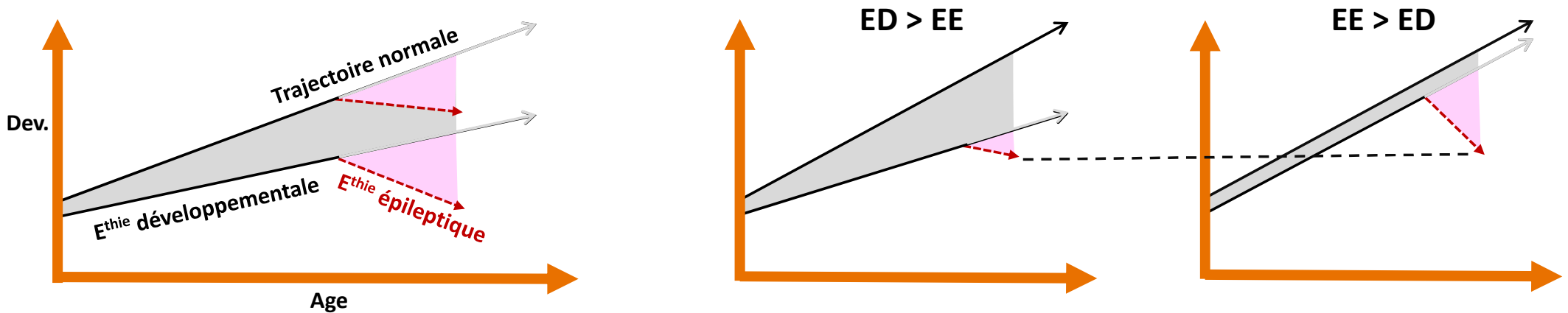
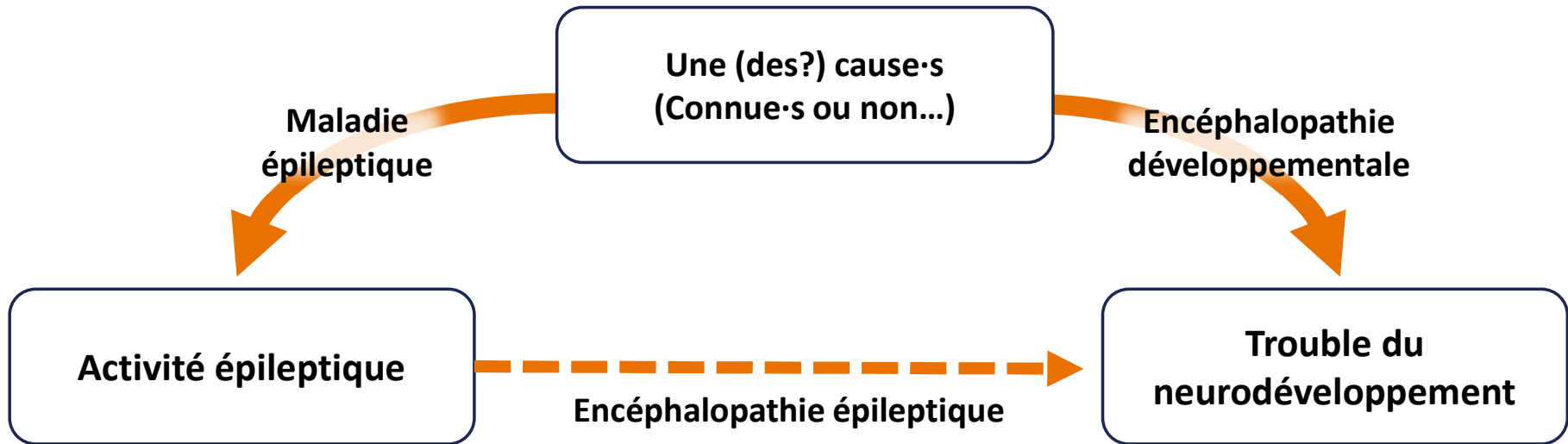


Réserve fonctionnelle

*Maintien des activités quotidiennes
Compensation des déficits*

**= Ecart entre performance mesurée
et
capacités fonctionnelles réelles**

Les encéphalopathies épileptiques et/ou développementales (DEE)



Science ou hobby de collectionneurs ?

DEE = 0.8-1 enfant sur 1000

Causes connues de DEE : >300

Env. 12M d'enfants en France ≈ 9-10 000 concernés

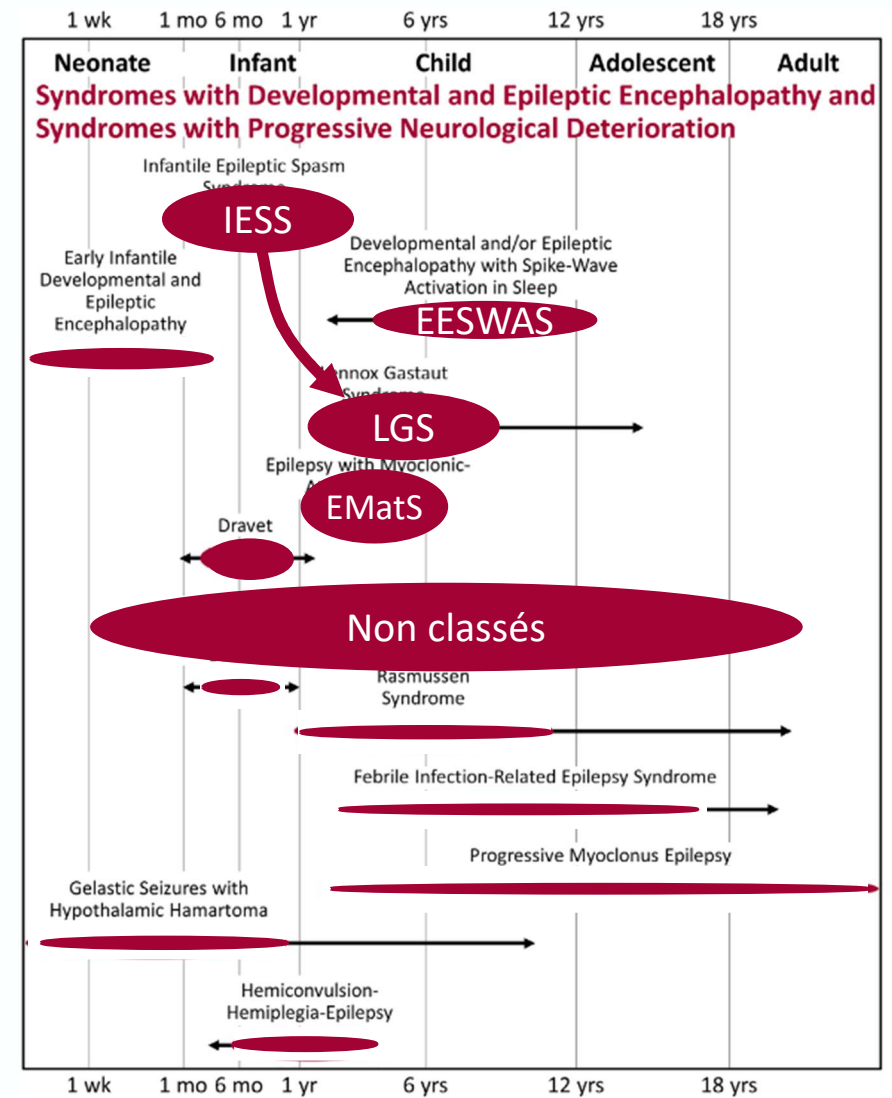
(En moyenne <30 patients / étiologie...)

Syndromes associés à une DEE = 19 reconnus

Lennox-Gastaut ≈ 1000 en France

EMAtS ≈ env. 600 en France

Et 1/3 des patients avec DEE inclassables.



Science ou hobby de collectionneurs ?

DEE = 0.8-1 enfant sur 1000

Causes connues de DEE : >300

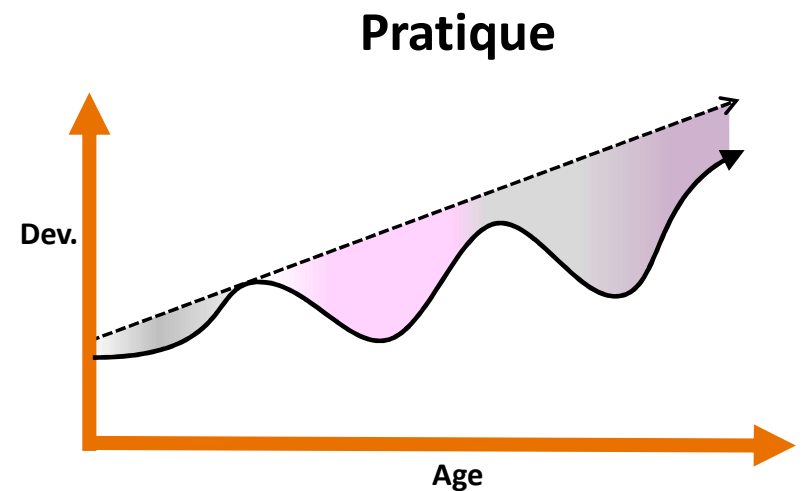
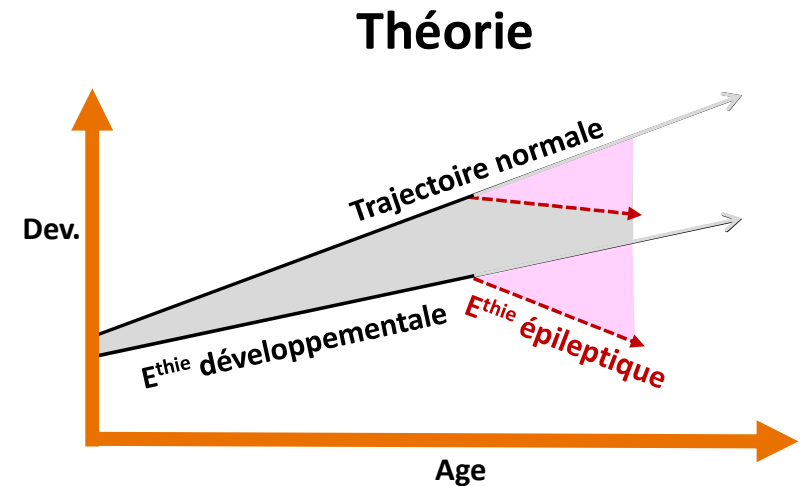
Env. 12M d'enfants en France ≈ 9-10 000 concernés
(En moyenne <30 patients / étiologie...)

Syndromes associés à une DEE = 19 reconnus

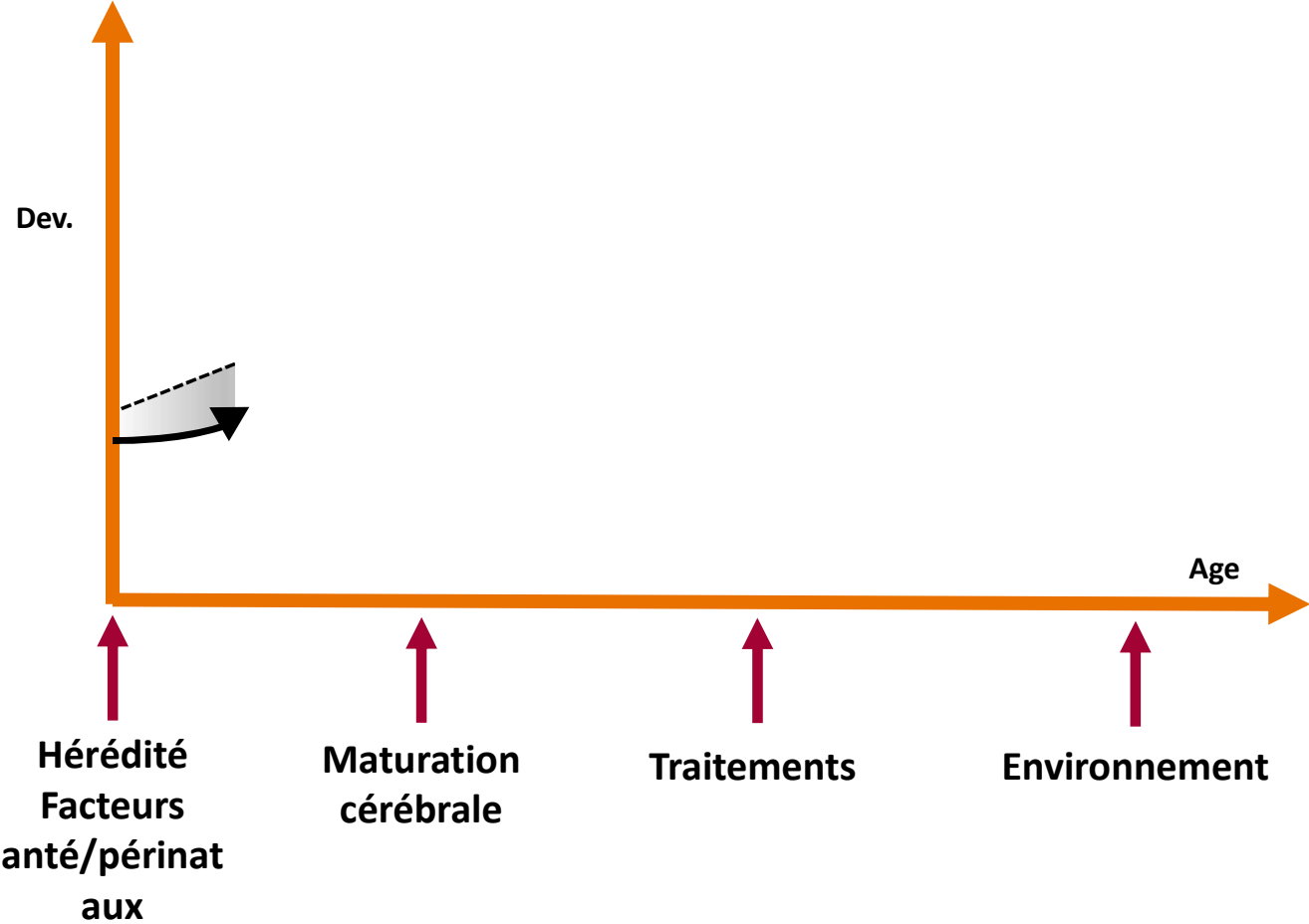
Lennox-Gastaut ≈ 1000 en France

EMAtS ≈ env. 600 en France

Et 1/3 des patients avec DEE inclassables.



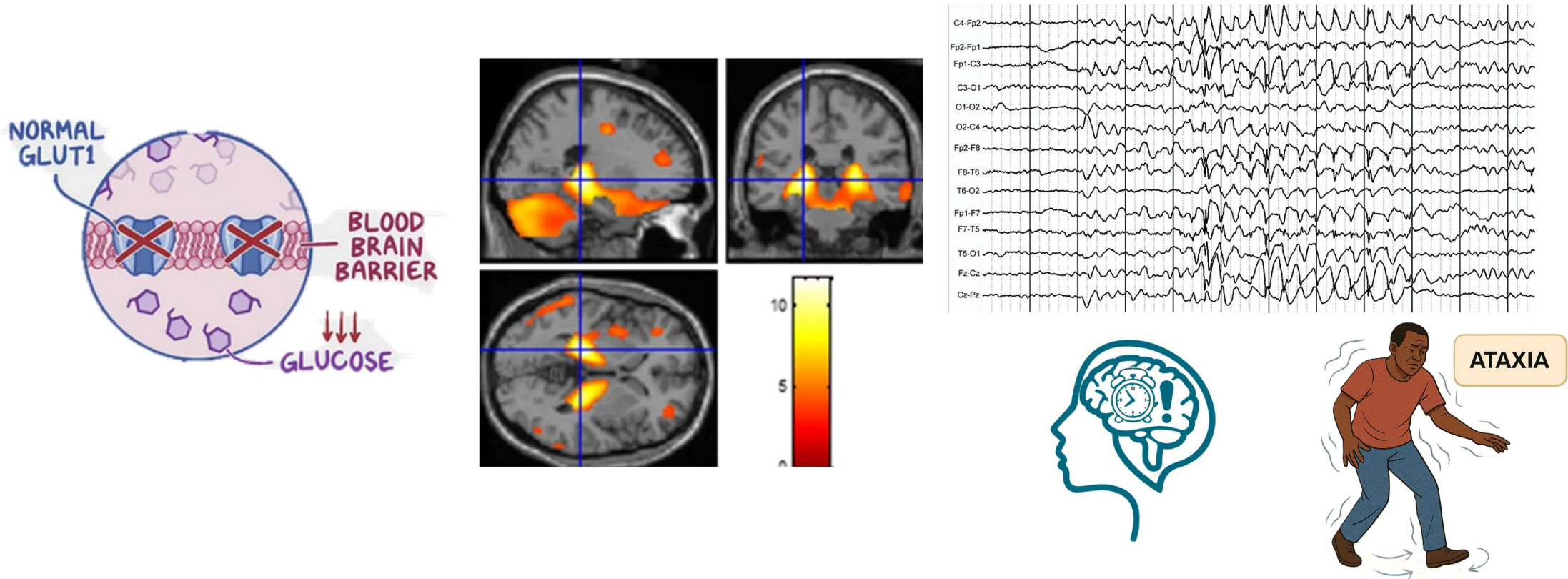
Les encéphalopathies épileptiques et/ou développementales (DEE)



D'où viennent les déficits cognitifs dans une DEE ?

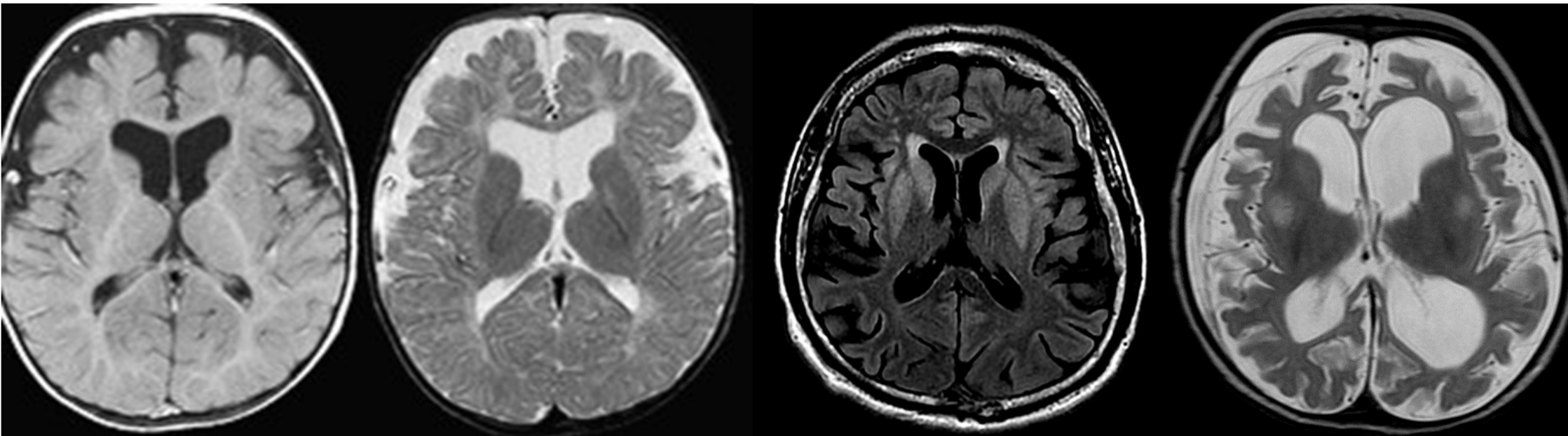
L'atteinte fonctionnelle associée à l'étiologie

Autant de mécanismes que d'étiologies connues...



Akman et al. **Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic network in glucose transporter 1 deficiency.** Epilepsy Research, 2015.

L'atteinte structurelle associée à l'étiologie

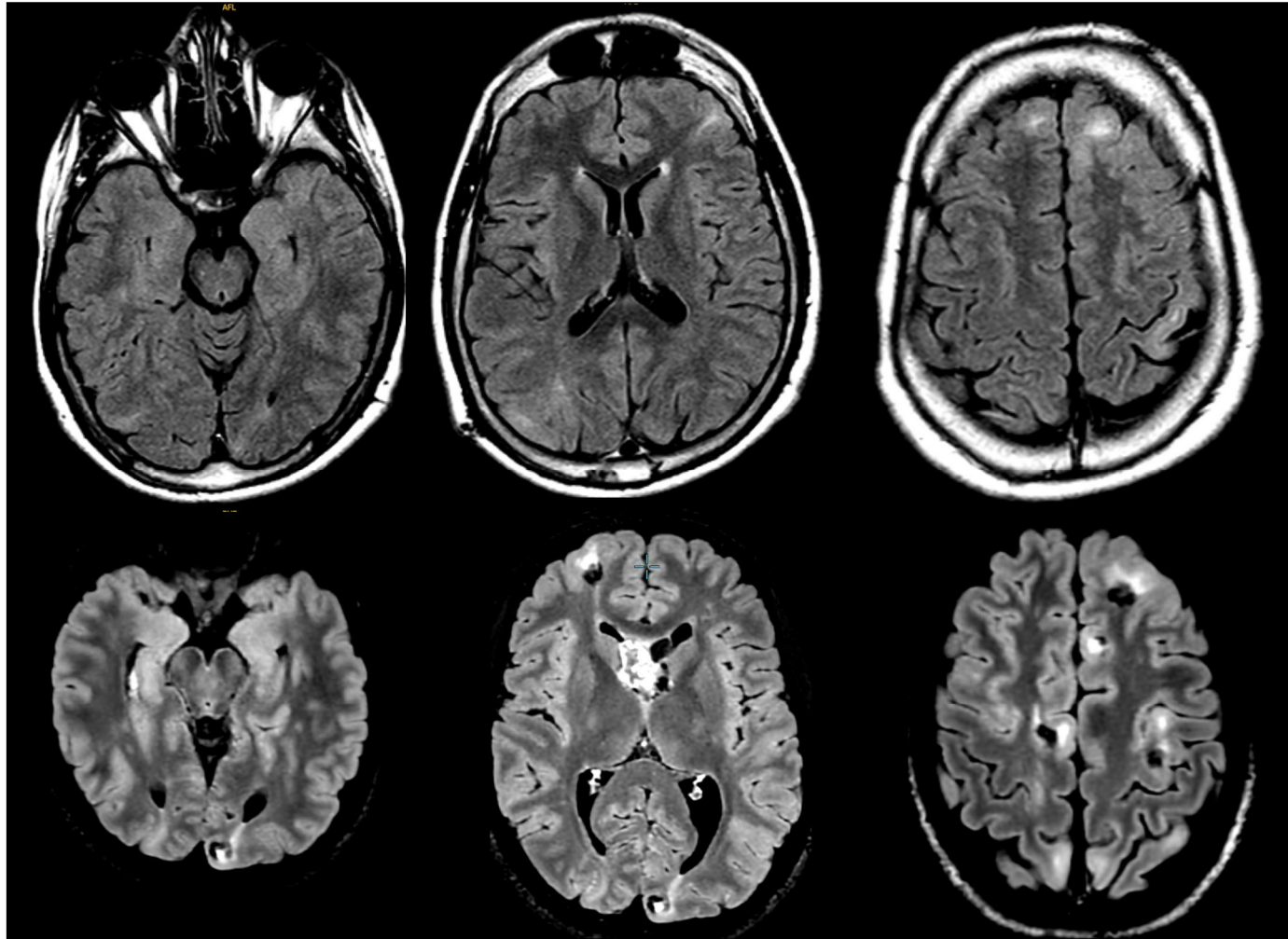


UBE3A

GRIN2B

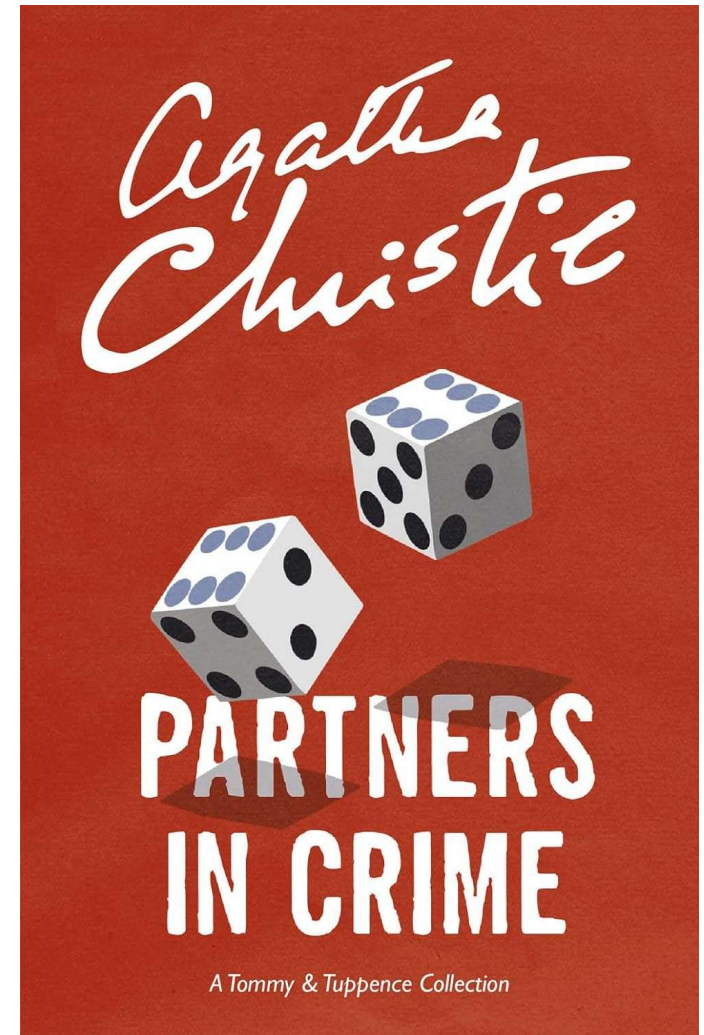
FARS2

La mutation n'explique pas tout



En dehors de l'étiologie, qui d'autre contribue à la variance ?

Les encéphalopathies épileptiques



Effet des crises

Atteinte cognitive dans les EGI

TABLE 4. Comparison of mean (SD) IQ scores of children in the epilepsy group (whose siblings were available for study) with those of their siblings

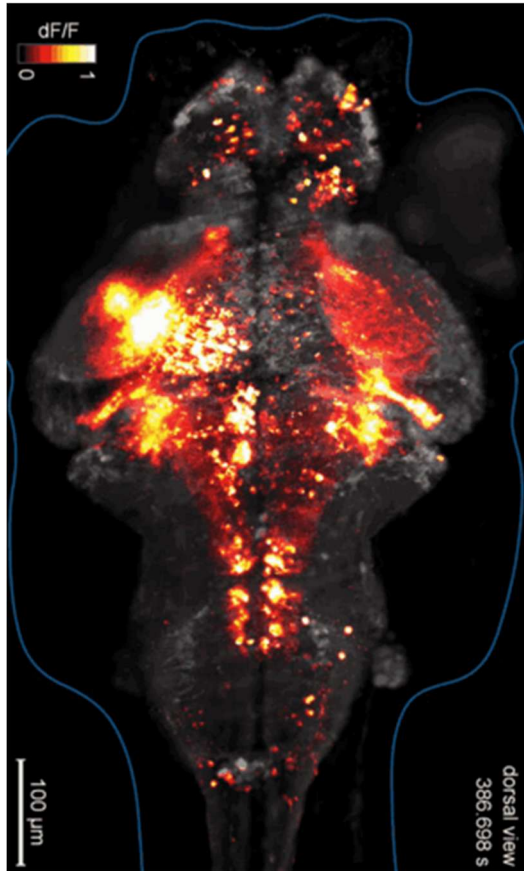
IQ and subtests	Epilepsy, n = 25, mean (SD)	Siblings, n = 25, mean (SD)	t-Value
Full Scale IQ	86.6 (12.0)	93.2 (11.1)	2.16 ^a
Verbal IQ	87.6 (12.3)	93.2 (12.5)	1.62
Performance IQ	85.4 (12.81)	93.3 (11.3)	2.32 ^a
Subtest			
Information	84.8 (13.2)	90.4 (15.8)	1.37
Comprehension	97.4 (22.6)	102.2 (20.6)	0.77
Arithmetic	85.1 (14.3)	92.5 (10.7)	2.07 ^a
Similarities	91.9 (18.7)	95.3 (19.4)	0.63
Digit Span	85.6 (12.9)	95.3 (19.4)	3.01 ^b
Vocabulary	80.6 (13.2)	83.7 (14.1)	0.79
Picture Completion	91.4 (17.8)	94.9 (12.8)	0.80
Block Design	86.1 (20.4)	96.4 (21.1)	1.76
Object Assembly	76.8 (16.0)	88.2 (14.8)	2.68 ^b
Mazes	93.4 (15.1)	98.8 (17.6)	1.16
Coding	79.3 (16.7)	88.2 (11.2)	2.22 ^a

TABLE 5. Correlation coefficients (r) of IQ scores with demographic and epilepsy rated variables in 50 children with idiopathic generalized epilepsy

Variables	Full scale IQ	Verbal IQ	Performance IQ
Demographic			
SES	0.334 ^a	0.373 ^a	0.278 ^a
Age of child	-0.003	-0.043	0.026
Sex	-0.17	-0.144	0.171
Epilepsy-related			
Age at onset	0.165	0.142	0.183
Duration of seizure disorder	-0.310 ^a	-0.30 ^a	-0.281 ^a
Total number of seizures	-0.234	-0.270	-0.145
Seizure-free interval	-0.061	-0.048	-0.059
Duration of drug therapy	-0.167	-0.160	-0.154
Status epilepticus	-0.345 ^a	-0.323 ^a	-0.316 ^a
Family history of epilepsy	0.167	0.209	0.126
Regularity of therapy	0.174	0.183	0.128
Type of antiepileptic drug	-0.018	0.008	-0.066

Singhi et al. Determinants of IQ Profile in Children Generalized Epilepsy. *Epilepsia*. 1992

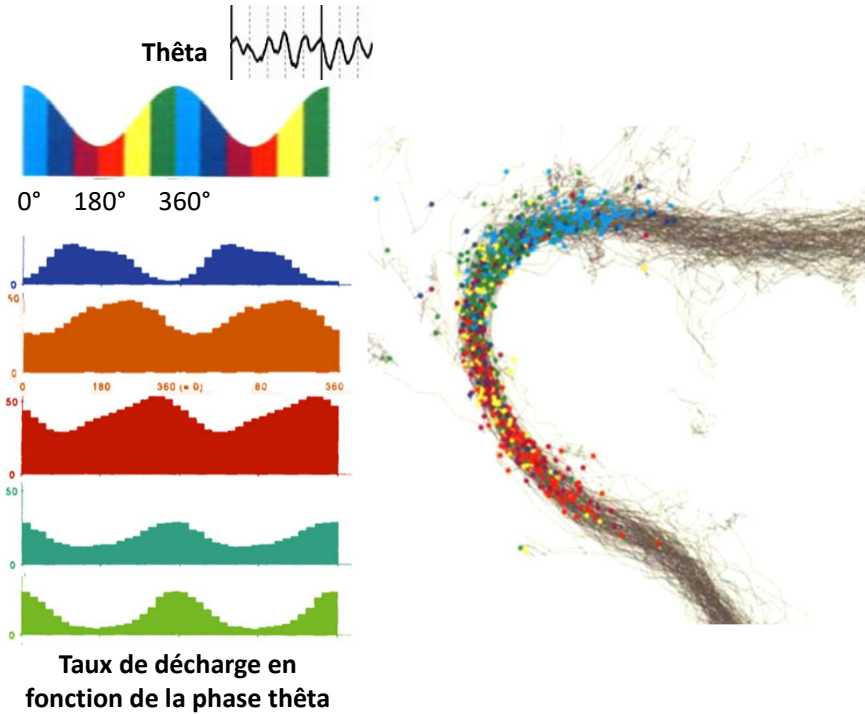
Epilepsie = une maladie des rythmes



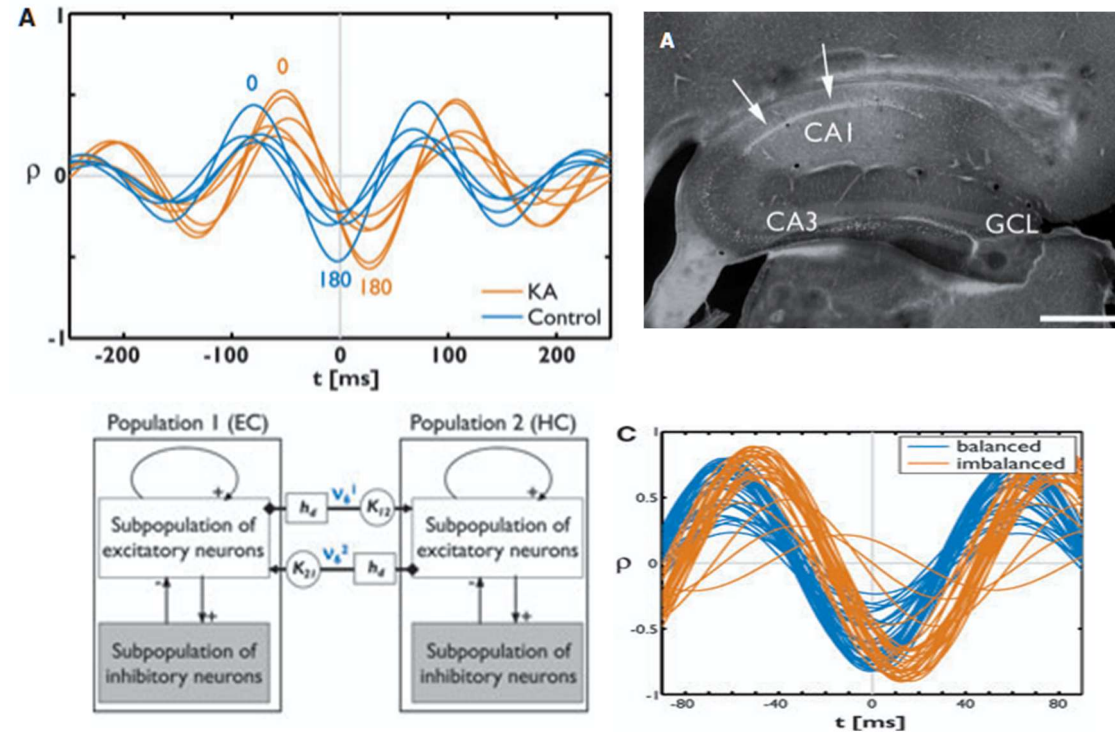
Ahrens et al. *Whole-brain functional imaging at cellular resolution using light-sheet microscopy*. 2013.

La cognition doit garder le tempo

Codage spatial par synchronisation temporelle



Désynchronisation induite par l'épilepsie



O'Keefe & Recce. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. Hippocampus, 1993

Kaggs et al. Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. Hippocampus, 1996

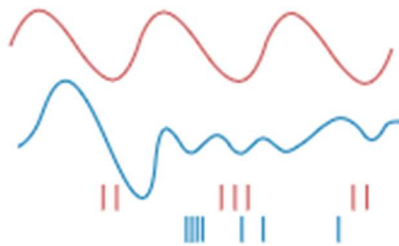
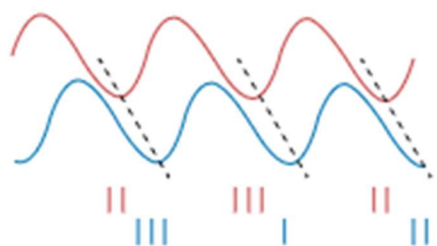
Froriep et al. Altered theta coupling between medial entorhinal cortex and dentate gyrus in temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2012

De la maladie du rythme à la maladie du réseau

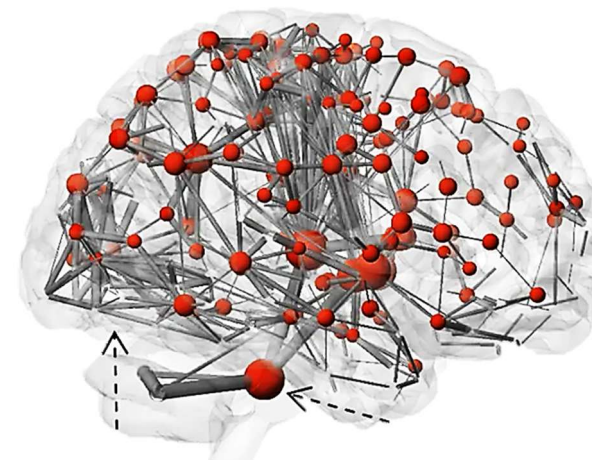
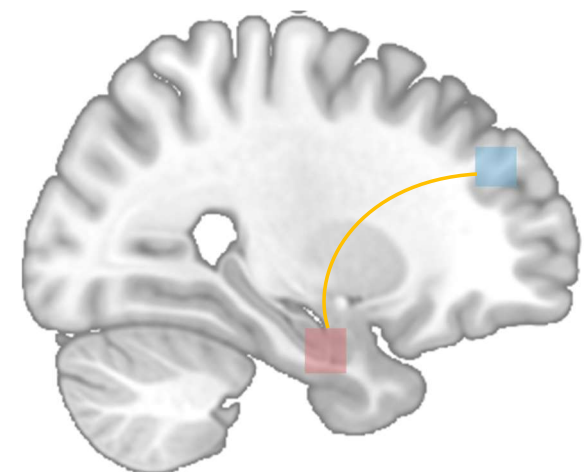
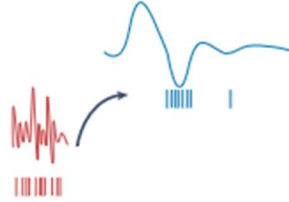
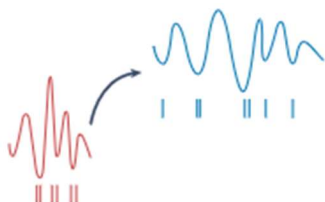
Physiologique

Pathologique

Décohérence
Découplages

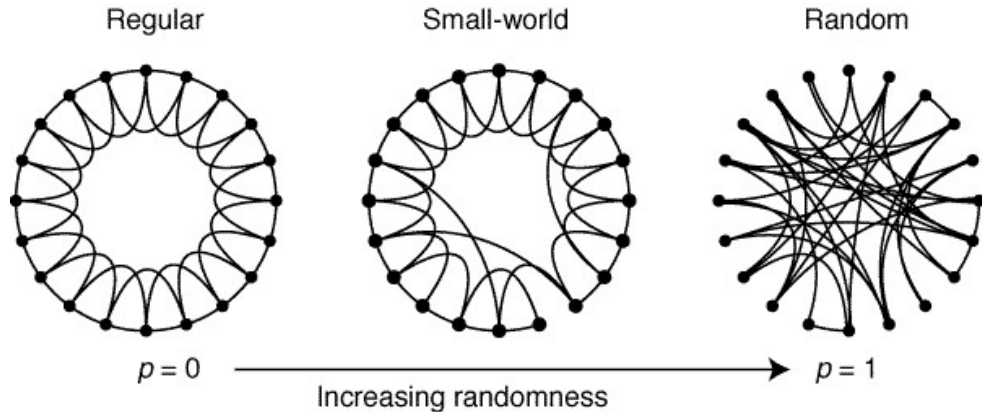


Couplages
anormaux

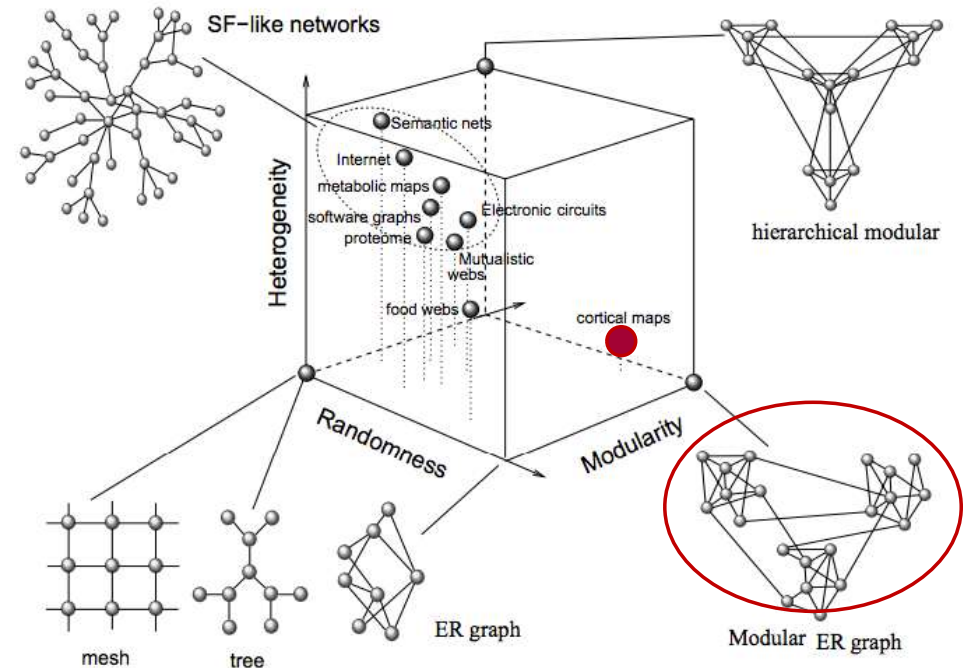
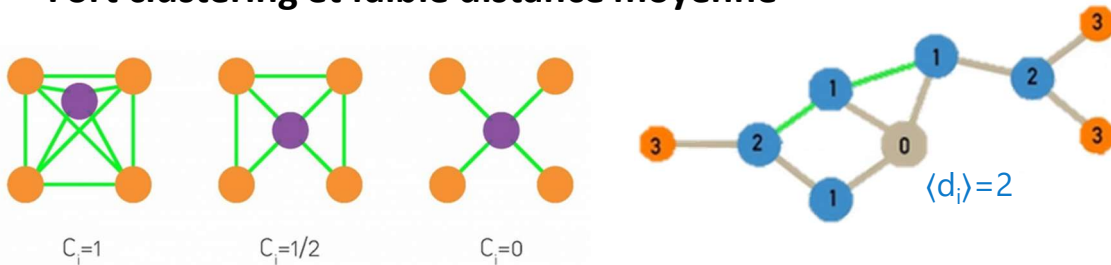


Etude quantitative d'un réseau = théorie des graphes

Organisation « Small World » du connectome



= Fort clustering et faible distance moyenne

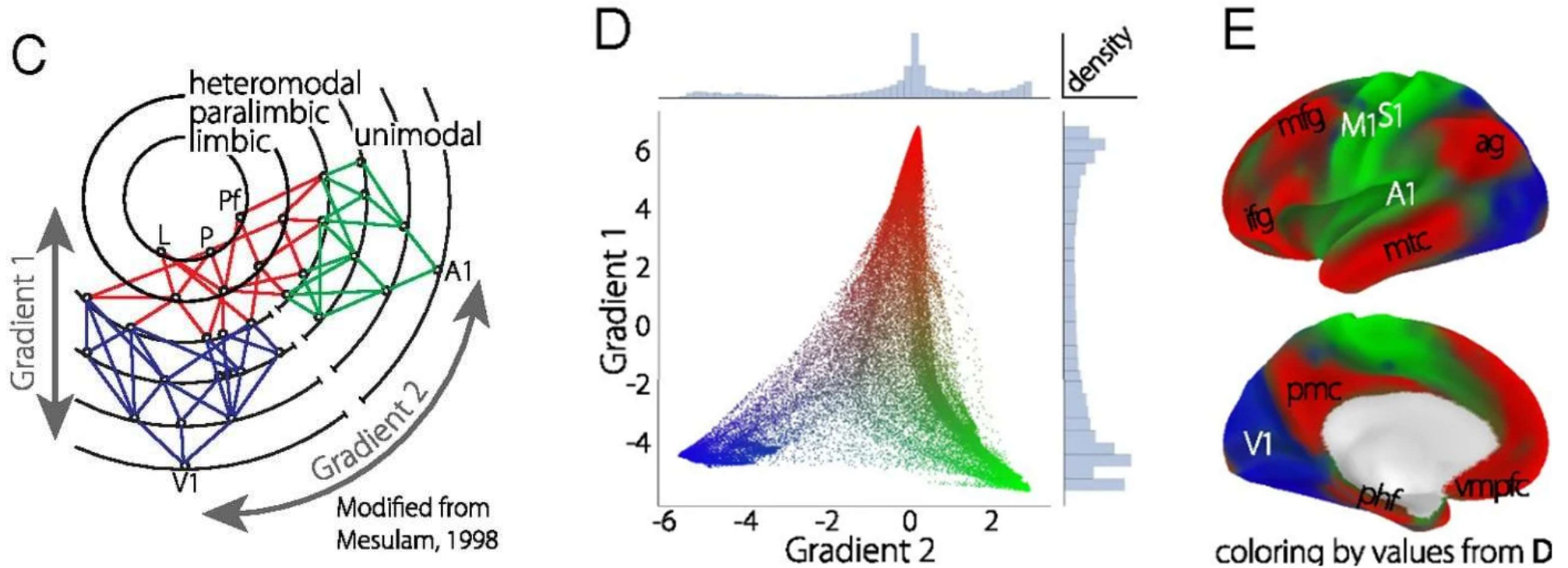


= Emergence de modules spécialisés, avec faible coût de mise en commun des résultats

Watts & Strogatz. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*. 1998

Les maths rejoignent la neuropsychologie traditionnelle

Les modules séparent les régions « unimodales » et « hétéromodales »

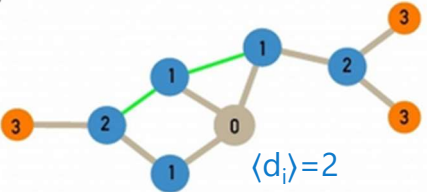
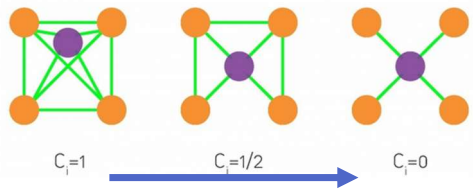
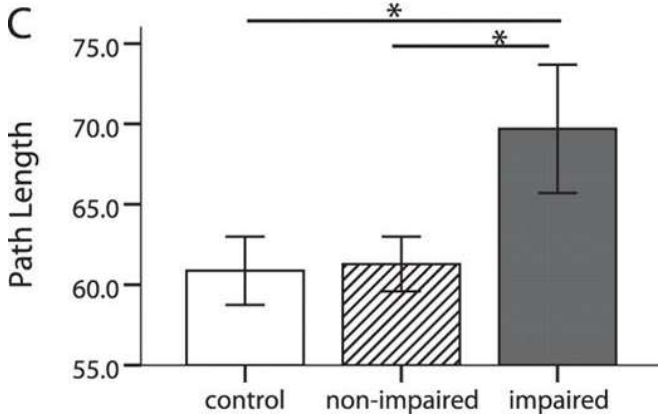
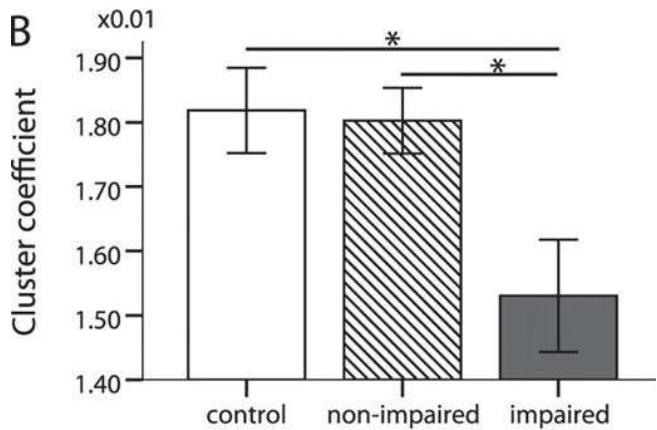
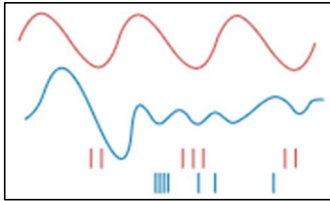


Ungerleider & Mishkin. **Two cortical visual systems**. In: Analysis of Visual Behavior. MIT Press; 1982:549-586.

Mesulam. **From sensation to cognition**. Brain. 1998

Margulies et al. **Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization**. PNAS. 2016

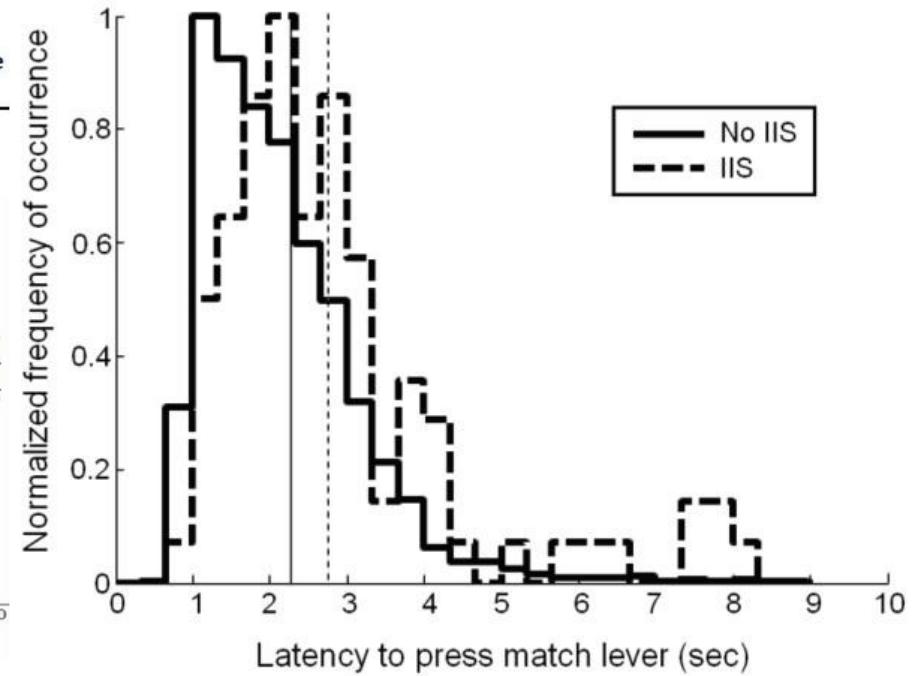
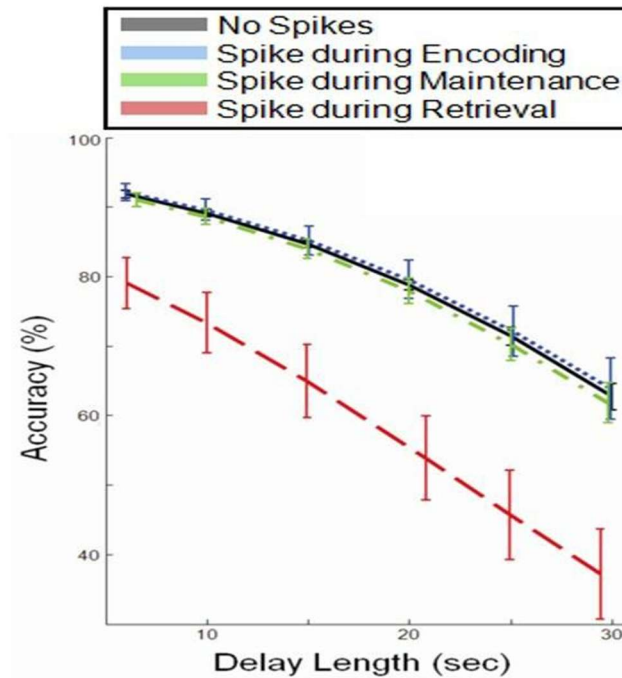
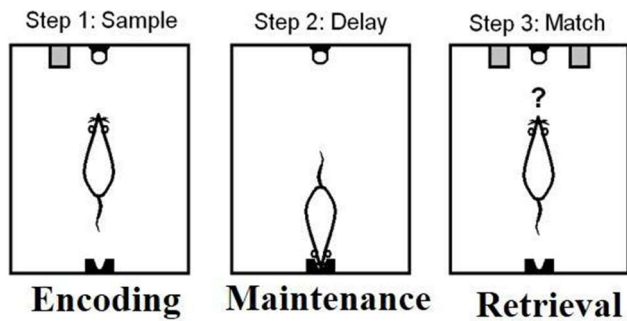
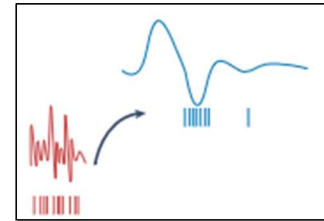
Désorganisation du réseau observé dans les épilepsies



Chez les patients épileptiques avec atteinte cognitive : **↓ du clustering** et **↑ de la distance moyenne**
 = Réseau moins « small world », « plus éparpillé »

Vlooswijk et al. **Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy.** *Neurology*. 2011
 Vaessen et al. **White Matter Network Abnormalities Are Associated with Cognitive Decline in Chronic Epilepsy.** *Cerebral Cortex*. 2012

Impact de l'intercritique sur la cognition



Kleen et al. **Hippocampal interictal spikes disrupt cognition in rats.** *Ann Neurol.* 2010

Impact de l'intercritique sur la cognition

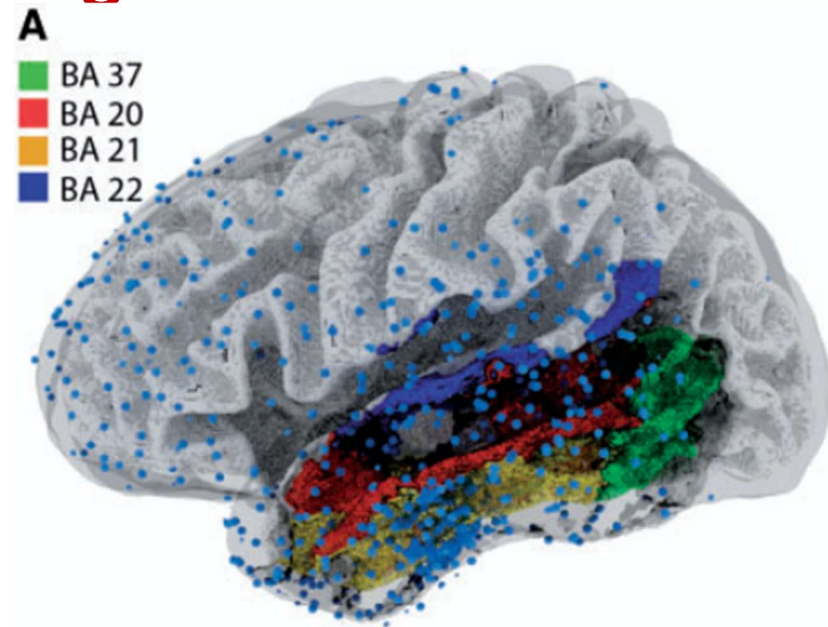
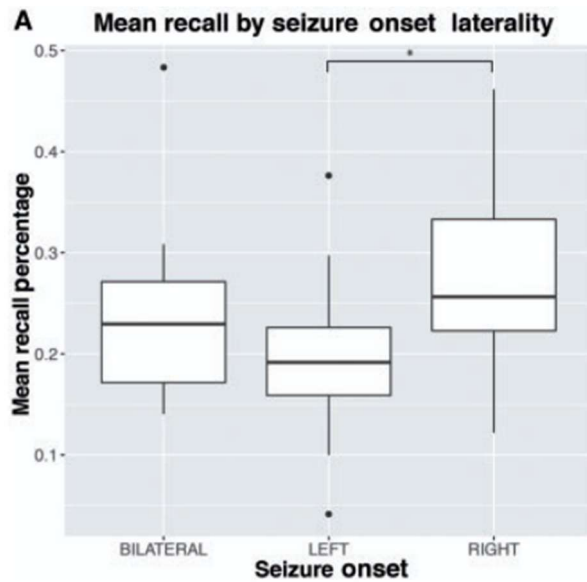
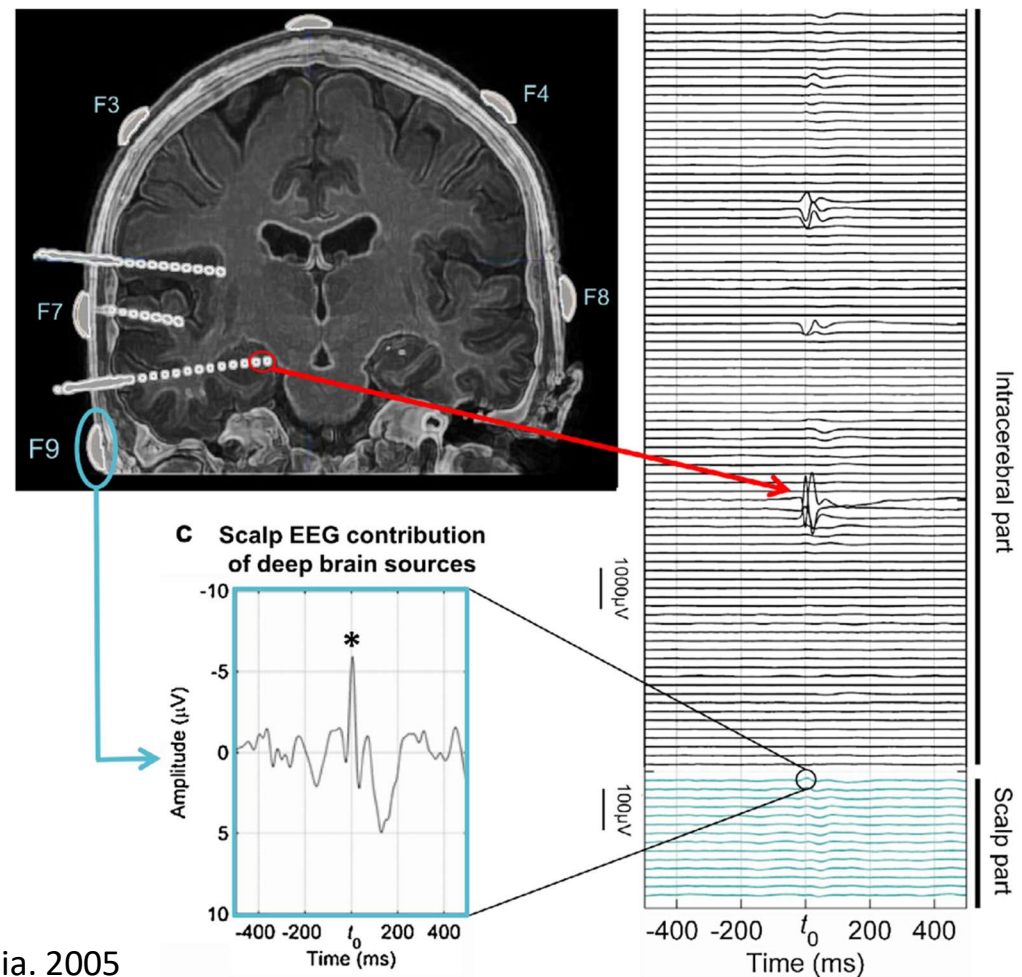
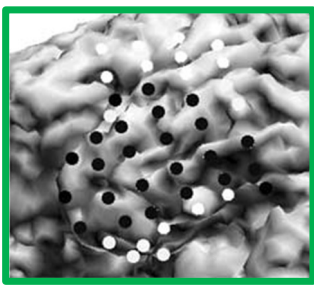
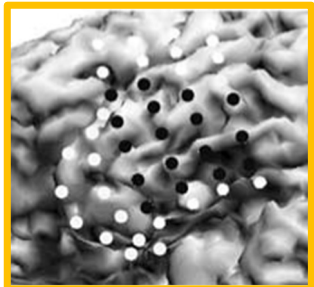
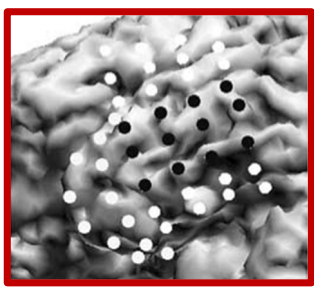
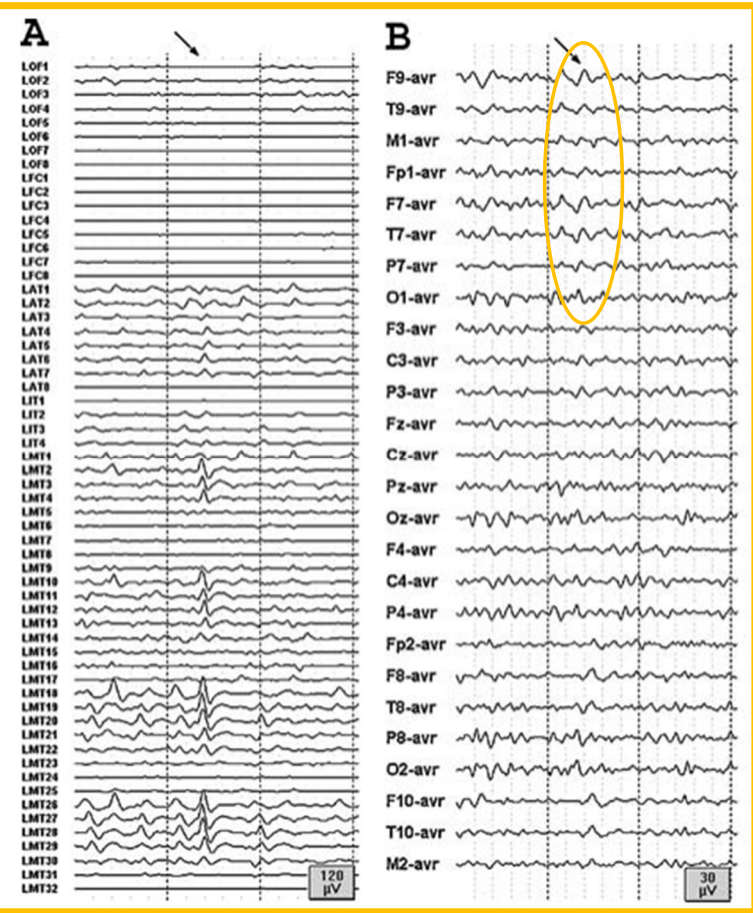


Table 3 Estimated odds ratios of effect of spikes relative to the seizure onset zone during retrieval

	OR (95% CI)	Z	P
Right lateralized SOZ (n = 26)			
Spikes within SOZ	0.995 (0.952–1.040)	–0.213	0.831
Spikes outside SOZ	0.847 (0.810–0.886)	–7.198	<0.001*
Left lateralized SOZ (n = 22)			
Spikes within SOZ	0.796 (0.738–0.860)	–5.829	<0.001*.#
Spikes outside SOZ	0.750 (0.705–0.798)	–9.178	<0.001*.#

Ung et al. *Interictal epileptiform activity outside the seizure onset zone impacts cognition*. *Brain*. 2017

« Pas d'intercritique » = « Pas de problème » ?



Tao et al. **Intracranial EEG Substrates of Scalp EEG Interictal Spikes**. *Epilepsia*. 2005
 Ramantani et al. **Correlation of invasive EEG and scalp EEG**. *Seizure*. 2016

Les exemples classiques...

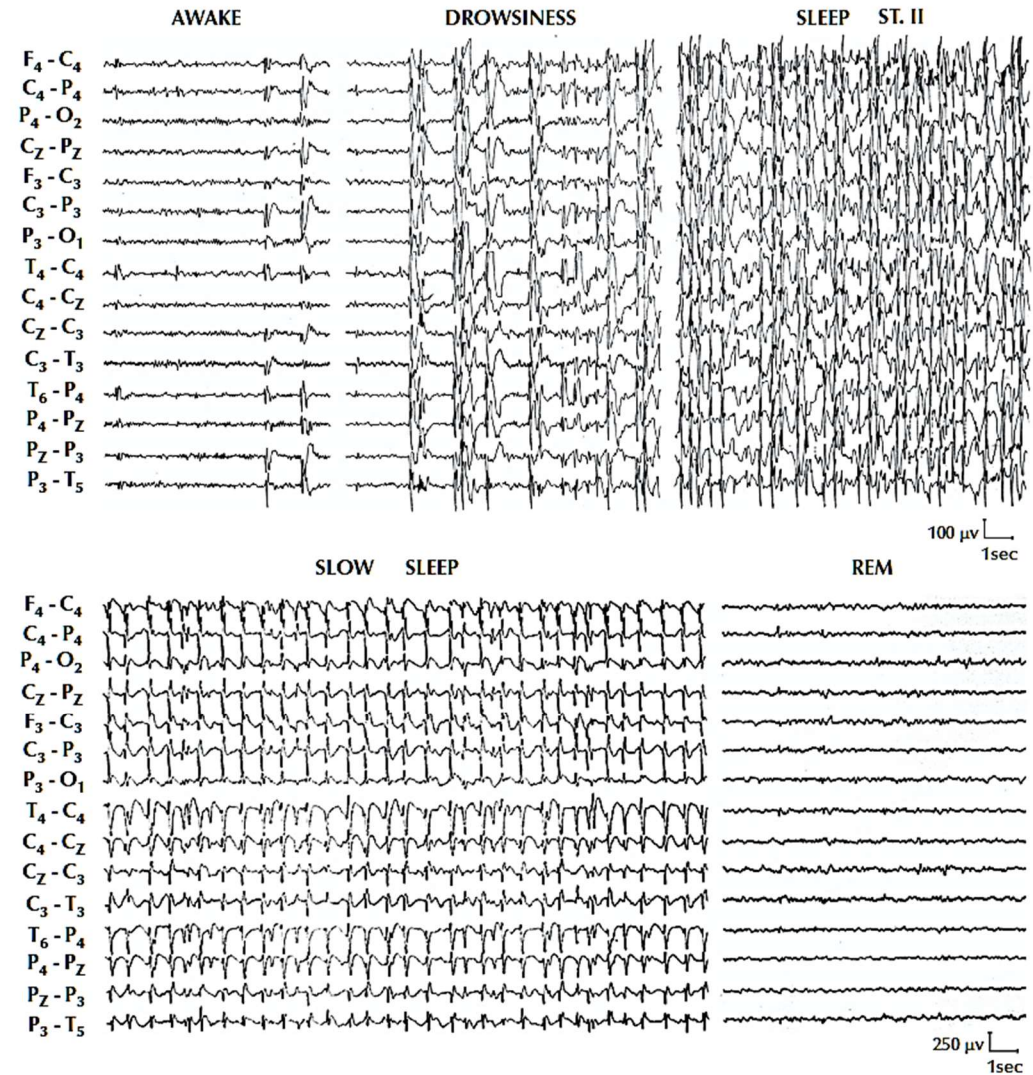
Le syndrome d'encéphalopathie épileptique avec activation des pointes-ondes au sommeil (ex-POCS)

Régression cognitive concomitante de l'activation.

Facteurs de mauvais pronostic cognitif :

- Longue durée d'évolution
- Age précoce de survenue du syndrome
- Déficience préexistante (DEE-SWAS vs. EE-SWAS)
- Lésion structurelle

Gardella et al. EEG features in Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep . Epileptic Disorders. 2019



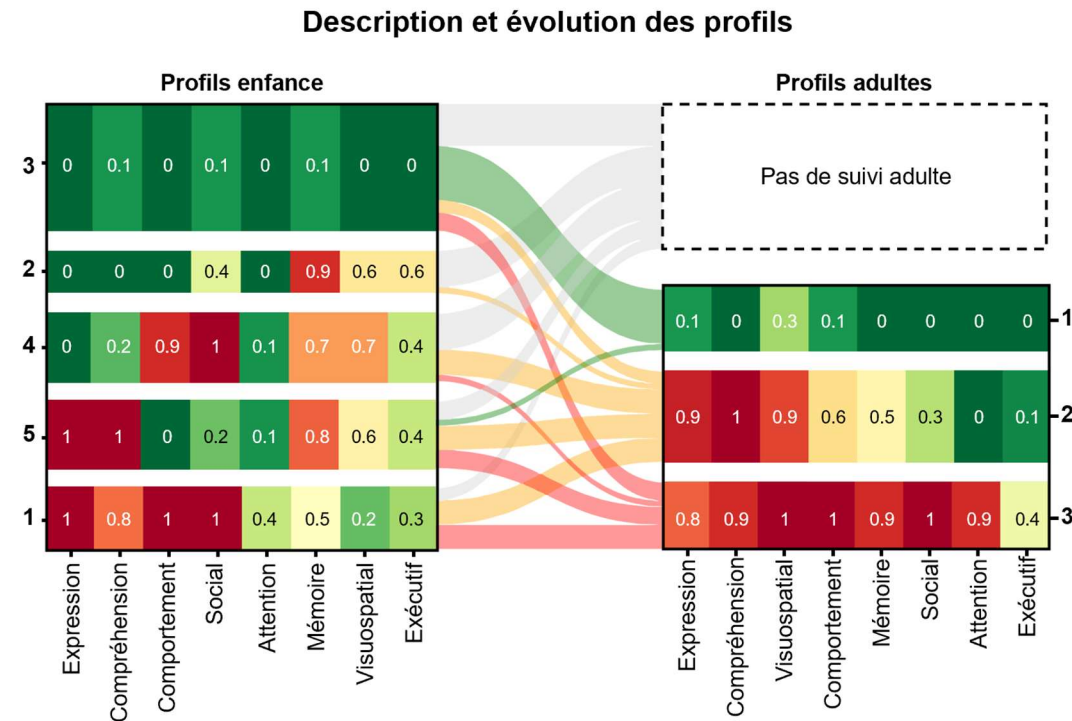
Encéphalopathie avec pointes-ondes activées au sommeil

Phase active de la maladie :

- Syndrome frontal ++ (impulsivité, agressivité, persévérations, manque d'initiative)

Evolution à long terme :

- Régression lente des anomalies
- Déficit attentionnel, fatigabilité, lenteur
- **Hétérogénéité des profils !**



Seegmüller et al. Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*, 2012

Ermacora E. L'encéphalopathie épileptique avec activation des pointes-ondes au sommeil : évolution à l'âge adulte et facteurs pronostiques. 2025 (Thèse d'exercice)

Les exemples classiques... et leurs limites !

Mais études rétrospectives, avec critères et étiologies diverses...

Traitements anti-crises = semblent enlever les pointes, mais effet sur la cognition reste discuté...

Essai contrôlé randomisé (*d'histoire difficile...*):
- Corticoïdes > Clobazam

Corticosteroids versus clobazam for treatment of children with epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep (RESCUE ESES): a multicentre randomised controlled trial

Marleen M L van Arnhem*, Bart van den Munckhof*, Alexis Arzimanoglou, Emilio Perucca, Liisa Metsähonkala, Guido Rubboli, Marianne Søndergaard Khinchi, Anne de Saint-Martin, Kerstin A Klotz, Julia Jacobs, J Helen Cross, Irene Garcia Morales, Wim M Otte, Heleen C van Teeseling, Frans S S Leijten, Kees P J Braun, Floor E Jansen, on behalf of the RESCUE ESES study group†

Critère primaire : +10.25 pts QI à 6 mois

- Corticothérapie : 5/22 (25%)
- Clobazam : 0/21

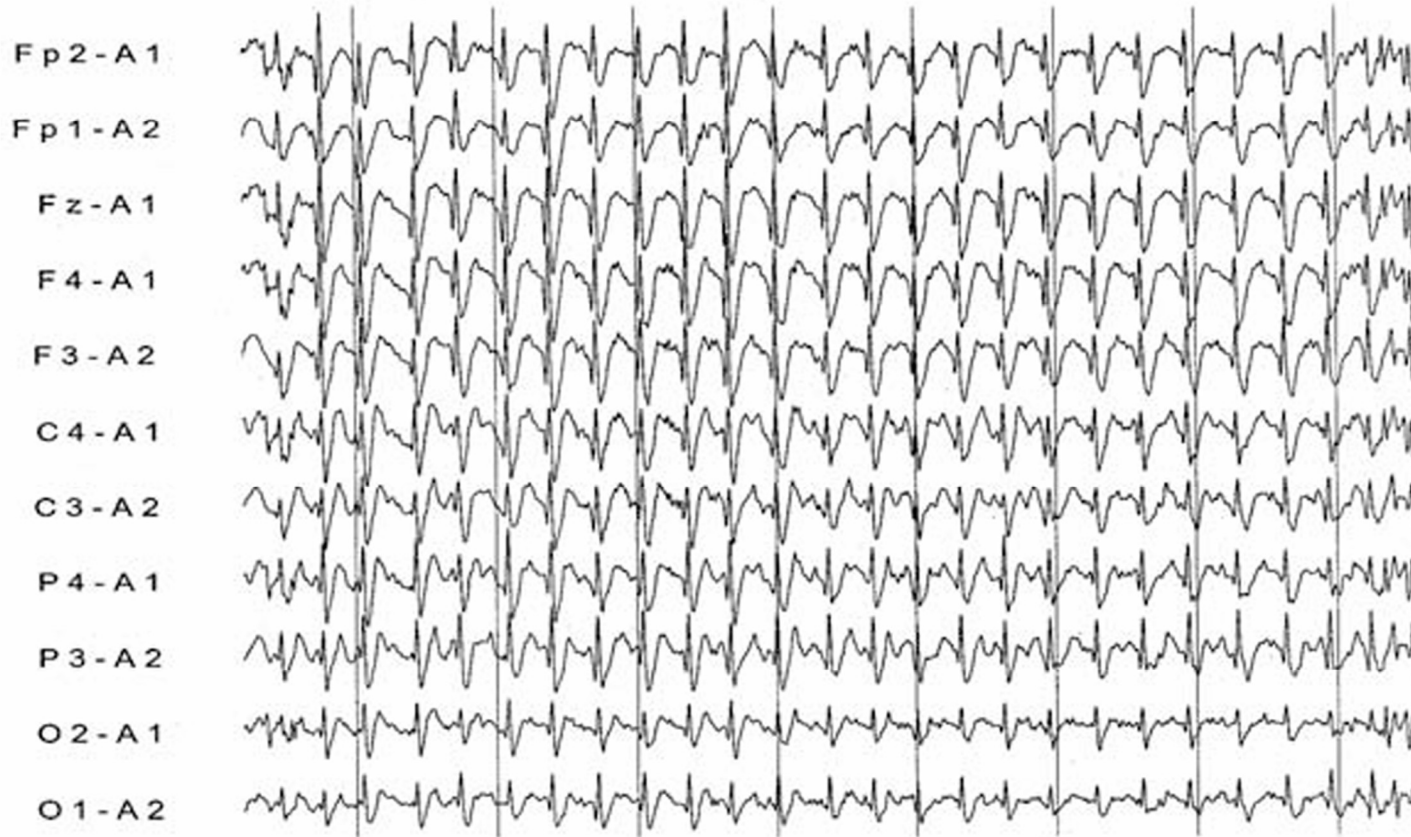
Secondaires : Réponse EEG

- Clobazam : 6/21 (29%)
- Corticothérapie : 9/22 (43%)

Van Arnhem et al. **Corticosteroids versus clobazam for treatment of children with epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep (RESCUE ESES): a multicentre randomised controlled trial.** Lancet Neurology. 2024

Pointes-ondes continues asymptomatiques

Absence status epilepticus in IGE with phantom absences

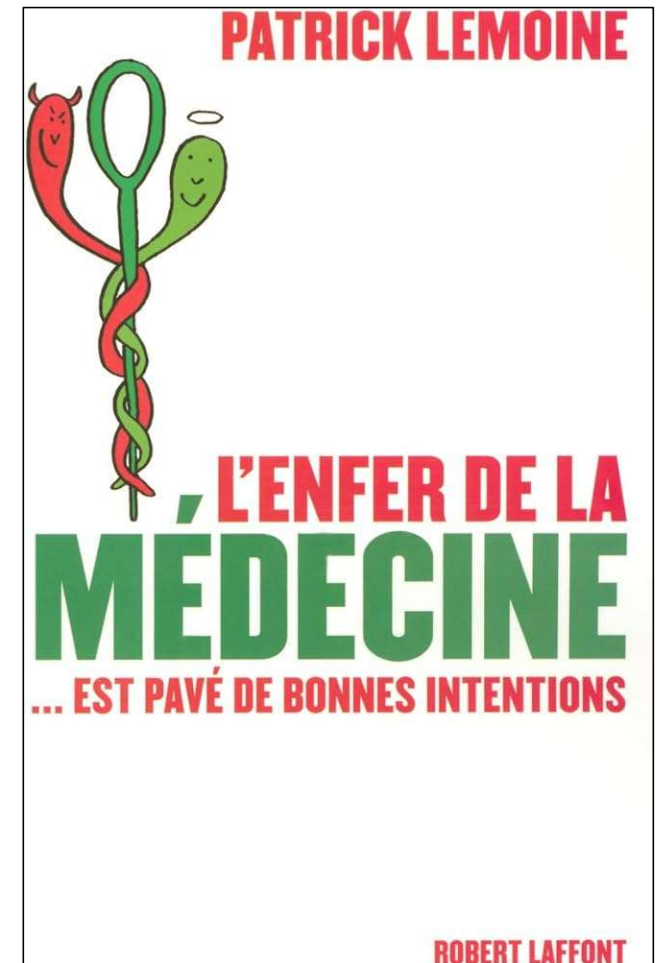


« Phantom absence status »

- Décharges généralisées et continues
- Env. 3 Hz
- Pointes-ondes ou polypointes-ondes lentes
- De 30 minutes à plusieurs jours en l'absence de traitement

Panayiotopoulos et al. **Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalised tonic-clonic seizures, and frequent absence status.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1997

**Est-ce seulement la faute du patient
s'il est malade ?**



Iatrogénie et troubles cognitifs

› [Neurology](#). 2020 Mar 10;94(10):e1051-e1061. doi: 10.1212/WNL.0000000000009061.
Epub 2020 Feb 3.

Antiepileptic drugs are not independently associated with cognitive dysfunction

Emma Foster ¹, Charles B Malpas ², Karena Ye ², Benjamin Johnstone ², Patrick W Carney ²,
Dennis Velakoulis ², Terence J O'Brien ², Patrick Kwan ²

› [Neurol Sci](#). 2024 Oct;45(10):5011-5021. doi: 10.1007/s10072-024-07606-5. Epub 2024 May 25.

The assessment of the impact of antiepileptic drugs on cognitive functions via N-200/P-300 potentials and neuropsychological measures

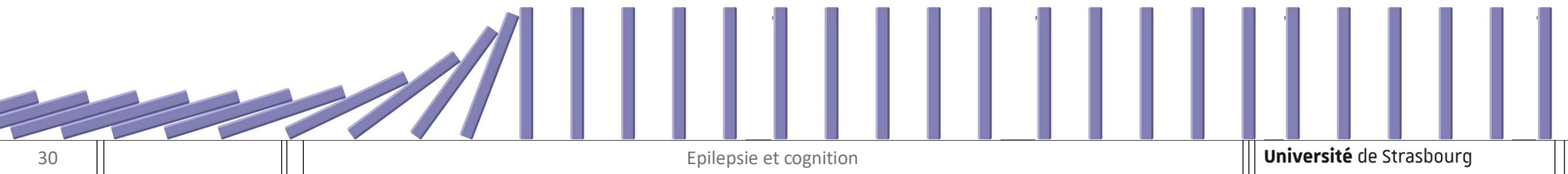
Javid Shafiyev ¹, Ömer Karadaş ²

Iatrogénie et troubles cognitifs

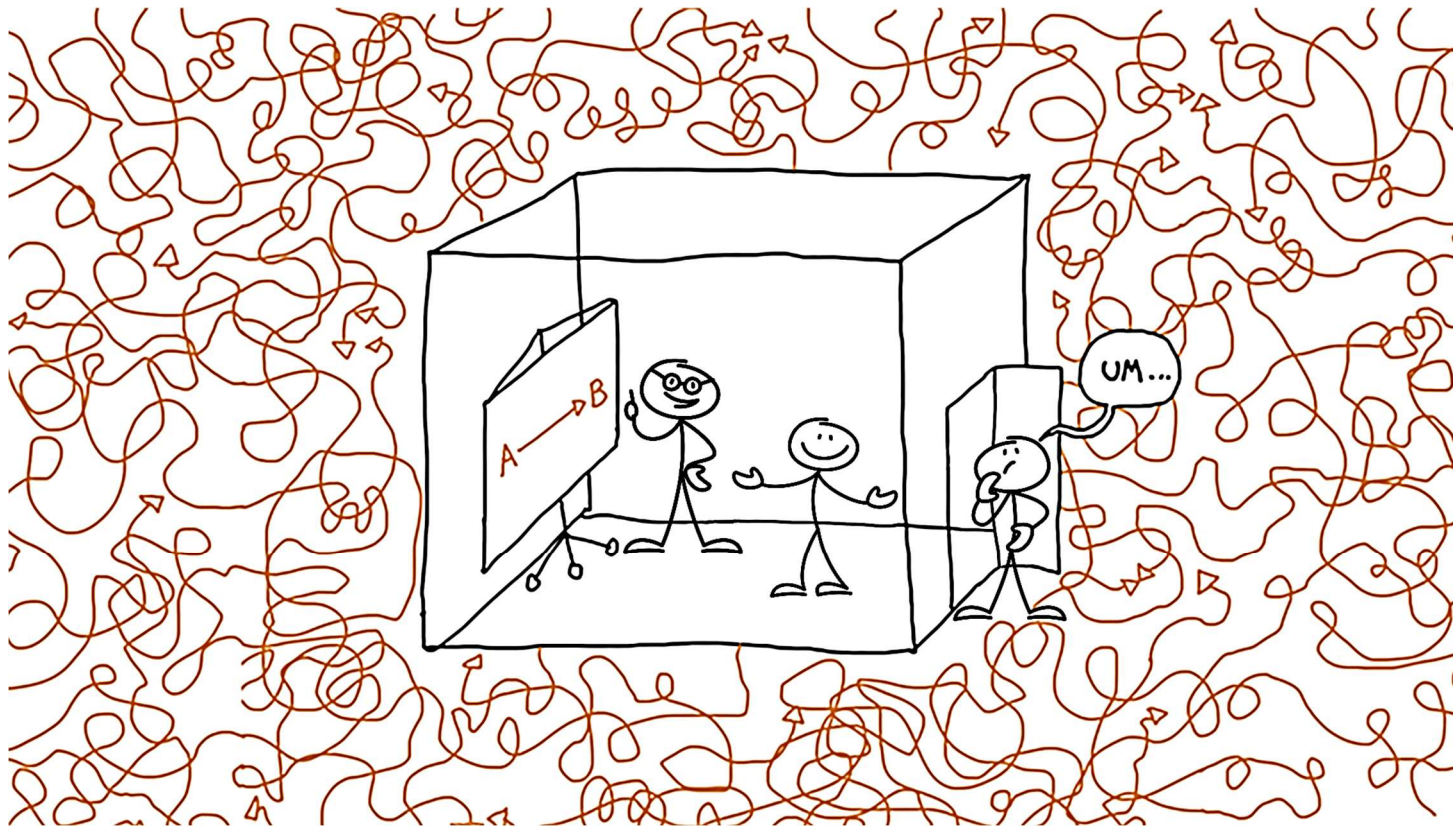
En pratique, la cognition est affectée directement ou indirectement par les effets indésirables de classes :

- **Somnolence, fatigabilité** : GABA-ergiques, Pérampanel
- **Irritabilité, troubles de l'humeur** : Lévétiracétam, Pérampanel ...*valproate chez les enfants*
- **Mémoire** : GABA-ergiques
- **Troubles exécutifs et manque du mot** : Topiramate

Ijf & Aldenkamp. **Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children.** In: *Handbook of Clinical Neurology.* 2013



En dehors du patient et du médecin, quels autres facteurs ?



Statut économique et social = état de mal

Explicatif de ~10-15% de la variance dans le QI chez les enfants épileptiques

TABLE 4. Comparison of mean (SD) IQ scores of children in the epilepsy group (whose siblings were available for study) with those of their siblings

IQ and subtests	Epilepsy, n = 25, mean (SD)	Siblings, n = 25, mean (SD)	t-Value
Full Scale IQ	86.6 (12.0)	93.2 (11.1)	2.16 ^a
Verbal IQ	87.6 (12.3)	93.2 (12.5)	1.62
Performance IQ	85.4 (12.81)	93.3 (11.3)	2.32 ^a
Subtest			
Information	84.8 (13.2)	90.4 (15.8)	1.37
Comprehension	97.4 (22.6)	102.2 (20.6)	0.77
Arithmetic	85.1 (14.3)	92.5 (10.7)	2.07 ^a
Similarities	91.9 (18.7)	95.3 (19.4)	0.63
Digit Span	85.6 (12.9)	95.3 (19.4)	3.01 ^b
Vocabulary	80.6 (13.2)	83.7 (14.1)	0.79
Picture Completion	91.4 (17.8)	94.9 (12.8)	0.80
Block Design	86.1 (20.4)	96.4 (21.1)	1.76
Object Assembly	76.8 (16.0)	88.2 (14.8)	2.68 ^b
Mazes	93.4 (15.1)	98.8 (17.6)	1.16
Coding	79.3 (16.7)	88.2 (11.2)	2.22 ^a

TABLE 5. Correlation coefficients (r) of IQ scores with demographic and epilepsy rated variables in 50 children with idiopathic generalized epilepsy

Variables	Full scale IQ	Verbal IQ	Performance IQ
Demographic			
SES	0.334 ^a	0.373 ^a	0.278 ^a
Age of child	-0.003	-0.043	0.026
Sex	-0.17	-0.144	0.171
Epilepsy-related			
Age at onset	0.165	0.142	0.183
Duration of seizure disorder	-0.310 ^a	-0.30 ^a	-0.281 ^a
Total number of seizures	-0.234	-0.270	-0.145
Seizure-free interval	-0.061	-0.048	-0.059
Duration of drug therapy	-0.167	-0.160	-0.154
Status epilepticus	-0.345 ^a	-0.323 ^a	-0.316 ^a
Family history of epilepsy	0.167	0.209	0.126
Regularity of therapy	0.174	0.183	0.128
Type of antiepileptic drug	-0.018	0.008	-0.066

Singhi et al. Determinants of IQ Profile in Children Generalized Epilepsy. *Epilepsia*. 1992

Lien bidirectionnel entre stress parental et cognition

Predictors of parental stress in pediatric epilepsy
beyond seizure control

Caregiver Gender

No stress differences by gender, but most caregivers are mothers

Child Cognitive Functioning

Higher stress in parents of children with moderate intellectual disability

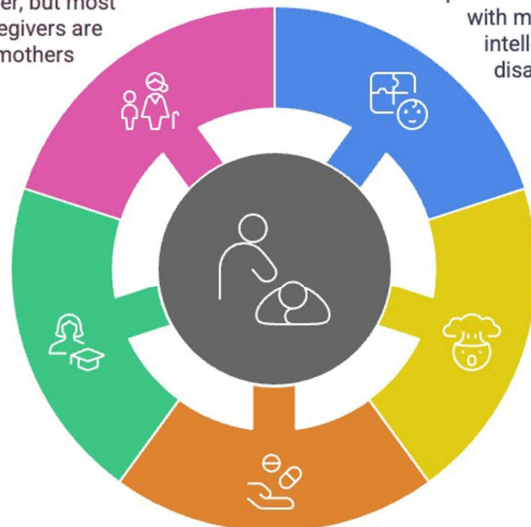
> *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):866-77. doi: 10.1111/epi.12586. Epub 2014 Mar 27.

Parent and family stress factors predict health-related quality in pediatric patients with new-onset epilepsy

Yelena P Wu¹, Katherine Follansbee-Junger, Joseph Rausch, Avani Modi

→ Attention aux facteurs confondants peu pris en compte.

Caregiver Education
Greater stress with lower educational attainment



Child Behavioral Symptoms

Elevated stress particularly with internalizing problems in children

Treatment Complexity

Higher stress with polytherapy and drug-resistant epilepsy

*Study conducted in 117 children with epilepsy and 149 caregivers

Lien bidirectionnel entre stress parental et cognition

Predictors of parental stress in pediatric epilepsy
beyond seizure control

Caregiver Gender

No stress differences by gender, but most caregivers are mothers

Child Cognitive Functioning

Higher stress in parents of children with moderate intellectual disability

Child Behavioral Symptoms

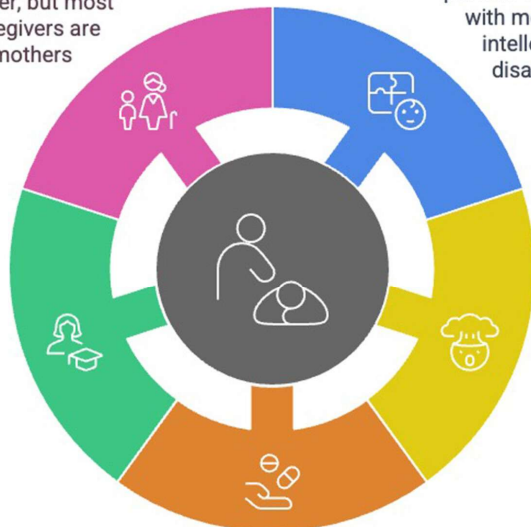
Elevated stress particularly with internalizing problems in children

Treatment Complexity

Higher stress with polytherapy and drug-resistant epilepsy

Caregiver Education

Greater stress with lower educational attainment



*Study conducted in 117 children with epilepsy and 149 caregivers

60% des enfants avec une épilepsie active ont des difficultés comportementales et de gestion des émotions.

Prise en charge psychologique intégrée de l'enfant épileptique :

- Amélioration du fonctionnement exécutif
- Amélioration du comportement
- Amélioration de la cognition (selon les parents)

- Diminution anxiété, phobie sociale

Bennett et al. **Clinical effectiveness of the psychological therapy Mental Health Intervention for Children with Epilepsy in addition to usual care compared with assessment-enhanced usual care alone: a multicentre, randomised controlled clinical trial in the UK.** Lancet 2024

Synthèse

Déterminants de la cognition des enfants avec une DEE :

1. L'étiologie ++ (DEE vs. EE)
2. La fréquence des crises et état de mal (~10-15% de la variance)
3. Statut socio-économique familial (~10-15% de la variance)
4. Iatrogénie (Balance B/R selon EE vs. DEE)
5. Etat de santé psychique
6. Le reste de la médecine ! (*Les dents, le transit...*)

Pour aller plus loin...

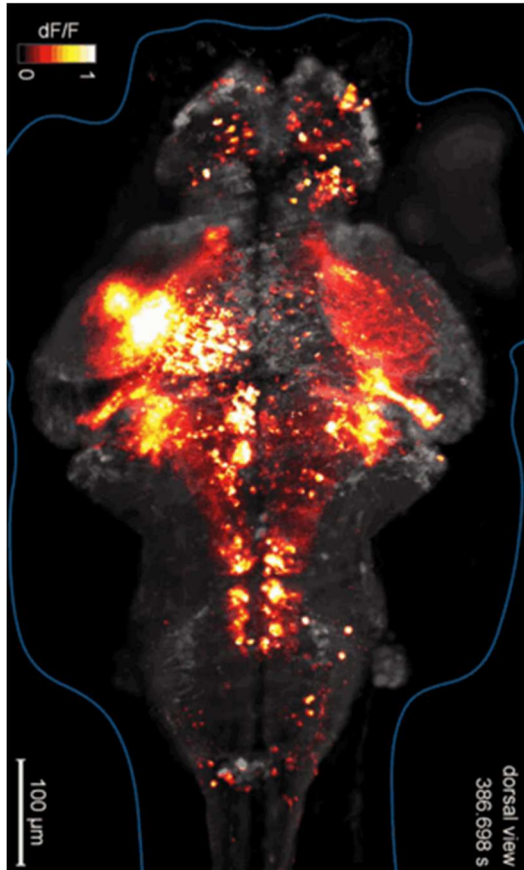
Des syndromes “fourre-tout” aux “syndromes spécifiques des étiologies” (ILAE 2022) pour guider une thérapie de précision :

- Séduisant... Mais il faut apprendre de l'évérolimus, de SCN1A...
- Dilemmes éthiques médico-économiques croissants...

La méthodologie de recherche pour les maladies rares :

- Les RCT sont-ils la voie unique de la Vérité Médicale ?
- N-of-1 studies chez les enfants en développement ?

Epilepsie = une maladie des rythmes



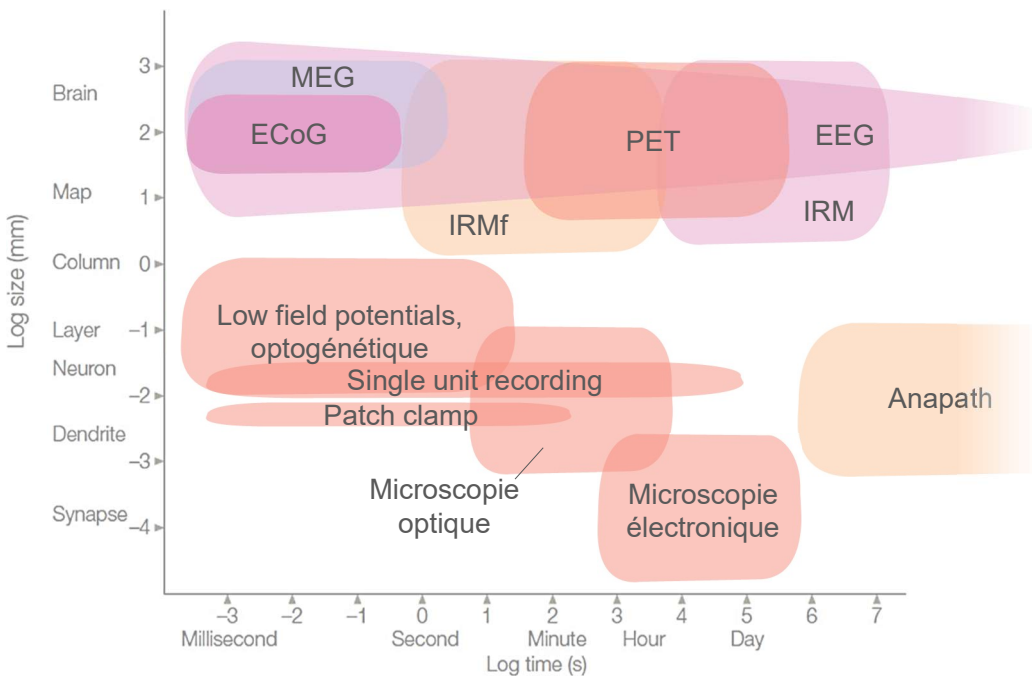
Quels rythmes ?

Objet des rythmes: échanges d'ions, de neurotransmetteurs, accumulation/fuite/clairance de molécules, de cellules, des fluides...

Quelle échelle spatiale ? Intracellulaire, inter-cellulaire, régionaux, à distance...

Quelle échelle temporelle ? Oscillations hautes fréquences >600Hz, rythmes circadiens, infradiens...

Notre compréhension actuelle de ces rythmes dépend des moyens à disposition pour les observer.



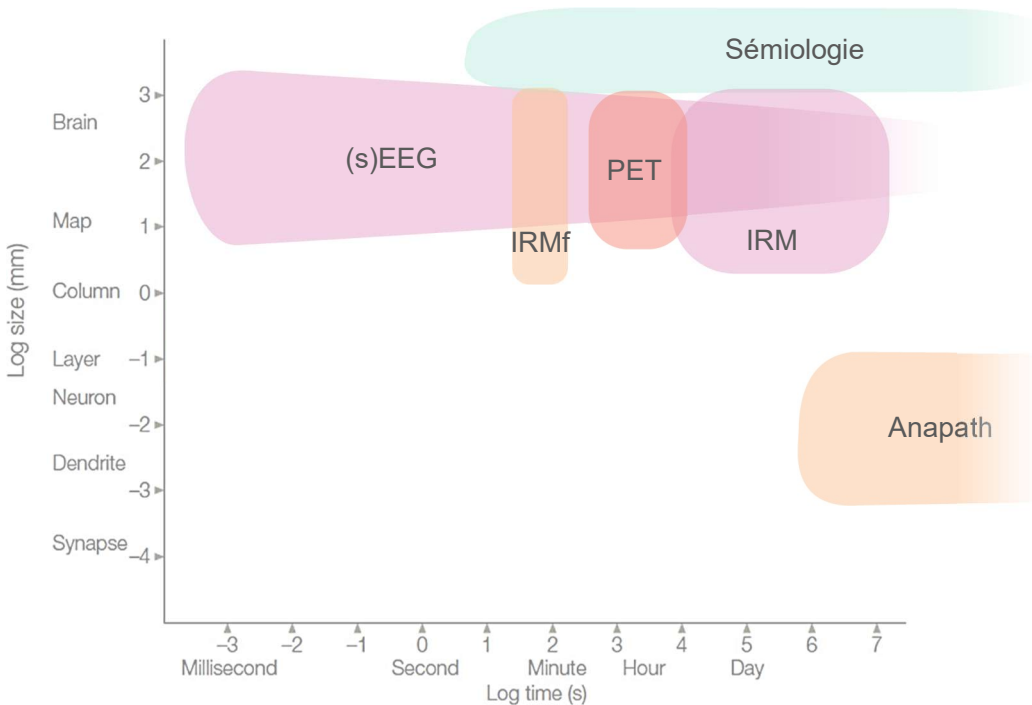
Quels rythmes en pratique?

Objet des rythmes: échanges d'ions, de neurotransmetteurs, accumulation/fuite/clairance de molécules, de cellules, des fluides...

Quelle échelle spatiale ? Intracellulaire, inter-cellulaire, régionaux, à distance...

Quelle échelle temporelle ? Oscillations hautes fréquences >600Hz, rythmes circadiens, infradiens...

Notre compréhension actuelle de ces rythmes dépend des moyens à disposition pour les observer.



**Merci pour votre
attention**

Contact

Lucas Gauer

Service de neurologie,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

lucas.gauer@chru-strasbourg.fr

