

Université de Montréal

**L'épilepsie bénigne à pointes centrotemporales :
Investigation cognitive et études en imagerie
fonctionnelle et structurelle**

Par

Domitille Malfait

Département de Psychologie

Faculté des Arts et Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Arts et Sciences
en vue de l'obtention du grade de Philosophæ Doctor (Ph.D.) en Psychologie
option Recherche - Neuropsychologie et sciences cognitives

Décembre 2014

© Domitille Malfait, 2014

RÉSUMÉ

L'épilepsie bénigne à pointes centrotemporales (EPCT) est la forme la plus fréquente des épilepsies idiopathiques chez l'enfant (Fastenau et al., 2009). Le pronostic de ces patients est bon, notamment en raison de la rémission spontanée de cette épilepsie à l'adolescence; toutefois plusieurs études suggèrent la présence de troubles cognitifs et de spécificités neuroanatomiques. Il n'existe pas actuellement de consensus sur les liens entre leurs troubles cognitifs et leurs particularités neuroanatomiques et neurofonctionnelles. Dans cette thèse, notre but est de préciser le profil des enfants ayant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales, en investiguant les caractéristiques des patients à plusieurs niveaux: cognitif, fonctionnel, structurel.

La thèse est composée de quatre articles, dont deux articles empiriques. Notre premier article a pour objectif de recenser les difficultés cognitives et affectives rapportées par les études s'intéressant aux caractéristiques des enfants ayant une épilepsie bénigne. Bien qu'une certaine variabilité soit retrouvée dans la littérature, cette revue démontre qu'une histoire d'épilepsie, même bénigne, peut être un facteur de risque pour le développement cognitif et socio-affectif des enfants.

Notre revue de littérature a indiqué des troubles particuliers du langage chez ces enfants, mais aucune étude n'avait auparavant investigué spécifiquement la compréhension de lecture chez les enfants ayant une EPCT, une compétence essentielle dans le cheminement scolaire des enfants. Ainsi, nous avons développé une tâche novatrice de compréhension de lecture de phrases en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), adaptée à la population pédiatrique.

Dans notre second article, nous avons validé cette tâche auprès d'enfants sains et nous avons mis en évidence une mobilisation des régions cérébrales généralement engagées dans des tâches langagières chez l'enfant sain, y compris les régions impliquées dans le traitement sémantique (Berl et al., 2010; Blumenfeld, Booth et Burman, 2006).

Le troisième article de cette thèse rapporte notre investigation du réseau cérébral activé durant cette nouvelle tâche de compréhension de lecture de phrases en IRMf chez les enfants ayant une EPCT. Nos résultats suggèrent que ces derniers ont recours à l'activation d'un réseau cérébral plus large, présentant des similarités avec celui retrouvé chez les enfants dyslexiques. Par ailleurs, l'activation du striatum gauche, structure généralement associée à la réalisation de processus cognitifs complexes est uniquement retrouvée chez les enfants épileptiques. Étant donné que les enfants ayant une EPCT obtiennent des performances à la tâche d'IRMf équivalentes à celles des enfants sains, il est possible d'émettre l'hypothèse que ces différences d'activations cérébrales soient adaptatives. L'étude des relations entre les résultats neuropsychologiques, la performance à la tâche et les activations cérébrales a mis en évidence des prédicteurs différents entre les deux groupes d'enfants, suggérant qu'ils ne s'appuient pas exactement sur les mêmes processus cognitifs pour réussir la tâche.

De plus, nous avons réalisé un travail d'intégration des diverses méthodologies utilisées dans les études en imagerie pondérée en diffusion chez l'enfant épileptique, ce qui constitue le quatrième article de cette thèse. Nous rapportons les diverses applications de cette méthode dans la caractérisation des anomalies structurelles subtiles de la matière blanche chez les enfants épileptiques en général.

Les différentes méthodologies employées, les enjeux, et les biais potentiels relatifs aux traitements des données de diffusion y sont discutés.

Enfin, pour mieux comprendre l'origine et les marqueurs de cette épilepsie, nous avons étudié les spécificités structurelles des cerveaux des enfants ayant une EPCT à l'aide d'analyses sur les données d'imagerie par résonance magnétique. Aucune différence n'a été mise en évidence au niveau de la matière grise entre les cerveaux d'enfants sains et ceux ayant une EPCT. À l'inverse, nous rapportons des différences subtiles au niveau de la matière blanche dans notre population d'enfants épileptiques, avec une diminution de l'anisotropie fractionnelle (FA) au niveau temporel inférieur/moyen de l'hémisphère gauche, ainsi que dans l'hémisphère droit dans les régions frontales moyennes et occipitales inférieures. Ces résultats suggèrent la présence d'altérations de la matière blanche subtiles et diffuses dans le cerveau des enfants ayant une EPCT et concordent avec ceux d'autres études récentes (Ciumas et al., 2014).

Mots-clés : épilepsie bénigne à pointes centrotemporales, épilepsie Rolandique, enfant, neuropsychologie, cognitif, langage, lecture, comportemental, neuroimagerie, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, imagerie structurelle, imagerie pondérée en diffusion.

ABSTRACT

Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) is the most common idiopathic epilepsy in children. Owing to its spontaneous remission during adolescence, prognosis is usually good. However, studies have recently demonstrated cognitive deficits and neuroanatomical abnormalities in BECTS. To date, the relationship between cognitive impairment and brain function and structure in BECTS is unclear owing to a lack of consensus in the literature. The aim of the present thesis was to establish a multidimensional profile of children with BECTS, investigating impairments on a cognitive, functional and structural level as compared to healthy controls.

The present thesis is composed of four articles, including two review articles and two empirical articles. Our first review article summarizes the cognitive and behavioural impairments reported by studies investigating the characteristics of children with BECTS. Although some variability was found in the literature, our review demonstrates that a history of childhood epilepsy, even if benign, can be considered as a risk factor for both cognitive and socio-affective development in children.

More precisely, our review showed that children with BECTS present specific language impairments. However, none of the studies reviewed investigated reading comprehension in these children, which represent an essential academic skill. Thus, we developed an innovative functional magnetic resonance imaging (fMRI) sentence reading comprehension task, adapted to a pediatric population. In our first empirical article, we validated this task in healthy children. Our results were concordant with those of other studies investigating semantic processing in children (Berl et al., 2010; Blumenfeld et al., 2006).

The second empirical article aimed at investigating cerebral reading networks activated in BECTS children during our fMRI sentence-reading comprehension task. Our results suggest that these children activate a larger cerebral reading network as compared to healthy controls, showing similar activation patterns to children with dyslexia while performing a similar task. Moreover, activations in the left striatum, a region generally associated with complex cognitive processes, were found in BECTS children. Given that the performance of these children on the fMRI task was similar to that of healthy controls, we hypothesize that these differences in brain reading network activations are adaptive. We further studied relationships between neuropsychological results, task performance and brain activations. Our results suggest that BECTS children rely on slightly different cognitive processes during task performance as compared to healthy controls.

In addition, we performed an integrated review of various methodologies used in diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) studies of epileptic children, which constitutes the second review article in the present thesis. We reported various applications of this method in the characterisation of subtle white matter abnormalities in epileptic children in general. The different methodologies utilized, the challenges and the potential biases associated with data processing were discussed.

Finally, we investigated structural abnormalities in children with BECTS using MRI data in order to better understand the origin and markers of this epilepsy. No grey matter differences were found between BECTS children and healthy controls.

However, we reported subtle white matter differences between groups, such that children with BECTS demonstrated a decreased fractional anisotropy (FA) in the middle/superior temporal region of the left hemisphere as well as in the middle frontal and inferior occipital

regions of the right hemisphere. These results suggest subtle and diffuse white matter alterations in BECTS, supporting recently reported results (Ciumas et al., 2014).

Keywords : benign epilepsy with centrotemporal spikes, Rolandic epilepsy, children, neuropsychology, cognition, reading, language, behaviour, neuroimaging, functional magnetic resonance imaging, structural imaging, diffusion magnetic resonance imaging.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
ABSTRACT.....	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIV
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XV
REMERCIEMENTS	XVIII
INTRODUCTION GENERALE.....	1
1. CONTEXTE THÉORIQUE	5
<i>1.1 Caractéristiques cliniques de l'épilepsie bénigne à pointes centrotemporales</i>	<i>5</i>
<i>1.2 Études en neuropsychologie.....</i>	<i>5</i>
<i>1.3 Études comportementales et affectives.....</i>	<i>7</i>
<i>1.4 Études en génétique.....</i>	<i>7</i>
<i>1.5 Études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.....</i>	<i>9</i>
<i>1.6 Études en imagerie structurale.....</i>	<i>11</i>
2. LES OBJECTIFS EXPERIMENTAUX DE LA THESE.....	17
 <u>Article 1</u>	
TROUBLES COGNITIFS ET COMPORTEMENTAUX CHEZ L'ENFANT AYANT UNE ÉPILEPSIE BÉNIGNE À POINTES CENTRO-TEMPORALES.....	21
INTRODUCTION	25
1. L'ÉPILEPSIE BÉNIGNE À POINTES CENTRO-TEMPORALES.....	26
<i>1.1 Définition.....</i>	<i>26</i>
<i>1.2 Caractéristiques cliniques.....</i>	<i>27</i>
2. ÉPILEPSIE BÉNIGNE ET TROUBLES COGNITIFS ASSOCIÉS.....	28
<i>2.1 Les troubles dans la sphère langagière.....</i>	<i>30</i>

2.2 <i>Étude des sphères perceptuelle et motrice</i>	34
2.3 <i>Les troubles au niveau mnésique</i>	35
2.4 <i>Les troubles exécutifs et attentionnels</i>	37
3. LES PARTICULARITÉS AU NIVEAU AFFECTIF ET COMPORTEMENTAL	38
3.1 <i>Les troubles internalisés et externalisés</i>	38
3.2 <i>Les troubles du sommeil</i>	39
3.3 <i>Évaluation de la qualité de vie</i>	40
4. CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉPILEPSIE IMPUTANT SUR LA COGNITION	43
5. LE FONCTIONNEMENT COGNITIF APRÈS LA RÉMISSION.....	46
DISCUSSION.....	47
CONCLUSION.....	49

Article 2

SENTENCE-READING COMPREHENSION IN CHILDREN: AN FMRI STUDY59

1. INTRODUCTION.....	61
2. METHODS	63
2.1 <i>Participants</i>	63
2.2 <i>Neuropsychological testing</i>	64
2.3 <i>Functional MRI design</i>	64
2.4 <i>Image acquisition</i>	66
2.5 <i>MRI data analysis</i>	67
2.6 <i>Functional MRI data analysis</i>	67
2.7 <i>Neuropsychological and behavioral fMRI data analysis</i>	68
3. RESULTS	69
3.1 <i>Neuropsychological assessment</i>	69
3.2 <i>Behavioral performances during fMRI task</i>	69

3.3 Association between behavioral performances during the reading fMRI task and performances in neuropsychological reading tasks	70
3.4 Functional activations: Contrast language versus control task	71
3.5 Association between functional activations during fMRI task and age	72
3.6 Statistical analyses of functional activations and behavioral performances during fMRI task.....	72
3.7 Statistical analyses of functional activations and neuropsychological variables	73
4. DISCUSSION	74
5. CONCLUSION	76

Article 3

FMRI BRAIN RESPONSE DURING SENTENCE-READING COMPREHENSION IN CHILDREN WITH BENIGN EPILEPSY WITH CENTRO-TEMPORAL SPIKES..... 83

1. INTRODUCTION.....	87
2. METHODS	89
2.1 Participants	89
2.2 Neuropsychological testing	90
2.3 Functional MRI design.....	91
2.4 Image acquisition	93
2.5 MRI data analysis.....	93
2.6 Functional MRI data analysis	94
2.7 Neuropsychological and behavioural data analysis	95
3. RESULTS	96
3.1 Neuropsychological assessment	96
3.2 Behavioural performances during fMRI tasks	97

3.3 Associations between behavioural performances during the fMRI task and performances in the neuropsychological reading tasks	98
3.4 Functional activations in each group and group comparisons	99
3.5 Statistical analyses of functional activations during the fMRI task and age.....	102
3.6 Statistical analyses of functional activations and behavioural performances during the fMRI task.....	102
3.7 Statistical analyses of functional activations and neuropsychological variables	104
3.8 Correlations between clinical variables and neuropsychological variables, behavioural fMRI data and functional activations in BECTS children	105
4. DISCUSSION	106
4.1 Neuropsychological data and clinical variables	106
4.2 Functional neuroimaging findings.....	108
4.3 Behavioural fMRI performances, neuropsychological data and functional activations... ..	110
4.4 Impact of clinical variables in this study.....	111
5. CONCLUSION	112

Article 4

DIFFUSION-WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND PEDIATRIC EPILEPSY	124
1. INTRODUCTION	127
2. BRIEF DESCRIPTION OF THE TECHNIQUE AND UNDERLYING PHYSICAL PRINCIPLES	127
3. SPECIFIC PROTOCOL AND METHODOLOGY FOR PEDIATRIC EPILEPSY IMAGING	129
3.1. Diffusion-encoding gradients	129
3.2. Voxel size	130
3.3. High-resolution anatomical acquisition	130

3.4. Normalization	131
3.5. Regions of interest	131
3.6. Voxel-wise vs. tract-based spatial statistics	132
4. CURRENT CLINICAL APPLICATIONS IN PEDIATRIC EPILEPSY	132
4.1. Partial epilepsy.....	133
4.2. Drug-resistant partial epilepsy	136
4.3. Brain plasticity after surgery	139
4.4. Generalized epilepsy	141
4.5. New onset epilepsies.....	143
4.6. Tuberous sclerosis.....	144
4.7. Cognitive deficits.....	145
5. CONCLUSION	146

Section 5:

ANALYSES COMPLÉMENTAIRES RÉALISÉES EN IMAGERIE STRUCTURELLE...154

1. PARAMÈTRES D'ACQUISITION DE L'IMAGERIE ANATOMIQUE	154
2. ANALYSES STRUCTURELLES RÉALISÉES À PARTIR DE L'IMAGE ANATOMIQUE T1	155
3. ANALYSES RÉALISÉES À PARTIR DES DONNÉES D'IMAGERIE PONDÉRÉE EN DIFFUSION.....	157

DISCUSSION GÉNÉRALE 164

1. RÉSUMÉ ET INTÉGRATION DES PRINCIPAUX RÉSULTATS	165
2. CRITIQUES ET LIMITES DES ÉTUDES	177
2.1 Variables cliniques.....	177
2.2 Méthodes en imagerie cérébrale et en statistiques	179
3. AVENUES DE RECHERCHE FUTURES ET RETOMBÉES CLINIQUES.....	181
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	I

LISTE DES TABLEAUX

ARTICLE 1

Tableau 1 : Résumé des études investiguant les troubles cognitifs et comportementaux associés à l'épilepsie Rolandique.....	50
---	----

ARTICLE 2

Tableau 1 : Neuropsychological results summary.	69
Tableau 2: Behavioral performance during fMRI task	69
Tableau 3: Hierarchical regression summary for neuropsychological variables predicting accuracy during fMRI reading task.....	70
Tableau 4: Hierarchical regression summary for neuropsychological variables predicting reaction time during fMRI task	70
Tableau 5: Group activation results	71
Tableau 6: Hierarchical regression of brain activation in left IFG triangularis with accuracy	72
Tableau 7: Hierarchical regression of brain activation in left MTG with accuracy	73
Tableau 8: Hierarchical regression of brain activation in left IFG pars triangularis using cognitive variables as predictors	73

ARTICLE 3

Table 1: Differences between groups in cognitive abilities	97
Table 2: Behavioural performance during fMRI task and groups differences.....	98
Table 3: Hierarchical regression summary for neuropsychological variables predicting accuracy during fMRI task.....	99

Table 4: Healthy control group activation results.....	100
Table 5: BECTS group activation results	100
Table 6: group comparison activation results	101
Table 7: Hierarchical regression of brain activation in left IFG pars triangularis with accuracy	103
Table 8: Hierarchical regression of brain activation in left MTG with accuracy	103
Table 9: Hierarchical regression of brain activation in left STG with accuracy	104
Table 10: Hierarchical regression of brain activation in left IFG pars triangularis using cognitive variables as predictors.....	104
Table 11: Hierarchical regression of brain activation in left STG using cognitive variables as predictors	105

ARTICLE 4

Table 1: Review of methodological parameters.....	146
---	-----

LISTE DES FIGURES

ARTICLE 2

Figure 1: fMRI control task stimuli.....	66
Figure 2: Group activation map for healthy children	71

ARTICLE 3

Figure 1: fMRI control task stimuli.....	92
Figure 2: group activation map for BECTS children	101
Figure 3: group comparison activation map.....	102

ARTICLE 4

Figure 1 : Schematic illustration of isotropic diffusivity and anisotropic diffusivity	128
---	-----

ANALYSES COMPLÉMENTAIRES EN IMAGERIE STRUCTURELLE

Figure 1 : Illustration de la méthode TBSS	158
Figure 2: Carte statistique des différences de groupes pour l'indice MD.....	159
Figure 3: Carte statistique des différence de groupes pour l'indice RD	160

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Français

CC	corps calleux
EEG	électroencéphalogramme
ER	épilepsie Rolandique
EPCT	épilepsie bénigne à pointes centrotemporales
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
PO	pointes ondes
VI	variable indépendante

Anglais

ADC	apparent diffusion coefficient
AIC	anterior limb of the internal capsule
ARF	arcuate fasciculus
BECTS	benign epilepsy with centrotemporal spikes
CAE	childhood absence epilepsy
CBCL	child behavior check-list
CC	corpus callosum
CGWM	cingulate gyrus white matter;
CST	corticospinal tract
dMRI	diffusion-weighted magnetic resonance imaging
DR	drug resistant
DTI	diffusion tensor imaging
DTT	diffusion tensor tractography
EC	external capsule
FA	fractional anisotropy
FCD	focal cortical dysplasia
FDG-PET	18-Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FT	fiber tracking
FWE	family wise error
FWHM	full-width at half-maximum
GCC	genu of the corpus callosum
GLM	general inear model
HC	healthy control
HRF	hemodynamic response
IFG	inferior frontal gyrus

IFO	inferior frontooccipital fasciculus
IGE	idiopathic generalized epilepsy
ILAE	international league against epilepsy
ILF	inferior longitudinal fasciculus
MANCOVA	multivariate analysis of covariance
MD	mean diffusivity
MEG	magnetoencephalography
MFG	middle frontal gyrus
ML	medial leminscus
MRI	magnetic resonance imaging
MTG	middle temporal gyrus
OR	optic radiation
PDC	parallel diffusion coefficient
PIC	posterior limb of the internal capsule
PPR	photoparoxysmal response
PRI	perceptual reasoning index
ROI	regions of interest
RT	reaction time
SCC	splenium of the corpus callosum
SFG	superior frontal gyrus
SLF	superior longitudinal fasciculus
SNR	signal-to-noise ratio
SPG	superior parietal gyrus
STG	superior temporal gyrus
TBSS	tract-based spatial statistics
TDC	transverse diffusion coefficient (perpendicular)
TFCE	threshold-free cluster enhancement
TH	thalamus
TLE	temporal lobe epilepsy
TLGM	temporal lobe grey matter
TLWM	temporal lobe white matter
TS	tuberous sclerosis
UNF	uncinate fasciculus
WIAT	Wechsler individual achievement test
WISC IV	Wechsler intelligence scale IV
WM	white matter
WM	working memory

*« Ce sont rarement les réponses qui apportent la vérité
mais l'enchaînement des questions »*

Extrait de « la Fée carabine »

Daniel Pennac, écrivain français

*« Faites que le rêve dévore votre vie afin que
la vie ne dévore pas votre rêve. »*

Antoine de Saint Exupéry (1900-1944)

Écrivain et aviateur français

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à exprimer ma grande reconnaissance à Docteur Sarah Lippé, qui m'a accompagnée et guidée tout au long de ce travail de thèse. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée dès le début et qui m'a permis de vivre cette expérience très enrichissante; je suis heureuse d'avoir eu la chance de faire partie de votre jeune laboratoire. Vos nombreux conseils scientifiques m'ont été très précieux et je vous remercie pour votre grande disponibilité. Merci également pour vos petites attentions, votre soutien, et vos paroles rassurantes et encourageantes lors des moments qui représentaient davantage de défis dans ce travail de recherche.

Je remercie chaleureusement Docteur Alan Tucholka qui a été d'une aide inestimable tout au long de mes études doctorales. Ses nombreuses connaissances ont contribué considérablement à l'accomplissement de mes travaux. Merci pour ta rigueur méthodologique et tes explications pédagogiques qui m'ont été très utiles. Un grand merci aussi pour l'ensemble de nos échanges enrichissants et pour le calme que tu as su garder dans les moments où je doutais de mes capacités sur Matlab et Linux...

Merci à l'ensemble des familles rencontrées au cours de ma thèse pour leur disponibilité et leur intérêt. Je souhaite remercier tout spécialement les enfants d'avoir accepté de participer; bravo pour votre curiosité et votre motivation pour la recherche. C'est grâce à vous que ce travail a pu voir le jour... Merci pour votre participation active et votre discipline dans l'IRM!

Merci à Sandrine Mendizabal pour notre belle collaboration dans ce projet et à l'ensemble des membres du laboratoire pour les bons moments partagés! Je voudrais aussi remercier tout spécialement Inga Sophia Knoth, Émilie Sheppard et Marc Philippe Lafontaine pour leurs conseils en statistiques et en traductions, et mentionner l'aide précieuse de Charlotte Gagner et Tanni Datta dans la saisie des données.

Je souhaite également souligner la contribution de Monsieur Jean-Maxime Leroux dans la création du protocole d'imagerie fonctionnelle. Je garde le souvenir d'un homme serviable, joyeux et dynamique, avec lequel j'ai collaboré au début de mon doctorat, avant son départ tragique et précipité vers le Ciel.

Pour leur soutien dans mes analyses en IRMf, je voudrais remercier chaleureusement Giulia Dormal, Mélissa Chauret et Julie Tremblay. Merci pour vos conseils et votre aide dans la réalisation de mes scripts et mes figures...

Je souhaite remercier l'ensemble du personnel administratif du département de psychologie pour leur soutien dans les diverses démarches liées à ma scolarité et en particulier Madame Thérèse Lauzé pour ses réponses à mes nombreuses questions!

Merci aussi la joyeuse équipe de la Testothèque de l'UdM, Mesdames Nancy Letendre et Isabelle Bruno pour les nombreux services rendus et leurs encouragements. Au CERNEC, j'aimerais remercier Madame Maria Van der Knaap pour sa grande disponibilité et Monsieur Stéphane Denis pour son aide efficace en informatique.

Un immense merci à Madame Sandy Lalonde du centre de recherche du CHU Sainte Justine pour ses nombreux conseils, ses « *réponses à toutes nos questions* » et ses sympathiques encouragements! Au CHU Sainte-Justine et à l'Hôpital Montreal Children, j'aimerais remercier les médecins de l'équipe de neurologie qui m'ont référé des patients. À l'Hôpital Notre-Dame, merci à l'équipe des technologues de l'IRM pour leur gentillesse avec les enfants et à Madame Valérie Côté pour la gestion logistique des horaires.

Merci également au Docteur Olivier Revol, à Madame Janine Flessas, à Madame Francine Lussier, à Madame Ginette Bernier et Madame Emmanuelle Mante de m'avoir transmis votre passion du soin de l'enfant grâce à une pratique intégrative, ouverte et très humaine de la psychologie. Merci pour l'accueil chaleureux que vous m'avez accordé dans mes différents lieux de formation et pour les nombreuses connaissances acquises grâce au partage de vos expériences variées. Je voudrais aussi remercier Docteur Thomas Sañas, qui m'a permis de découvrir le monde de la recherche en dirigeant (superbement) mon mémoire de maîtrise. Merci de m'avoir encouragée à accomplir des études doctorales!

Je voudrais aussi remercier affectueusement Madame Mathilde Cerioli, Madame Judith Helson, Madame Sophie Chevalier, Docteur Catherine Vannasse et Docteur Élisabeth Perreau-Link pour nos « *amitiés-neuropsych* », remplies de partages d'expériences cliniques, de bons moments et de discussions très enrichissantes!

Un merci tout particulier à Fanny, Gaïd, Violaine et Bérengère pour la relecture attentive de plusieurs extraits de ma thèse...

Je remercie aussi chaleureusement mes nombreux amis européens et québécois pour chacune de nos belles amitiés et pour votre soutien au cours de ce doctorat. Merci pour vos nombreux encouragements, pour toutes vos marques d'affection et vos petites attentions du quotidien que j'ai beaucoup apprécié durant toutes ces années!

Je souhaite également remercier tout spécialement Geoffroy de m'avoir si bien accompagnée au cours des derniers mois, merci pour ton soutien et tes paroles toujours justes et rassurantes. Merci d'avoir su m'épauler aussi efficacement durant cette période de rédaction, notamment grâce à ton sens de l'humour inégalable. Je te remercie aussi pour ton calme et toutes tes petites attentions qui m'ont permis de rester (presque) sereine et concentrée jusqu'à la fin!

Un immense MERCI enfin à mes parents et mes sœurs, Fanny et Sixtine pour vos encouragements perpétuels et votre amour inconditionnel. Cette expérience québécoise qui n'était que rêve il y a 10 ans n'aurait jamais été possible sans votre soutien! Merci les filles pour notre belle complicité, pour vos précieuses marques d'affections et nos appels fréquents! Merci les parents de m'avoir fait confiance depuis mon enfance et de m'avoir laissée la possibilité de m'épanouir ainsi. Vous m'avez transmis, tout comme mes chers grands-parents, des valeurs d'ouverture à l'autre, de curiosité intellectuelle et des envies de découvertes, loin d'imaginer que cela me conduirait à venir explorer ce qu'il se passe de ce côté là de l'Atlantique... Et, consciente que la distance n'est pas toujours facile à vivre pour toute la famille, je vous remercie encore davantage de m'avoir toujours soutenue et encouragée à me dépasser au Québec!

Introduction générale

L'épilepsie est une condition neurologique qui affecte environ 4 à 7 personnes sur 1000 dans les pays industrialisés et dont les conséquences peuvent être très invalidantes. Des degrés de sévérité variables sont observés et dépendent de l'origine de l'épilepsie, de la présence de lésions cérébrales observables, de la fréquence des crises et de leurs caractéristiques cliniques. Chez l'enfant, l'épilepsie bénigne à pointes centrotemporales (EPCT), aussi appelée épilepsie Rolandique (ER) est la forme la plus fréquente des épilepsies idiopathiques (Fastenau et al., 2009). Les épilepsies bénignes de l'enfance ont été décrites et classifiées par la ILAE (« International League Against Epilepsy ») (Berg 2010 et al., 2010). L'épilepsie Rolandique a été initialement considérée comme bénigne en raison de la rémission spontanée des crises à l'adolescence, mais certaines études rapportent des particularités au niveau du développement de ces enfants tant en neuropsychologie qu'en neuroimagerie (Croona, Kihlgren, Lundberg, Eeg-Olofsson et Eeg-Olofsson, 1999; Lillywhite et al., 2009; Nicolai, Aldenkamp, Arends, Weber et Vles, 2006; Pardoe, Berg, Archer, Fulbright et Jackson, 2013).

Toutefois, il n'existe actuellement pas de consensus sur les déficits cognitifs en phase active et ni sur les retentissements de cette épilepsie dans le développement de l'enfant. De plus, très peu de travaux se sont intéressés à l'étude des caractéristiques de ces enfants en imagerie par résonance magnétique (IRM), notamment dans le but de savoir si certaines particularités retrouvées au niveau fonctionnel pourraient expliquer les déficits cognitifs observés.

De même, peu d'investigations anatomiques ont été réalisées chez ces enfants, alors qu'elles seraient pertinentes pour tenter de mieux comprendre les processus développementaux en jeu dans ce désordre neurologique.

Dans cette thèse, nous avons cherché à approfondir la compréhension du fonctionnement cérébral des enfants ayant une épilepsie bénigne à pointes centrotemporales à différents niveaux (cognitif, fonctionnel et structurel) et avec l'aide de plusieurs méthodes (évaluation neuropsychologique, IRM fonctionnelle et structurelle). Afin d'obtenir un portrait global du fonctionnement cognitif et comportemental de ces enfants, nous avons premièrement réalisé une revue de la littérature. Celle-ci permet de préciser les caractéristiques retrouvées chez ces enfants, ce qui est particulièrement pertinent étant donné la grande hétérogénéité des résultats rapportés dans les différentes études.

Il semble bien établi que la lecture et la compréhension de lecture sont fréquemment déficitaires chez les enfants ayant une EPCT ; nous avons alors décidé de nous intéresser à l'étude de la lecture en IRMf chez ces patients. Des études en langage oral utilisant cette méthode d'imagerie ont déjà mis en évidence une organisation atypique de certains réseaux cérébraux chez les enfants ayant une EPCT (Datta 2013, Bedoin 2011, Lillywhite 2009). Ainsi, l'intérêt pour le langage écrit est novateur, la littérature étant très pauvre dans ce domaine chez les enfants ayant une EPCT.

Étant donné qu'en IRMf les tâches de lecture adaptées aux enfants sont très rares, et qu'il s'agit le plus souvent d'épreuves de lecture de mots isolés, nous avons développé une tâche écologique de compréhension de lecture de phrases en IRMf, avec deux principaux objectifs. Premièrement, il nous a paru intéressant d'étudier les réseaux cérébraux impliqués dans la réalisation de cette tâche, auprès d'une population pédiatrique sans condition neurologique, étant donné que la compréhension de lecture est une compétence fondamentale dans la vie quotidienne d'un enfant.

Dans un second temps, nous avons proposé cette tâche de compréhension de lecture de phrases à un groupe d'enfants ayant une EPCT, afin d'investiguer si les activations cérébrales générées durant la tâche sont distinctes et si elles peuvent expliquer les difficultés présentées par ces enfants.

Parallèlement aux études en neuropsychologie et en imagerie fonctionnelle, et dans le but d'avoir de comprendre des liens entre les anomalies structurelles probables et les troubles cognitifs de enfants ayant une épilepsie bénigne de l'enfance, nous nous sommes aussi intéressés aux particularités structurelles qui ont été très récemment rapportées dans cette condition neurologique. L'imagerie pondérée en diffusion est une méthode de neuroimagerie en plein essor qui a particulièrement attirée notre attention, car elle est utile dans la caractérisation d'anomalies subtiles de la matière blanche, comme la dysplasie corticale, souvent retrouvée en épilepsie. Nous avons alors réalisé une revue de la littérature sur les applications de cette méthode chez des enfants souffrant d'épilepsies variées. Étant donné la variabilité des méthodologies employées en imagerie de diffusion, il nous paraissait indispensable de commencer par mieux comprendre comment cette méthode est utilisée, dans quel contexte et pour quel but. Nous avons ainsi travaillé à intégrer les données récentes de la littérature concernant l'utilisation de l'imagerie pondérée en diffusion en contexte d'épilepsie pédiatrique. Par ailleurs, nous avons réalisé des investigations structurelles à l'aide des données anatomiques des enfants rencontrés dans cette recherche. Les résultats des analyses structurelles seront présentés dans une section séparée à la suite des quatre articles.

1. Contexte théorique

Dans cette section, nous présenterons uniquement un résumé des caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et comportementales retrouvées chez les enfants ayant une EPCT, car elles sont décrites en détails dans le premier article.

1.1 Caractéristiques cliniques de l'épilepsie bénigne à pointes centrotemporales

L'EPCT débute autour de 7 à 10 ans chez des enfants ayant un développement normal et la rémission spontanée des crises apparaît au cours de l'adolescence (Gobbi, Boni et Filippini, 2006). Elles sont caractérisées à l'électroencéphalogramme (EEG) par des pointes dans les régions centrales et temporales. Les décharges proviennent soit d'un hémisphère, soit elles se produisent de manière bilatérale. Les crises sont peu fréquentes et ont lieu durant les phases d'endormissement et de réveil (Dulac, 2001). En général, elles se manifestent par des secousses involontaires au niveau du visage et de la bouche, entraînant une gêne pour parler et de l'hypersalivation, mais ces crises peuvent également engendrer des mouvements involontaires au niveau des bras et des jambes (Loiseau et Duche, 1988) (cf. Article 1).

1.2 Études en neuropsychologie

Chez les enfants ayant une EPCT, des difficultés sont fréquemment rapportées au niveau du langage oral, affectant la phonologie, le vocabulaire, la fluence verbale, la compréhension et la mémoire verbale (Croona et al., 1999; Danielsson et Petermann, 2009; Goldberg-Stern et al., 2010; Lindgren et al., 2004; Monjauze, Hommet, Khomsi et Tuller, 2007; Monjauze, Tuller, Hommet, Barthez et Khomsi, 2005; Northcott et al., 2007;

Northcott et al., 2005) Des difficultés en lecture et compréhension de lecture ont aussi été rapportées (Lindgren et al., 2004; Papavasiliou, Mattheou, Bazigou, Kotsalis et Paraskevoulakos, 2005). Concernant le développement moteur et les capacités de perception visuelle, plusieurs auteurs évoquent des difficultés chez ces enfants EPCT, notamment en présence d'exercices complexes, impliquant par exemple la combinaison de perception et de rotation spatiale (Baglietto et al., 2001; Danielsson et Petermann, 2009; Gündüz, Demirbilek et Korkmaz, 1999; Heijbel et Bohman, 1975; Weglage, Demsky, Pietsch et Kurlemann, 1997).

De plus, des difficultés mnésiques sont fréquemment rapportées, en modalité auditive et visuelle, et celles-ci seraient davantage liées à un problème d'encodage que de récupération (Baglietto et al., 2001; Croona et al., 1999; Metz-Lutz et Filippini, 2006; Northcott et al., 2007; Volkl-Kernstock, Willinger et Feucht, 2006; Weglage et al., 1997). Au niveau des compétences attentionnelles et exécutives, plusieurs études mentionnent des déficits importants, ces résultats étant corroborés par des questionnaires complétés par les parents (Baglietto et al., 2001; Cerminara et al., 2010; Croona et al., 1999; Giordani et al., 2006; Lindgren et al., 2004; Piccinelli et al., 2008)

Concernant l'influence des variables cliniques, D'Alessandro et ses collaborateurs (1990) mentionnent, dans une des premières études s'intéressant au fonctionnement cognitif de ces enfants, que ceux ayant un foyer bilatéral présentent dans l'ensemble davantage de troubles que ceux dont le foyer est unilatéral. De plus, dans une étude longitudinale réalisée en imagerie par résonance fonctionnelle, Datta et al. (2013) ont étudié

la réorganisation du langage chez un patient avec une histoire d'EPCT ayant présenté un syndrome de Landau Kleffner temporaire. La réorganisation apparaît en faveur de l'hémisphère droit dans les régions cérébrales antérieures (Datta et al. 2013).

Toutefois, les auteurs ne s'accordent pas sur l'impact de la localisation du foyer ou de la présence de pointes multifocales sur le développement des compétences cognitives de l'enfant (Danielsson et Petermann, 2009; Massa et al., 2001; Riva et al., 2007; Volk-Kernstock, Bauch-Prater, Ponocny-Seliger et Feucht, 2009; Wolff et al., 2005) (cf. Article 1 pour une description exhaustive des difficultés cognitives retrouvées chez les enfants ayant une EPCT).

1.3 Études comportementales et affectives

À l'aide de questionnaires évaluant la présence de troubles internalisés et externalisés, plusieurs études ont mis en évidence la présence de troubles du comportement chez les enfants ayant une EPCT (Sarco et al., 2011; Yung, Park, Cohen et Garrison, 2000). Ces auteurs rapportent que la sévérité des troubles serait notamment associée à la fréquence des décharges nocturnes retrouvées chez les patients (cf. Article 1 pour une description détaillée).

1.4 Études en génétique

Une prédisposition génétique est proposée dans l'épilepsie bénigne à pointes centrotemporales (Lerman et Kivity, 1975; Strug et al., 2009; Wirrell et Hamiwka, 2006). Des études en génétique ont mis en évidence des mutations qui seraient à l'origine

d'anomalies dans le développement cérébral précoce (Powell et Duncan, 2005; Reinthaler et al., 2014; Strug et al., 2009). Une étude a récemment identifié une mutation sur GRIN2A retrouvée fréquemment dans deux cohortes différentes d'enfants ayant une EPCT, celle-ci étant d'autant plus fréquente que le phénotype de l'enfant est sévère (Lemke et al. 2013). Très récemment, Reinthaler et al (2014) ont montré que la présence d'une duplication au locus 16p11.2 (chromosome 16) représentait un facteur de risque très spécifique en lien avec l'EPCT, cette duplication 16p11.2 n'étant pas retrouvée chez les patients ayant d'autres types d'épilepsie. Cette même microduplication 16p11.2 a aussi été rapportée par Dimassi et ses collaborateurs (2014) chez deux patients ayant une EPCT avec des caractéristiques électro-cliniques atypiques. De plus, ces auteurs évoquent la présence de microdélétions et microduplications rares et variées chez 21 des 47 patients de leur étude, ceci illustrant la grande hétérogénéité des enfants ayant une EPCT au niveau génomique. Il a été décrit que ces mutations pourraient avoir des répercussions sur certains systèmes protéiniques impliqués dans la régulation génétique de la motilité cellulaire et de la migration neuronale au cours du développement cérébral. Par exemple, ELP4 serait impliquée dans le fonctionnement et le développement des régions périssylviennes et rolandiques. Des mutations du SRPX2 et de ses réseaux protéiniques causeraient l'ER accompagnée de troubles du langage et l'ER avec polymicrogyrie périssylvienne (Royer-Zemmour et al., 2008). La protéine SRPX2 sécrétée constituerait un ligand pour le récepteur uPAR (activateur plasminogène de type urokinase). SRPX2 et uPAR seraient co-exprimés dans les régions rolandiques. Chez la souris, leur coexpression engendrerait une augmentation des crises épileptiques et des anomalies de la migration et de la maturation neuronale (Powell et al., 2003). Une altération de la migration supporterait un phénotype d'anomalies corticales de la gyrification telle que la polymicrogyrie périssylvienne.

Ces études récentes suggèrent que ces systèmes protéiniques pourraient constituer des mécanismes importants pour le développement et le fonctionnement des régions périsylviennes et rolandiques. Or, nous savons que ces régions sont associées au fonctionnement de divers processus cognitifs, comme l'accès au mot et l'intégration des concepts grammaticaux et syntaxiques (Dronkers, Wilkins, Van Valin, Redfern et Jaeger, 2004; Hickok et Poeppel, 2004; Thothathiri, Kimberg et Schwartz, 2012), ces domaines cognitifs étant souvent affectés chez les enfants ayant une EPCT (Northcott et al., 2007).

1.5 Études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Très peu d'études ont été réalisées en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) chez les enfants ayant une EPCT. Étant donné les déficits cognitifs observés sur le plan comportemental, notamment dans la sphère langagière, les études ont cherché à investiguer les particularités des réseaux d'activations cérébrales retrouvées chez ces enfants épileptiques.

Ainsi, Lillywhite et al (2009) ont comparé les résultats de 20 enfants ayant une EPCT avec un groupe d'enfants contrôles, lors d'une tâche de génération de verbes. Il s'agit d'un paradigme fréquemment utilisé pour étudier la latéralisation du langage (Holland et al., 2001; Wood et al., 2004). Durant la réalisation de la tâche, des activations cérébrales sont retrouvées majoritairement dans les régions antérieures de l'hémisphère gauche chez les enfants sains (Wood et al., 2004). Au cours de cette étude, Lillywhite et ses collaborateurs ont mis en évidence une moins grande latéralisation dans les régions antérieures de l'hémisphère gauche chez les enfants ayant une EPCT par rapport aux enfants du groupe contrôle. Ils ont aussi rapporté que les patients ayant les meilleures

performances dans une tâche de production de phrases hors du scanner étaient ceux qui montraient aussi une plus grande latéralisation à gauche.

De même, dans une tâche de génération de phrases réalisée auprès de 27 enfants ayant une EPCT, Datta et al (2013) ont montré la présence d'indices de latéralisation plus faibles chez les patients par rapport aux enfants du groupe contrôle, suggérant davantage d'activations bilatérales, en particulier dans les régions antérieures.

S'intéressant à l'étude des activations cérébrales retrouvées chez les enfants ayant une EPCT durant des tâches de langage oral, Vannest et ses collaborateurs (2013) démontrent aussi des activations plus bilatérales chez les patients dans une tâche de décision sémantique. De plus, dans une tâche de traitement de l'articulation en écoute dichotique, Bedoin et al. (2011) ont mis en évidence que les enfants avec un foyer épileptique gauche ne démontraient pas de dominance des activations cérébrales dans l'hémisphère gauche, suggérant ainsi que la présence d'activité épileptique dans l'hémisphère gauche interfère avec le développement normal des processus cognitifs sous-jacents.

À notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à l'investigation des circuits de la lecture chez les enfants ayant une EPCT. Datta et al. (2013) n'ont pas démontré de différences entre les patients et les enfants du groupe contrôle concernant la latéralisation des activations cérébrales dans une tâche de lecture de mots.

1.6 Études en imagerie structurelle

La question de l'exploration d'anomalies développementales dans la matière grise et la matière blanche du cerveau pouvant être associées à l'épilepsie bénigne à pointes centrotemporales est complexe puisque le diagnostic de ce syndrome implique normalement l'absence de marqueurs spécifiques à l'IRM.

Toutefois, étant donnée l'hypothèse génétique retenue dans cette épilepsie idiopathique et les gains effectués au niveau de la précision des outils d'imagerie cérébrale, il paraît pertinent d'investiguer la présence de particularités structurelles dans ce syndrome.

Ainsi, Sarkis et ses collaborateurs (2010) ont étudié les cerveaux d'enfants ayant des décharges épileptiques focales bénignes, dont la moitié était des enfants avec EPCT. Ils ont mis en évidence l'existence d'anomalies chez 27 % des patients (atrophie de l'hippocampe, malformation dans le développement cortical, dysplasie, malformation de Chiari). Ces mêmes anomalies ont aussi été retrouvées chez plus de la moitié des patients d'une étude réalisée par Lundberg et al. (1999). Boxerman (2007) et ses collaborateurs se sont intéressés à cette question dans le cas d'enfants ayant une épilepsie bénigne à pointes centrotemporales. Ils ont comparé les IRM anatomiques de 25 enfants avec EPCT avec celles de 25 enfants migraineux. Ils ont retrouvé des anomalies structurelles communes dans 52 % des cas d'enfants avec EPCT, mais celles-ci n'étaient pas plus fréquentes, ni plus spécifiques (localisation, latéralisation) que dans leur autre population d'intérêt. Toutefois, une des limites rapportée dans l'article est le fait que les enfants migraineux sont aussi susceptibles d'avoir des anomalies structurelles et ne constituent ainsi pas le groupe contrôle le plus adéquat. Par ailleurs, les paramètres des instruments de neuroimagerie

utilisés actuellement permettent davantage de précisions dans les observations anatomiques. Dès 1997, Sheth et al. avaient mis en évidence l'existence d'une dysplasie corticale dans les aires suprasylviennes de l'hémisphère gauche chez une fillette de 8 ans ayant tous les symptômes EEG et cliniques de l'EPCT.

Par ailleurs, Eeg-Olofsson et ses collaborateurs (2000) rapportent aussi des anomalies au niveau de l'hippocampe et/ou à la jonction matière blanche/matière grise au niveau des gyri frontaux et temporaux, chez 56 % des enfants ayant une EPCT de leur échantillon.

Kanemura et son équipe (2011) se sont intéressés à la croissance du lobe préfrontal chez des enfants ayant une EPCT avec ou sans troubles cognitifs et comportementaux. Ils ont étudié les changements de volume dans les lobes frontaux et préfrontaux à l'aide d'une imagerie par résonance magnétique 3D, ainsi que les corrélations entre le développement du lobe préfrontal et la présence d'une activité épileptique (phase active). Des perturbations dans la croissance des lobes frontaux et préfrontaux ont été relevées chez certains d'entre eux. De plus, le ratio du volume préfrontal/frontal était stable ou décroissait chez certains enfants ER, alors qu'il aurait été attendu qu'il augmente si le développement avait été normal. Ainsi, ces auteurs rapportent qu'une phase active de longue durée, accompagnée de crises fréquentes, semble associée aux perturbations de la croissance du lobe préfrontal, engendrant des difficultés retrouvées sur le plan cognitif.

Dans une étude réalisée en « Voxel-Based Morphometry » (VBM), Pardoe et al (2013) ont rapporté une augmentation du volume de matière grise dans le gyrus frontal supérieur de manière bilatérale, dans l'insula et dans le gyrus frontal inférieur droit chez les enfants avec ER. Les auteurs mentionnent que les différences concernant le volume de

matière grise chez les enfants ER par rapport aux enfants contrôles ont tendance à se normaliser avec l'âge.

Dans une étude récente, Overvliet et al. (2013) ont mis en évidence une réduction de l'épaisseur corticale dans les régions périsylviennes de l'hémisphère gauche.

Cette réduction, normale durant la préadolescence (Muftuler et al., 2011), était plus précoce dans le groupe de 24 enfants ayant une EPCT par rapport aux enfants sains. De plus, un amincissement plus diffus du cortex était retrouvé dans les régions frontales, centro-pariétales et temporales de l'hémisphère gauche chez les patients, sans toutefois aucune corrélation avec les performances cognitives langagières.

Récemment, Lin et al. (2012) ont mis en évidence une hypertrophie du putamen chez les enfants ayant une EPCT bilatérale. De plus, les analyses de la forme des structures sous corticales ont démontré une élongation au niveau dorso-ventral du noyau caudé gauche et du putamen de manière bilatérale, avec une expansion du striatum ventral et dorsal (Figure 1). Ces auteurs ont par ailleurs indiqué qu'une augmentation du volume du putamen était associée à de meilleures performances cognitives, notamment en lien avec les fonctions exécutives.

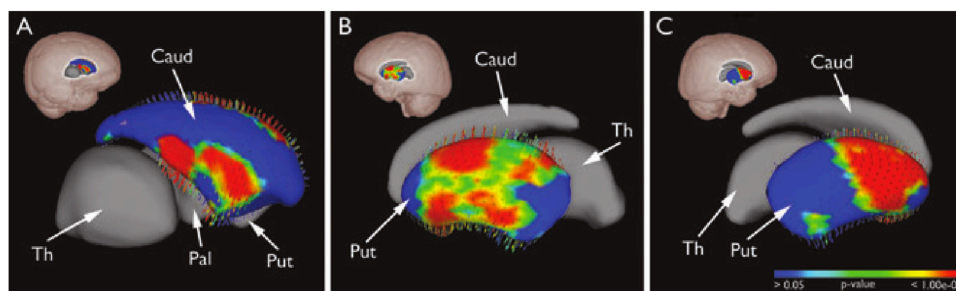


Figure 1: Hypertrophie du putamen chez enfants ayant une EPCT. Les cartes statistiques corrigées (False discovery rate - FDR) des structures sous corticales sont présentées en vue sagittale oblique.

Pulsipher et ses collaborateurs (2011) ont étudié les anomalies associées aux épilepsies idiopathiques généralisées (IGE); ces dernières regroupent un ensemble de syndromes hétérogènes qui débutent durant l'enfance et qui ont classiquement des IRM sans particularités. Toutefois, à l'imagerie structurale, certaines anomalies ont pu être relevées.

Ces auteurs rapportent avoir cherché à acquérir leurs données d'imagerie rapidement après l'apparition de l'épilepsie, afin de réduire l'influence d'une variable confondante : la durée de l'épilepsie.

Ce sont les réseaux thalamo-corticaux qui ont été notés comme pathophysiologiques dans ces épilepsies (Bernhardt et al., 2009; Tyvaert et al., 2009). Des études ont montré des anomalies thalamiques et corticales au niveau structurel, en particulier au niveau des lobes frontaux et dans la connectivité thalamo-frontale de la matière blanche. En effet, le thalamus et le lobe frontal sont deux structures impliquées dans les décharges associées à ces types d'épilepsie.

Dans une étude longitudinale (enfants vus au début de l'épilepsie et 2 ans plus tard), Tyvaert et al. (2009) démontrent que le patron de développement dans ces régions diffère chez les enfants IGE par rapport aux enfants du groupe contrôle. Dans les cerveaux des IGE, un déclin plus marqué dans le volume thalamique est relevé. Par ailleurs, comme attendu dans le développement normal à la fin de l'enfance et durant l'adolescence, les cerveaux des enfants sains montrent une diminution de la matière grise et une augmentation de la matière blanche (Sowell, Trauner, Gamst et Jernigan, 2002; Walhovd et al., 2005). Or, les enfants IGE montrent moins de développement de la matière blanche au niveau frontal

que les enfants contrôles, alors que les deux groupes présentent une diminution de volume de la matière grise comparable (Tyvaert et al., 2009).

D'autres études en volumétrie, dans ces mêmes régions d'intérêt, avaient mis en évidence des différences significatives. S'intéressant aux enfants ayant une épilepsie juvénile myoclonique, Kim et al. (2007) rapportent, dans une étude en VBM, une augmentation du volume de matière grise dans le lobe frontal alors que Ciumas et al. (2006) montrent une diminution de volume de la matière grise dans ces mêmes aires chez des enfants ayant des crises tonico-cloniques généralisées. Par ailleurs dans l'épilepsie de type absence, Chan et al. (2006) ont montré des diminutions locales dans le volume des matières blanche et grise dans les régions sous-corticales.

Ces trois études en VBM rapportent aussi des réductions du volume de matière grise dans les régions thalamiques antérieures. De plus, les résultats d'études de Betting (2006) chez l'adulte mettent en évidence l'existence de patrons d'anormalités corticales différents dans les épilepsies idiopathiques généralisées. Ainsi, ces études ne concordent pas, mais elles partagent un point commun: les anormalités se situent dans le thalamus antérieur et médian, une région fortement connectée avec le cortex préfrontal via la radiation thalamique antérieure (Fuster, 2002; Mori et al., 2002).

De plus, des travaux de recherche très récents ont investigué les caractéristiques de la matière blanche retrouvées chez les enfants ayant une EPCT en imagerie de diffusion. Kim et al. (2014) ont mis en évidence des valeurs de diffusivité axiale (AD) et moyenne (MD) plus élevées dans le faisceau longitudinal supérieur gauche, dans la partie rétrolenticulaire de la capsule interne, dans la radiation thalamique postérieure, dans le

striatum sagittal et dans le corps du corps calleux chez les enfants ayant une EPCT. De faibles performances au niveau du QI verbal et de la vitesse de traitement étaient corrélées avec une augmentation de diffusivité axiale dans le faisceau fronto-occipital supérieur gauche. De plus, une diminution de FA a aussi été retrouvée dans le splenium du corps calleux chez les enfants ayant un QI verbal faible.

Dans une étude récente réalisée en imagerie de diffusion, Ciumas et al. (2014) ont démontré une diminution de l'anisotropie fractionnelle (FA) et une augmentation de la diffusivité moyenne chez les patients, le plus souvent dans l'hémisphère ipsilatéral au foyer épileptique et majoritairement dans les régions pré- et post-centrales. Par ailleurs, ils ont aussi mis en évidence une corrélation négative entre la diminution en FA et la durée de l'épilepsie dans le gyrus précentral de manière bilatérale et dans le gyrus post-central gauche. Dans une étude utilisant la méthode « *tract-based spatial statistics* » (tbss; Smith et al., 2006), Xiao et al. (2014) rapportent des anomalies de la matière blanche plus diffuses dans l'hémisphère ipsilatéral au foyer épileptique. En comparant les patients versus les enfants du groupe contrôle, sans tenir compte de la localisation du foyer épileptique, ces auteurs rapportent une diminution de FA dans le corps et le splenium du corps calleux, dans le forceps majeur et mineur, dans le faisceau longitudinal supérieur bilatéral, dans le faisceau fronto-occipital supérieur bilatéral, dans le gyrus cingulaire bilatéral, dans la radiation thalamique antérieur, dans le faisceau corticospinal et dans le faisceau longitudinal inférieur droit.

2. Les objectifs expérimentaux de la thèse

Étant donné la grande diversité des caractéristiques décrites chez ces enfants dans la littérature, il nous a semblé indispensable d'intégrer l'ensemble de ces résultats afin d'avoir une perception plus globale de ce syndrome. Notre premier article avait pour but de proposer un état des lieux des connaissances sur le fonctionnement cognitif et comportemental des enfants ayant une EPCT, ainsi que de comprendre l'influence des variables cliniques dans la cognition chez ces enfants. Cette recension des écrits de la littérature nous permet d'émettre cette hypothèse :

1) Les enfants ayant une EPCT présenteront un profil hétérogène de difficultés cognitives et comportementales.

Les résultats de ce travail seront présentés dans l'article suivant :

=> Malfait, D. & Lippé, S. (2011) Troubles cognitifs et comportementaux chez l'enfant ayant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales. *Neuropsychologia Latinoamericana* (3), 1, 47-57.

Actuellement, il n'existe pas d'épreuves adaptées aux enfants en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle s'intéressant à la compréhension de lecture de phrases. Étant donné que cette compétence est fréquemment requise dans la vie quotidienne de l'enfant, il nous a paru intéressant de développer une épreuve de compréhension langagière, adaptée à la population pédiatrique, qui puisse nous permettre de définir les régions cérébrales actives durant la réalisation d'une telle tâche chez des enfants sains âgés de 9 à 14 ans.

Considérant les études antérieures menées en lecture chez l'adulte et chez l'enfant, nous sommes en mesure de formuler les hypothèses suivantes :

1) Les réseaux cérébraux traditionnellement activés en compréhension de lecture, comme les régions de Broca et de Wernicke, seront activés chez les enfants.

2) Les variables neuropsychologiques et la performance à la tâche permettront de prédire l'activité cérébrale dans les régions activées au cours de la tâche en IRMf.

Les résultats seront présentés dans ce second article :

=> Malfait, D., Tucholka, A., Tremblay, J., Leroux, J-M.(†), Lippé, S. (2014) Sentence-reading comprehension in children: an fMRI study (soumis) Brain and Language.

Nous avons constaté que les enfants ayant une EPCT présentent des difficultés langagières à l'oral et à l'écrit. De plus, l'activité épileptique est retrouvée dans les aires centrales et temporales du cerveau, incluant les régions impliquées dans la lecture et la compréhension. Ainsi, nous avons voulu investiguer l'organisation des réseaux cérébraux impliqués dans la réalisation d'une tâche de lecture et de compréhension de phrases chez ces enfants ayant une EPCT. Nous avons associé cette investigation en imagerie fonctionnelle à une évaluation cognitive exhaustive dans le but de pouvoir mieux caractériser notre groupe de patients. En réalisant cette étude combinée en neuropsychologie et en IRMf, ainsi qu'en tenant compte de la littérature, nous émettons les prédictions suivantes:

1) Les enfants épileptiques présenteront des faiblesses dans divers domaines cognitifs et particulièrement au niveau du langage.

2) Les patients dont l'épilepsie est apparue précocement dans leur développement présenteront davantage de difficultés sur le plan cognitif.

3) Les réseaux d'activations cérébrales différeront entre les enfants sains et les enfants épileptiques.

Dans ce troisième article, nous présenterons les résultats de cette étude :

=> Malfait, D., Tucholka, A., Mendizabal, S., Tremblay, J., Leroux, J-M.(†), Poulin C., Oskoui M., Srour, M., Carmant, L., Major, P., Lippé, S. (2014) fMRI brain response during sentence-reading comprehension in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (en révision) *Epilepsy Research*.

Les différentes recherches réalisées auprès de populations d'enfants épileptiques démontrent l'importance d'étudier les particularités anatomiques afin de mieux comprendre l'origine du trouble et les liens entre la neuroanatomie et les difficultés cognitives. Les nouvelles techniques d'acquisition et de traitement des données en imagerie cérébrale, notamment en imagerie pondérée en diffusion, permettent ainsi de mieux qualifier et quantifier les anomalies au niveau de la matière blanche. Dans ce quatrième article, notre but était de réaliser un travail d'intégration des diverses méthodes de traitement des données en imagerie pondérée en diffusion et d'exposer les applications de ces méthodes dans un contexte d'épilepsie pédiatrique. Les résultats de ce travail seront présentés dans l'article suivant :

=> Malfait, D., Tucholka, A., Lippé, S. (2013) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and pediatric epilepsy. *Journal of Pediatric Epilepsy* (2) 49–61.

Etant donné les hypothèses génétiques décrites en lien avec l'EPCT - sachant que certaines mutations pourraient engendrer des anomalies au niveau de la migration neuronale au cours du développement cérébral - il semble très intéressant d'étudier les spécificités structurelles des cerveaux des enfants ayant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales. Ainsi, nous avons réalisé des investigations de la matière grise et de la matière blanche à partir de données T1 et pondérées en diffusion, qui seront détaillées dans cette section. Considérant les données récentes de la littérature en imagerie cérébrale structurelle chez des enfants ayant des épilepsies idiopathiques en général, nos hypothèses sont les suivantes:

1) Des changements locaux au niveau du volume cortical seront retrouvés dans les cerveaux des enfants ayant une EPCT, en particulier dans les régions centrotemporales.

2) Les cerveaux d'enfants ayant une EPCT présenteront des anomalies diffuses au niveau de la matière blanche par rapport aux cerveaux d'enfants sains.

ARTICLE 1

Troubles cognitifs et comportementaux chez l'enfant ayant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales

Revista Neuropsicologia Latinoamericana, 2011, 3(1), 47-57

Troubles cognitifs et comportementaux chez l'enfant ayant une épilepsie
bénigne à pointes centro-temporales

Domitille Malfait ^{1,2} & Sarah Lippé ^{1,2}

¹ *Département de Psychologie, Université de Montréal, Canada.*

² *Centre de Recherche, CHU Sainte Justine, Montréal, Canada.*

Article publié dans Revista Neuropsychologia Latinoamericana, 2011, (3): 47-57

Résumé

L'épilepsie Rolandique ou épilepsie bénigne à pointes centrotemporales est la forme la plus fréquente des épilepsies idiopathiques de l'enfance, dont les premières manifestations surviennent entre 3 et 13 ans. Le pronostic de ces patients est bon, en raison notamment de la rémission spontanée de cette épilepsie à l'adolescence. Toutefois, des études récentes suggèrent la présence de troubles spécifiques, durant la phase active du syndrome, dans les sphères cognitive, affective et comportementale. Les particularités neuropsychologiques rapportées concernent les sphères langagières et perceptuelles, les capacités mnésiques et attentionnelles. De plus, quelques auteurs mentionnent la persistance de certaines spécificités dans le traitement de l'information après la rémission complète de cette épilepsie chez les patients. Cette revue de la littérature a pour but de recenser et de classer les divers troubles cognitifs et affectifs rapportés par les études récentes s'intéressant aux conséquences de cette épilepsie bénigne. Des travaux investiguant la qualité de vie de ces enfants viennent compléter cette recension.

Mots-clés : Epilepsie bénigne à pointes centro-temporales; épilepsie Rolandique; cognition; déficits neuropsychologiques; comportement; qualité de vie.

Abstract

Benign Rolandic epilepsy is the most common form of idiopathic epilepsy in childhood. The onset is between 3 and 13 years old. These patients have a good prognosis, mainly because of a spontaneous remission in adolescence. However, recent studies indicate the presence of specific disabilities during the active phase of the syndrome on cognition, behavior and emotional control. Neuropsychological impairments affect language, perception, attention and memory. Moreover, a few studies show that some peculiarities in information processing persist in these patients after complete remission of the epilepsy. The aim of this literature review is to identify and classify the various cognitive and affective difficulties, which are associated with this epilepsy. Research investigating quality of life are also reported in order to complete this review.

Keywords : Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes; Rolandic epilepsy; cognition; neuropsychological impairments; behavior; quality of life.

Introduction

L'épilepsie est une maladie ayant un spectre de sévérité très large. Quelques individus ne subiront qu'un nombre minimal de crises alors que d'autres auront de nombreuses crises, incontrôlables par la médication. La prévalence de l'épilepsie est très élevée chez l'enfant et les pronostics neurologiques et neuropsychologiques varient en fonction du type d'épilepsie. Les études à grandes cohortes qui incluent plusieurs types d'épilepsies tendent à montrer que la sévérité des troubles cognitifs est fonction du nombre de crises subies par les enfants, de la présence de lésions cérébrales visibles à l'imagerie par résonance magnétique et de la prise de plusieurs médicaments anti-convulsivants (Fastenau et al. 2009). Toutefois, certaines études ont montré la présence de troubles cognitifs au moment du diagnostic (Kolk, Beilmann, Tomberg, Napa & Talvik, 2001 ; Oostrom, Smeets-Schouten, Kruitwagen, Peters & Jennekens-Schinkel, 2003) et avant le diagnostic (Hermann, Jones, Sheth & Seidenberg, 2007). Les études récentes suggèrent que les troubles neuropsychologiques sont co-morbides à l'épilepsie et que le contrôle des crises n'est pas seul garant du pronostic neuropsychologique.

Certaines épilepsies sont considérées bénignes car les enfants vivent une rémission spontanée de leurs crises au cours de l'adolescence. Toutefois, chez les neuropsychologues, le terme bénin est contesté car ces enfants présentent souvent des atteintes cognitives, qui, selon quelques études, pourraient être maintenues après la rémission (Ay et al. 2009 ; Titomanlio, Romano, Romagnuolo & Del Giudice, 2003). Malheureusement, les données de suivis neuropsychologiques de ces enfants ne convergent pas toujours. Dans ce contexte, nous révisons les études publiées entre 1975 et 2010 (voir Tableau 1) s'étant intéressées à

l'un des syndromes épileptiques le plus commun de l'enfance, l'épilepsie à pointes centro-temporales (ou Rolandique) afin de clarifier la symptomatologie cognitive de ces enfants.

1. L'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales

1.1 Définition

Les épilepsies bénignes de l'enfance ont été décrites et classifiées en 1989 par la ILAE (« International League Against Epilepsy »). Ces syndromes épileptiques idiopathiques sont âge-dépendants. L'épilepsie à pointes centro-temporales (EPCT) se caractérise par des crises focales, brèves et peu fréquentes, sans lésion anatomique significative (Beaumanoir, Ballis, Varfis & Ansari, 1974 ; Blom, Heijbel & Bergfors, 1972). Ce syndrome apparaît traditionnellement en l'absence de déficits neurologiques, chez des enfants âgés de 3 à 13 ans, le plus fréquemment autour de 9-10 ans. Durant la phase active de ce syndrome, seuls certains enfants recevront une médication en raison de la sévérité de leurs crises. La rémission spontanée de ce syndrome survient autour de l'âge de 15 ans (Gobbi, Boni & Filippini, 2006 ; Loiseau, Duche, Cordova, Dartigues & Cohadon, 1988). Plus précisément, selon une méta-analyse de Bouma et ses collaborateurs (1997), 92% des enfants guérissent à l'âge de 12 ans et 99,8% guérissent avant l'âge de 18 ans. Sa prévalence varie entre 8 et 23% des différentes formes d'épilepsie de l'enfant (Lindgren, Kihlgren, Melin, Croona, Lundberg & Eeg-Olofsson, 2004). Il s'agit d'un syndrome idiopathique dont une prédisposition génétique est proposée (Lerman et Kivity, 1975 ; Wirrell, 1998).

1.2 Caractéristiques cliniques

Les crises ont lieu, la plupart du temps, lorsque l'enfant est endormi ou somnolent, lors des phases d'endormissement et de réveil (51-80% des cas). Toutefois, deux autres typologies sont retrouvées : chez 15% des enfants, les crises apparaissent indifféremment durant l'éveil et le sommeil et dans 10-20% des cas, elles ont lieu uniquement durant l'éveil. La présence d'un phénomène d'aura avant la crise, la perte de conscience et l'évolution secondaire en crise tonico-clonique généralisée constituent des caractéristiques atypiques et peu fréquentes dans l'épilepsie bénigne de l'enfant (Verrotti et al. 2002 ; Wirrell, Camfield, Gordon, Dooley & Camfield, 1995). La durée des crises varie entre 30 secondes et 2 à 3 minutes. Les crises survenant durant le sommeil sont plus longues que les crises diurnes. Leur fréquences est variable : dans 10 à 20% des cas, la crise sera unique et 60 à 70% des enfants auront entre 2 et 10 crises (Dulac, 2001). À la suite d'une première crise, il y a un risque de récurrence de 85%, mais plus des 2/3 des enfants ont peu de crises.

Les crises se manifestent par des phénomènes sensori-moteurs de la face et de l'oropharynx : secousses tonique ou tonico-clonique orofaciales et/ou oropharyngées, gêne pour bouger la langue ou pour avaler, hypersalivation. L'implication de la glotte et du pharynx (> 50 % des cas) génère l'émission involontaire de sons. Des difficultés d'expression orale, avec anarthrie et/ou dysarthrie, peuvent aussi être relevées durant la crise. Chez certains patients, les difficultés d'expression orale persistent durant les minutes suivant la crise, alors que les autres symptômes ont disparu. L'épilepsie à pointes centro-temporales peut également se traduire par des signes moteurs et/ou sensitifs d'un bras, d'une jambe ou d'un hémicorps (Loiseau et al. 1988). Dans 10% des cas, une paralysie de Todd est retrouvée en période post-critique.

La conscience de la personne est préservée dans 60% des cas. D'autres (13% des cas) demeurent conscients au début de la crise seulement. Finalement, dans les autres cas, la personne ne se rappelle pas de la crise.

Dans ce syndrome, la présence d'une activité épileptique intercritique (activité anormale non accompagnée de crises) est relevée dans les régions centrales et/ou centro-temporales (Commission on Classification and Terminology of the ILAE.,1989). Holmes (1993) rapporte que les anomalies intercritiques secondaires à l'activité épileptique peuvent être unilatérales (60% des cas) ou bilatérales (40% des cas). Lorsqu'elles sont unilatérales, elles se retrouvent plus souvent dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit (p.ex. 64% vs 36%) (Piccirilli, D'Alessandro, Tiacci & Ferroni, 1988).

2. Épilepsie bénigne et troubles cognitifs associés

En raison de la rémission spontanée des crises à l'adolescence, cette épilepsie a longtemps été considérée comme bénigne. D'ailleurs, la plupart des auteurs s'entendent sur le fait que les enfants avec EPCT ne présentent pas de différences significatives au niveau du fonctionnement intellectuel global comparativement aux enfants normaux (Danielsson & Pertermann 2009 ; D'Alessandro et al. 1990; Northcott et al. 2005 ; Papavasiliou, Mattheou, Bazigou, Kotsalis & Paraskevoulakos, 2005; Monjauze, Hommet, Khomsi & Tuller 2007). Toutefois, ces enfants auraient des déficits plus spécifiques. Blom et al. (1972), Beaumanoir et al. (1974), Lerman et al. (1975), Heijbel et Bohman (1975) et Beaussart et Faou (1978) ont été les premiers à s'intéresser à l'étude des caractéristiques électoencéphalographiques et neuropsychologiques des enfants ayant une EPCT.

Or, 40 ans plus tard, il paraît important de nuancer la caractérisation bénigne de cette épilepsie car plusieurs auteurs rapportent la présence de troubles cognitifs variés (Croona, Kihlgren, Eeg-Oloffsson & Eeg-Oloffsson, 1999 ; Nicolai, Aldenkampf, Arends, Weber & Vles, 2006).

En 1990, D'Alessandro et ses collaborateurs ont abordé des questions essentielles à notre compréhension du syndrome : le type de troubles que les enfants présentaient, leur généralisation à la vie quotidienne, leur lien avec la zone épileptique et leur maintien dans le temps. Ainsi, ils ont réalisé une étude longitudinale au sein de laquelle 44 enfants ayant une EPCT ont été évalués au cours de la phase active de leur épilepsie puis une fois en rémission, avec un critère d'un minimum de 4 ans sans crise, ni anomalie EEG. Ils ont évalué ces enfants avec EPCT dans les sphères langagières, perceptuelles et exécutives. En phase active, ils ont montré des déficits dans ces trois domaines. De plus, la seconde évaluation neuropsychologique, réalisée alors que les sujets épileptiques étaient en phase de rémission, ne montre aucune différence entre leurs performances et celles des enfants du groupe contrôle, suggérant ainsi une amélioration de leurs performances après la rémission. Quant à la zone épileptique, elle aurait un impact sur l'intensité et le type de difficultés secondaires car ils remarquent notamment que les enfants ayant un foyer bilatéral présentent, dans l'ensemble, davantage de troubles que ceux dont le foyer est unilatéral.

Les questions abordées par D'Alessandro et collaborateurs ont été reprises dans quelques travaux dans les 30 dernières années. Afin d'assurer une meilleure visibilité et davantage de clarté à cette revue, les travaux recensés sont classés en fonction du principal domaine cognitif étudié par les auteurs (voir tableau 1 à la fin de l'article).

Toutefois, comme certains auteurs le rappellent, l'évocation d'un déficit spécifique n'exclut pas l'existence de répercussions dans d'autres sphères. Par ailleurs, la terminologie utilisée pour qualifier les particularités neuropsychologiques chez ces enfants diverge selon les études. Par exemple, certains auteurs considèrent qu'une déviance d'un écart type par rapport à la moyenne ne permet pas de statuer sur la présence de troubles mais révèlent l'existence de fragilités dans la sphère étudiée. Il semble ainsi qu'une partie de la discordance dans la littérature provienne d'un manque de rigueur dans la définition statistique d'un déficit. Dans cette revue, nous avons considéré les troubles dès l'atteinte d'un écart-type sous la moyenne.

2.1 Les troubles dans la sphère langagière

2.1.1 Investigation des habiletés en langage oral

Les décharges épileptiques se concentrent dans les aires sylviennes et rolandiques inférieures (Lingdren et al. 2004). Plus spécifiquement, les décharges rolandiques sont susceptibles d'interférer sur les régions du gyrus supramarginalis, du pli courbe et de Broca, ces dernières étant notamment impliquées dans le langage oral. En raison de la localisation des décharges épileptiques des enfants ayant une EPCT, les habiletés langagières ont été particulièrement investiguées.

Dans une étude réalisée auprès de 27 sujets ayant une EPCT, âgés de 7 à 16 ans, Monjauze et ses collaborateurs (2005 & 2007) ont cherché à déterminer la présence de troubles du langage spécifiques et à définir ces atteintes. Interrogés à l'aide de questionnaires, les parents rapportent des difficultés concernant les habiletés cognitives en général, et plus spécifiquement en langage.

Selon eux, les aspects formels du langage, comme la phonologie, la morphosyntaxe et le langage écrit, seraient les plus affectés. Northcott et al. (2005 & 2007) ont confirmé une difficulté spécifique en conscience phonologique qui se maintient pendant au moins deux ans chez 42 enfants avec EPCT, âgés de 5 à 12 ans. La conscience phonologique réfère à l'identification des différents sons qui composent un mot (Chard & Dickson, 1999). Or, il a été bien démontré qu'un déficit dans cette habileté métalinguistique peut entraver certains apprentissages langagiers et tout particulièrement la lecture (Shankweiler et al. 1995).

D'autres auteurs rapportent des difficultés supplémentaires, Danielsson et al. (2009) se sont intéressés à l'étude de jeunes enfants, âgés de 4 à 7 ans, ayant une épilepsie Rolandique ou des décharges rolandiques. Les enfants avec EPCT obtiennent des performances significativement inférieures en compréhension de langage et en mémoire de phrases. Gündüz, Demirbilek & Korkmaz (1999) ont rapporté des difficultés langagières au niveau du vocabulaire et de la prosodie lors d'une recherche comparant 20 enfants ayant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales et un groupe d'enfants contrôles. Goldberg-Stern, Gonen, Sadeh, Kivity, Shuper & Inbar (2010) ont récemment confirmé les faiblesses au niveau du vocabulaire. Baglietto et al. (2001) rapportent des performances significativement faibles en dénomination d'image et en fluence verbale chez 9 enfants durant la phase active seulement de l'épilepsie. Les difficultés en fluence verbale ont été confirmées par plusieurs études (Lingdren et al. 2004 ; Croona et al. 1999 ; Riva et al. 2007 ; Goldberg-Stern et al. 2010).

Dans un travail de recherche investiguant le langage et les caractéristiques EEG chez un groupe de 24 enfants ayant une EPCT, Riva et al. (2007) ont choisi de diviser les enfants en deux sous-ensembles, en fonction de la localisation hémisphérique des pointes EEG les plus saillantes et de comparer les performances des groupes à plusieurs tâches cognitives. Selon ce classement, un écart statistiquement significatif est retrouvé uniquement pour les compétences en vocabulaire et en fluence verbale. Par ailleurs, ces auteurs indiquent que la présence de pointes multifocales a un impact plus négatif sur le développement de certaines capacités langagières telles que les connaissances sémantiques et la compréhension lexicale (D'Alessandro et al. 1990 ; Massa et al. 2001 ; Woolf, Weiskopf, Serra, Preissl, Birbaumer & Kraegeloh-Mann, 2005).

Lingdren et al. (2004) ont réalisé une étude longitudinale avec une cohorte de 32 enfants âgés de 7 à 15 ans ayant une épilepsie Rolandique. Leurs performances ont été comparées à celles d'un groupe contrôle préalablement apparié en âge, genre et niveau intellectuel. Durant la phase active de leur épilepsie, les sujets montraient des difficultés lors de tâches d'apprentissage d'un nouveau matériel verbal.

En somme, les troubles du langage retrouvés en phase active de l'épilepsie chez ces enfants concernent le vocabulaire, la fluence verbale, la compréhension, la phonologie, la morphosyntaxe, la conscience phonologique et le rappel d'un matériel verbal. Rappelons que la plupart des études ne trouvent des résultats significatifs que dans certaines habiletés du domaine du langage. Par exemple, Northcott et al. (2005) ont montré des troubles de la conscience phonologique, sans toutefois observer de trouble du langage dans les sphères expressives et réceptives.

Néanmoins, les troubles du langage semblent être souvent associés à cette épilepsie. D'ailleurs, l'association entre trouble spécifique du langage (en anglais « specific language impairment ») et activité épileptique pendant le sommeil, a aussi été démontrée. En effet, lorsque des enfants, a priori non épileptiques, présentant un trouble spécifique du langage, sont évalués en EEG du sommeil, des anomalies électroencéphalographiques sont retrouvées dans 24.3% et 93.8% des cas (Duvelleroy-Hommet et al. 1995 ; Nasr, Gabis, Savatic & Andriola, 2001). Certains auteurs parlent d'un continuum ayant d'un côté les enfants avec troubles spécifiques du langage et de l'autre, les enfants ayant une EPCT (Billard, Fluss & Pinton, 2009).

2.1.2 Particularités en lecture et en écriture

Les études évaluant les habiletés de lecture et d'écriture sont relativement récentes et encore peu nombreuses. Malgré cela, il semble y avoir consensus : les enfants ayant une EPCT ont des troubles de lecture, de compréhension de lecture et d'écriture. Par exemple, Papavasiliou et al. (2005) ont évalué les habiletés de langage écrit chez un groupe de 32 enfants âgés de 7 à 16 ans avec EPCT et un groupe d'enfants contrôles (N=36). Les sujets épileptiques ont obtenu des performances significativement inférieures aux épreuves d'épellation, de lecture à voix haute et de compréhension de texte. Les difficultés en compréhension de texte ont aussi été rapportées par des questionnaires soumis aux enseignants (Lingren et al., 2004).

En somme, les enfants ayant une EPCT montrent en majorité des troubles du langage oral et écrit. Dans le contexte où ces compétences surviennent relativement

tardivement au cours du développement, certains auteurs proposent une hypothèse de maturation pathologique chez ces enfants. En effet, Monjauze et al., (2007) suggèrent que chez des enfants ayant une épilepsie à début précoce, ces déficits au niveau du langage écrit pourraient constituer des séquelles de difficultés antérieures en langage oral, survenues durant l'enfance. Ces auteurs mettent d'ailleurs en évidence une typologie particulière de troubles en fonction de l'âge des enfants: les atteintes qui concernent davantage le langage oral seraient présentes chez les enfants entre 7 et 10 ans alors que les atteintes du langage écrit sont davantage retrouvées chez les adolescents de 11 et 16 ans.

2.2 Étude des sphères perceptuelle et motrice

Heijbel et Bohman (1975), Weglage, Demsky, Pietsch & Kurlemann (1997), Gündüz et al. (1999), Baglietto et al. 2001 et Danielsson & Petermann (2009) ont remarqué des déficits en perception visuospatiale, une faiblesse des capacités visuo-constructives ou visuomotrices chez des groupes de 16 à 40 enfants avec EPCT de 6 à 12 ans en comparaison à un groupe contrôle.

Völk-Kernstock, Willinger & Feutcha (2006) ont étudié les capacités de perception et d'orientation spatiale d'un groupe de 22 enfants ayant une épilepsie Rolandique, comparativement à celles d'enfants sains appariés en âge et en genre. Ces auteurs ne retrouvent pas de difficultés concernant les fonctions perceptuelles de base, mais les résultats deviennent significatifs lorsque les tâches se complexifient: perception visuospatiale, combinaison de perception et de rotation spatiale.

Deux études ont suivi un petit nombre d'enfants (N=9) longitudinalement qui présentaient, pendant la phase active, une activité interictale importante pendant la veille et le sommeil ; ces derniers ont montré une rémission des déficits neuropsychologiques de la sphère non verbale (coordination visuomotrice et habiletés perceptuelles globales) au moment de la guérison (Baglietto et al. 2001 ; D'Alessandro et al. 1990). À la rémission de l'épilepsie, Baglietto et ses collaborateurs ont remarqué à l'EEG, qu'une activité paroxystique restait présente durant l'éveil (et durant le sommeil mais grandement diminuée) chez leurs sujets alors qu'au niveau cognitif, leurs performances non verbales étaient normalisées et comparables à celles des sujets contrôles. De même, concernant les habiletés visuomotrices, D'Alessandro et al. (1990) obtiennent des performances moyennes, comparables à celles du groupe contrôle, dans leur cohorte de sujets avec EPCT en rémission depuis 4 ans.

Ainsi, des troubles visuospatiaux et visuomoteurs sont observés chez les enfants avec EPCT, surtout lorsque le matériel devient complexe. Toutefois, des études ayant suivi de petits échantillons d'enfants suggèreraient une amélioration des performances après la guérison de l'épilepsie.

2.3 Les troubles au niveau mnésique

En comparaison avec un groupe d'enfant contrôle, Weglage et al. (1997) ont noté la présence de faiblesses au niveau des capacités en mémoire à court terme des enfants avec EPCT, quelle que soit la modalité de présentation: auditivo-verbale ou visuelle. Ces faiblesses ont été récemment confirmées par d'autres études en modalité auditive (Metz-Lutz & Fillipini, 2006) et visuelle (Baglietto et al. 2001).

Dans une recherche réalisée en 2007, Northcott et al. ont comparé les habiletés mnésiques de 42 enfants ayant une épilepsie Rolandique, âgés de 6 à 12 ans, avec celles d'un groupe d'enfants contrôles, appariés en genre et en âge. Les résultats obtenus par les enfants épileptiques témoignent de performances mnésiques significativement inférieures, quel que soit le mode de présentation du matériel : auditivo-verbal ou visuel. Dans ces deux modalités, les enfants avec EPCT ont des difficultés à rappeler de manière immédiate un matériel séquentiel (mots/images) et un matériel global (histoire/dessin). Le rappel différé reste toutefois dans la norme, en comparaison avec le groupe contrôle, suggérant que les difficultés de ces enfants se situeraient davantage au niveau de l'encodage que du stockage ou de la restitution. De plus, lors des phases d'apprentissage, ces enfants épileptiques seraient aidés par la répétition du nouveau matériel (Laurent, Van der Linden, Cherif, Hilbert & Truche, 1997).

Les déficits mnésiques ne sont toutefois pas toujours notés dans les deux modalités. En effet, Croona et al. (1999) rapportent un déficit lors de l'apprentissage, le rappel immédiat et différé d'un matériel verbal dans un échantillon de 17 enfants, mais ne retrouvent pas de difficultés lorsque le matériel est visuel. A l'inverse, Völk-Kernstock et son équipe (2006) observent un déficit en mémoire spatiale, indépendamment de la complexité de la tâche.

Vago, Bulgheroni, Franceschetti, Usilla & Riva (2008) se sont intéressés spécifiquement aux habiletés en mémoire verbale d'enfants âgés de 7 à 12 ans, ayant une épilepsie Rolandique. Ils ont montré que les enfants de moins de 10 ans avaient des capacités d'apprentissage verbal inférieures à celles des enfants du groupe contrôle.

De plus, ces enfants avaient un faible indice de regroupement sémantique et de moins bonnes capacités en rappel différé indicé que leurs pairs, alors que les rappels libres immédiat et différé se situaient dans la moyenne des enfants de leur âge. Ces résultats pourraient suggérer une immaturité de l'utilisation spontanée de stratégies sémantiques qui se développent normalement avec l'âge (Moley, Olson, Halwes & Flavell, 1969 ; Delis, Kramer, Kaplan & Ober, 1994 ; Vicari, Pasqualetti, Marotta & Carlesino, 1999).

En somme, des troubles mnésiques ont été répertoriés en mémoire verbale et visuelle, à court terme et à long terme. Les difficultés proviendraient davantage de l'encodage que de la consolidation.

2.4 Les troubles exécutifs et attentionnels

Des difficultés attentionnelles sont retrouvées chez plus de la moitié des enfants, ayant une épilepsie à pointes centro-temporales (Piccinelli et al. 2008 ; Lingdren et al. 2004). Durant la phase active, Baglietto et al. (2001) rapportent des fragilités attentionnelles dans plusieurs tâches alors que Giordani et al. (2006) rapportent plus spécifiquement des difficultés en attention auditive. Cerminara et ses collaborateurs (2010) ont réalisé une étude sur les performances de 21 enfants avec EPCT dans chacune des différentes composantes de l'attention, selon le modèle de Van Zomeren et Brouwer (1994). Leurs performances étaient évaluées à l'aide d'une batterie de tests informatisés et elles étaient comparées à celles d'enfants sains appariés en âge, genre et dominance manuelle. Des différences significatives sont retrouvées en attention sélective, attention focalisée, attention divisée et au niveau du contrôle de l'impulsivité.

Gündüz et al. (1999) rapportent aussi des déficits concernant la gestion de l'impulsivité et de l'inhibition chez les enfants avec EPCT. De même, au niveau exécutif, Croona et al. (1999) notent des difficultés de planification et de résolution de problèmes comme en témoigne un score significativement plus faible chez les 17 enfants avec EPCT lorsqu'ils sont comparés avec un groupe d'enfants appariés en âge, sexe et niveau intellectuel.

Les difficultés attentionnelles et des fonctions exécutives que manifestent les enfants avec EPCT sont aussi corroborées par les recherches à base de questionnaires visant à étudier le comportement (voir section troubles affectifs et comportementaux).

3. Les particularités au niveau affectif et comportemental

3.1 Les troubles internalisés et externalisés

Des comorbidités psychiatriques sont souvent retrouvées chez les enfants épileptiques (Austin & Caplan, 2007). Les études s'intéressant aux enfants avec EPCT ont surtout investigué les troubles internalisés et externalisés à l'aide de questionnaires. Dans l'étude de 78 enfants ayant une épilepsie Rolandique, Yung, Park, Cohen & Garrison (2000) ont mentionné la présence de troubles du comportement : inattention, hyperactivité, agressivité et opposition.

L'étude réalisée par Weglage et ses collaborateurs en 1997, utilisant le questionnaire d'évaluation des comportements (CBCL : Achenbach, 1991) mettait en évidence la présence de ces mêmes troubles externalisés, s'accompagnant de problèmes sociaux.

Croona et al. (1999) ont étudié notamment les particularités comportementales des enfants avec EPCT. À l'aide d'un questionnaire créé pour l'étude et validé auprès d'une population contrôle, les parents des enfants épileptiques rapportent, dans l'ensemble, des problèmes d'inattention, de concentration, d'impulsivité, d'humeur et davantage de difficultés à comprendre les consignes. Toutefois, aucune de ces échelles n'est significative lorsque l'on regarde les scores attribués par les professeurs.

Dans leur étude investiguant notamment la qualité de vie des enfants avec EPCT, Northcott et al. (2007) rapportent des différences significatives concernant les préoccupations anxieuses et l'estime de soi, lorsque les résultats sont comparés à ceux d'un groupe contrôle. De plus, ils révèlent une faiblesse des capacités attentionnelles et des problèmes de concentration chez les enfants avec EPCT. Ces mêmes difficultés n'atteignent pas le seuil de significativité dans l'étude de Giordani et al. (2006). Par ailleurs, ces auteurs rapportent que les parents d'enfants avec EPCT attribuent des scores significativement plus élevés aux items concernant les « problèmes d'apprentissages » et les « préoccupations psychosomatiques » que les parents des enfants du groupe contrôle. Ces préoccupations psychosomatiques se reflètent notamment par des troubles du sommeil.

3.2 Les troubles du sommeil

L'étude des troubles du sommeil est particulièrement importante chez les enfants qui ont une épilepsie nocturne. Par exemple, nous savons que certaines caractéristiques épileptiques telles que les pointes continues pendant le sommeil sont associées à un déclin cognitif (Tassinari, Meletti, Volpi & Michelucci, 2001.). Par ailleurs, il est bien documenté que les troubles du sommeil engendrent des difficultés cognitives diurnes, en particulier de

l'attention et de la mémoire (Sawyer et al. 2009 ; Fallone et al. 2005). Ainsi, chez les enfants EPCT, les performances cognitives anormales pourraient être, en partie, dues à un manque de vigilance, secondaire à une fragmentation du sommeil (Kohrman et Carney, 2000 ; Stores, 2001). Dans ce contexte, Clemens et Olàh (1987) ont étudié le sommeil chez 11 enfants avec EPCT et 8 enfants contrôles et n'ont pas noté de différences significatives entre les deux groupes. En effet, l'organisation du sommeil et la fréquence des réveils ne semblent pas différer par rapport à ce qui est retrouvé chez les enfants de leur âge (Dalla Bernardina et Behini, 1976; Gozukirmizi, Dervent, Altinel & Zelbinci, 1982). Toutefois, les auteurs rapportent une différence significative quant à la durée des réveils après l'endormissement. En effet, les enfants avec EPCT étaient réveillés en moyenne pendant 24 minutes alors que le temps moyen d'éveil des enfants contrôles était de 6 minutes (Clemens et Olàh, 1987).

3.3 Évaluation de la qualité de vie

Des fragilités psycho-sociales sont souvent répertoriées chez les enfants et les adolescents épileptiques (Austin, Schafer & Deering, 2002). Dans différentes recherches, Sabaz et ses collaborateurs (2000) se sont intéressés à l'étude de la qualité de vie des enfants ayant un syndrome épileptique. Ils ont utilisé trois questionnaires : « Quality of Life in Childhood epilepsy Questionnaire » (QOLCE: Sabaz et al. 2000), le « Child Health Questionnaire » (CHQ: Landgraf, Abetz & Ware, 1996) et le « Child Behavior Check-List » (CBCL: Achenbach, 1991). La pertinence de l'utilisation de ces outils pour évaluer le comportement et la santé d'enfants épileptiques a déjà été prouvée dans la littérature (Hermann, Black & Chhabria, 1981; Gilliam et al. 1997).

Dans leurs travaux, Sabaz et al. (2000) décrivent une qualité de vie altérée des enfants épileptiques par comparaison à leurs pairs. Toutefois, ils précisent que celle-ci est significativement meilleure chez les enfants ayant une épilepsie idiopathique, par rapport à ceux atteints d'épilepsie symptomatique, ce qui n'est pas surprenant au regard de la moins grande sévérité des troubles et du relativement bon pronostic des syndromes d'épilepsie idiopathiques. Les échelles les plus affectées sont celles en lien avec la santé physique (symptomatologie du syndrome épileptique), la santé mentale (anxiété, dépression, estime de soi), les habiletés sociales (interactions et activités) et les capacités cognitives (attention, mémoire, langage).

S'intéressant plus spécifiquement à la qualité de vie des enfants ayant une épilepsie Rolandique, Connolly et al. (2006) ont réalisé une étude auprès de 30 enfants, âgés de 3 à 15 ans. Ces auteurs avaient pour but d'investiguer la qualité de vie de ces enfants et d'étudier les liens relatifs entre les capacités cognitives et la qualité de vie, en contrôlant l'impact émotionnel du syndrome chez le parent. Les analyses du CBCL (Achenbach, 1991) montrent des scores atypiques à l'échelle de compétences : 21% des enfants atteignent un seuil pathologique (norme attendue dans la population générale: 2%) et 23% d'entre eux se situent dans la zone limite (norme attendue : 8%). Une analyse plus spécifique des cotations obtenues dans cette échelle révèle des difficultés en lien avec les performances académiques, les relations sociales en général et l'implication dans des activités ou dans la vie familiale.

À cet effet, les auteurs rappellent l'importance du sentiment de compétence chez l'enfant, celui-ci étant nécessaire au développement ultérieur de compétences comme l'adaptation au changement et la maîtrise de soi.

De même, Northcott et al. (2007) ont étudié la qualité de vie de ses enfants grâce au questionnaire « Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire » (QOLCE; Sabaz et al. 2000). Ainsi, les parents des 42 enfants du groupe EPCT rapportent une qualité de vie plus faible chez leurs enfants, par rapport au groupe contrôle. Au niveau affectif, ils semblent significativement plus inquiets que les parents d'enfants appartenant au groupe contrôle, par les préoccupations anxieuses et l'estime de soi de leur enfant.

Ainsi, le caractère bénin de cette épilepsie est ici encore remis en cause, au regard des potentielles implications affectives et sociales futures. Par ailleurs, les analyses de Connolly et ses collaborateurs (2006) signalent que l'impact émotionnel de l'épilepsie sur le parent explique un tiers de la variance; ce facteur aurait davantage d'importance sur la qualité de vie de l'enfant que les performances cognitives. Ainsi, ils révèlent l'existence d'un lien entre l'impact émotionnel de l'épilepsie chez le parent et la qualité de vie de l'enfant. Ces résultats ne sont pas surprenants car l'influence de l'anxiété maternelle sur l'ajustement familial et sur la qualité de vie des enfants épileptiques a déjà été démontrée (Williams et al. 2003). Ces données rappellent aussi l'importance de mesurer objectivement les déficits dans la population d'enfants épileptiques et d'accorder une importance relative aux études à base de questionnaires.

4. Caractéristiques de l'épilepsie imputant sur la cognition

La fréquence des crises est souvent associée au pronostic des enfants épileptiques. Toutefois, chez les enfants avec EPCT, Danielsson et al. (2009) ont évalué les diverses sphères cognitives en divisant les enfants, selon la présence ou l'absence de crises. Ils n'ont trouvé aucune différence entre les deux groupes concernant les performances obtenues aux tests neuropsychologiques. Cela correspond aux résultats avancés par Weglage et ses collaborateurs dans leurs travaux réalisés en 1997 et par Goldberg-Stern et al. publiés en 2010. Ces auteurs n'ont pas pu extraire de profil spécifique à partir des caractéristiques EEG des enfants de l'étude. Deonna (2000) n'avait pas non plus obtenu de corrélations entre certains paramètres de l'EEG et des habiletés cognitives particulières.

Au delà de la fréquence des crises, l'effet d'une activité intercritique anormale sur la sévérité des troubles cognitifs associés a été particulièrement étudié. Selon Binnie (1996), les anomalies intercritiques à elles seules pourraient avoir un impact sur le fonctionnement cognitif de l'enfant, alors même que la fréquence des crises de celui-ci est faible. Massa et al. (2001) ont réalisé une étude auprès de 40 enfants avec EPCT répartis en 3 groupes, en fonction des complications évolutives scolaires et comportementales associées (échelle d'évaluation créée par les auteurs). Ces derniers remarquent la présence d'anomalies EEG intercritiques qui prennent la forme de pointes di-phasiques, de pointes-ondes (PO) et d'ondes lentes notamment chez les enfants avec complications modérées et sévères (37,5% des enfants avec EPCT). Enfin, durant la phase active de l'épilepsie, les auteurs ont repéré que cinq paramètres EEG de veille corrélaient avec les complications scolaires et comportementales.

Les enfants avec complications modérées présentent au moins 3/5 des paramètres EEG et les auteurs retrouvent l'ensemble de ces 5 paramètres sur les tracés EEG des enfants avec complications sévères.

De plus, on peut s'attendre à des altérations du fonctionnement cognitif au moment de l'activité anormale. En effet, à l'aide de la passation conjointe et simultanée d'une évaluation neuropsychologique informatisée et d'un EEG, des auteurs ont mis en évidence la présence de déficits cognitifs transitoires, notamment au niveau attentionnel lors de décharges subcliniques à l'EEG (Binnie, 1993, 1996; Siebelink, Bakker, Binnie & Kastelijn-Nost Trenté, 1988; Kastelijn-Nolst Trenté, Smit & Wilkins 1987; Sturniolo, Giannotti, Cortesi & Galletti, 1992).

En outre, l'impact de l'activité épileptique sur les fonctions cognitives pourrait se révéler être associé à sa localisation. Certains auteurs montrent en effet que la topographie du foyer épileptique (gauche vs droit) aurait une incidence sur le type d'atteintes cognitives transitoires secondaires (verbales vs visuospatiales) (Binnie, 1996). De plus, les travaux de Piccirilli et al. (1988) et D'Alessandro et al. (1990) ont montré le rôle de la topographie du foyer dans la latéralisation cérébrale du langage. Chez des sujets droitiers avec foyer épileptique gauche, en phase active, ils ont remarqué une latéralisation atypique du langage. Par ailleurs, Hommet et al. (2001) a mis en évidence des troubles de l'organisation du fonctionnement latéralisé dans une population de jeunes adultes en rémission complète d'une EPCT.

Toutefois dans la littérature, dans l'épilepsie à pointes centro-temporales, il n'y a pas de consensus concernant l'influence de l'activité épileptique sur la latéralisation et/ou le développement particulier de certaines fonctions cognitives (Northcott et al. 2005). Par exemple, Danielsson et son équipe (2009) et Völk-Kernstock et al. (2006) n'ont pas montré de différences au sein d'un groupe d'enfants avec EPCT selon la localisation / la bilatéralisation de leur foyer épileptique. Dans une étude publiée en 2010, Goldberg-Stern et al. n'ont pu établir de liens entre les résultats aux tests neuropsychologiques et la latéralisation du foyer épileptique. Dans un travail de recherche investiguant le langage et les caractéristiques EEG chez un groupe de 24 enfants ayant une EPCT - divisé en deux sous-ensembles en fonction de la localisation hémisphérique des pointes EEG - Riva et al. (2007) indiquent que la présence de pointes multifocales a un impact plus négatif sur le développement de certaines capacités langagières (connaissances sémantiques et compréhension lexicale) indépendamment de la localisation des foyers.

Le manque de consensus à cet égard pourrait provenir de la variabilité de certaines caractéristiques au sein du syndrome. Selon Riva et ses collaborateurs (2007), l'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales ne peut pas être considérée, au sens anatomique, comme une épilepsie focale car il s'agirait d'une forme d'épilepsie avec des signes d'hyperexcitabilité corticale qui varient en terme de fréquence, de côté et d'emplacement. La disparition ou l'apparition de foyers supplémentaires ipsi- ou contralatéraux peuvent être à l'origine de modifications fonctionnelles ultérieures. Ainsi, on ne peut pas considérer les perturbations cognitives des enfants ayant une EPCT en tenant compte uniquement de la localisation précise du foyer épileptique à un âge donné car des fluctuations sont possibles au cours du développement.

Enfin, il serait très difficile d'étudier la relation entre les caractéristiques EEG et les fonctions cognitives chez les enfants EPCT car la présence de décharges épileptiques varie de jour en jour (ou de nuit en nuit) chez le même individu (Lingdren et al. 2004).

5. Le fonctionnement cognitif après la rémission.

La rémission des crises à l'adolescence est un critère de la définition des EPCT. Lors d'études longitudinales, des auteurs se sont intéressés à l'évolution du profil neuropsychologique de ces enfants après la guérison, c'est-à-dire lorsque les enfants ne font plus de crises et ont un EEG normal depuis au moins 2 ans. Hommet et son équipe (2001) ont évalué les fonctions mnésiques, langagières et exécutives de 23 jeunes adultes. Ils ne retrouvent aucun déficit après la rémission. De même, les sujets avec une histoire d'EPCT évalués par Baglietto et al. (2001) obtiennent des performances cognitives (langage, fonctions perceptuelles, attention, mémoire) comparables à celles du groupe contrôle. Plusieurs auteurs rapportent que les faiblesses en apprentissage d'un matériel verbal ne sont plus notées alors que les sujets sont en phase de rémission (Lingdren et al., 2004 ; Massa et al., 2001). Toutefois, certaines études plus récentes rapportent un maintien des difficultés. Au niveau attentionnel, Titomanlio et al. (2003) ont observé des temps de réaction significativement plus longs et un nombre d'erreurs significativement plus élevé, dans une épreuve attentionnelle informatisée, chez 16 adolescents âgés de 10 à 16 ans, après la guérison de leur épilepsie. De plus, Metz Lutz et Filippini (2006) notent la persistance de déficits en mémoire à court terme verbale un an après la rémission, chez des enfants ayant eu des EEG atypiques en phase active. Finalement, Ay et al. (2009) observent un maintien des troubles en lecture après la guérison des enfants.

Ainsi, l'impact de l'activité EEG anormale chez ces enfants n'est pas clair. Une réorganisation dans la localisation des fonctions cognitives n'est pas souvent répertoriée et le nombre de crises ne semble pas être un élément perturbateur ; toutefois, certaines caractéristiques de l'activité interictale pourraient l'être. La rémission semble alors être favorable au fonctionnement cognitif, bien que des troubles puissent perdurer dans des sphères cognitives variées, chez certains enfants.

Discussion

Cette revue de la littérature montre bien qu'une histoire d'épilepsie, même bénigne, est un facteur de risque pour le développement cognitif et socio-affectif des enfants ; l'ensemble des études montre certaines atteintes. Le tableau 1 résume de manière exhaustive les troubles rapportés dans les différentes études. On remarque que les troubles attentionnels/exécutifs et du langage expressif sont présents dans plusieurs cohortes d'enfants étudiées. Mentionnons aussi que toutes les études ayant investigué la lecture ont montré des faiblesses significatives.

Toutefois, cette revue de littérature souligne aussi la variabilité des atteintes et du pronostic qui existe auprès de ces enfants. Nous avons soulevé dans ce travail la pertinence de vérifier la présence de troubles cognitifs et du comportement chez les enfants ayant une EPCT. Par ailleurs, rappelons qu'il existe aussi une forte proportion de ces enfants qui ne présentent pas de troubles. Par exemple, selon Monjauze et al. 2007, 60% des enfants avec EPCT ne présenteraient pas de troubles du langage. Ce manque d'homogénéité pourrait peut-être provenir de certaines caractéristiques telles que le nombre de crises et l'activité inter-critique.

A ce sujet, Monjauze et al. (2007) soulèvent que leur étude, effectuée chez des enfants qui montraient tous des anomalies à l'EEG, ne permet pas de comprendre pourquoi certains enfants obtiennent de bons résultats aux épreuves alors que d'autres échouent. Ici s'inscrit d'ailleurs tout le dilemme du bénéfice d'une prise en charge médicamenteuse chez ces enfants (pour une revue à ce sujet, consultez Hughes 2010). Il est probable que la classification actuelle des épilepsies bénignes ne nous permette pas de mettre en évidence des tableaux cliniques homogènes en neuropsychologie. Dans ce contexte, certains proposent de considérer les EPCT dans le spectre des états de mal épileptiques ayant lieu durant le sommeil (Overvliet et al. 2010).

Ainsi, les auteurs doivent maintenant se questionner sur l'origine potentielle de cette variabilité interindividuelle. Nous pouvons évoquer à titre d'hypothèse que cette épilepsie a pour cause un développement cérébral anormal provoqué par un désordre héréditaire ou génétique. Cette hypothèse, proposée par Doose et al. (2000), est supportée par l'étude de Metz-Lutz et Filippini (2006), ces derniers trouvant davantage d'ambidextrie chez les enfants avec EPCT, et par l'étude de Tedrus, Monseca & Melo (2009) montrant des anomalies en EEG quantifiées et associées aux performances scolaires des enfants avec EPCT. Afin de pouvoir tester cette hypothèse maturationnelle, les travaux futurs devront investiguer à la fois les composantes du développement cérébral, de la neuropsychologie développementale et de la génétique.

Conclusion

Nous connaissons les conséquences néfastes des troubles cognitifs et des apprentissages pour un enfant en développement. Ainsi, malgré une grande variabilité dans les résultats, il semble clair que les enfants présentant une EPCT doivent être soumis à une évaluation neuropsychologique complète dès le début de la phase active de l'épilepsie et après la rémission de l'enfant, afin d'octroyer les services pertinents. Finalement, les perturbations affectives et comportementales devraient aussi être abordées dès le moment du diagnostic afin de mettre en place des interventions spécifiques chez ces enfants.

Auteurs (année)	Population cible		Contrôles		Troubles cognitifs					Troubles comportementaux			
	Nombre	Nombre	Quotient Intellectuel	Verbaux		Écrit / Lecture	Non verbaux			Attention et/ou hyperactivité	Anxiété et/ou dépression	Sommeil	
				Apprentissage Expressif	Receptif		Apprentissage perceptif	Visuo	Intégration et coordination motrice				Mnésiques (MCT et MDT)
Heijbel (1975)	16	16	NS				X		X				
Piccirilli (1988)	43	15	apparié							X			
D'Alessandro (1990)	44	9	NS	X	X					X			
Weglage (1997)	40	40	inférieur				X	X					
Staden (1998)	20	/	/	X	X								
Metz-Lutz (1999)	22	/	/	X	X					X			
Croona (1999)	17	17	NS							X			
Gündüz (1999)	20	15	NS	X					X				
Schouten (2000)	10	54	/							X			
Deonna (2000)	19	/	/										
Yung (2000)	78	/	NS										X
Bagietto (2001)	9	9	inférieur	X	X					X			
Lindgren (2004)	32	25	apparié	X	X					X			
Papavasiliou (2005)	32	36	NS	X	X								
Northcott (2005)	42	/	NS										
Metz-Lutz (2006)	44	/	/							X			
Völk-Kernstock (2006)	22	22	NS						X				
Giordani (2006)	200	/	NS						X				
Northcott (2007)	42	40	NS	X	X								X
Monzaque (2007)	27	/	NS	X	X								
Riva (2007)	24	16	NS	X									
Piccinelli (2008)	20	21	NS									X	
Vago (2008)	24	16	NS	X								X	
Danielsson (2009)	25	25	NS	X	X								
Goldberg-Stern (2010)	36	36	NS		X								
Cerminara (2010)	21	21	NS									X	

Tableau 1 : Résumé des études investiguant les troubles cognitifs et comportementaux associés à l'EPCT.

NS: écart non significatif entre la population cible et le groupe contrôle.

X= présence d'un déficit soit par rapport au groupe contrôle, soit par rapports aux normes.

Références bibliographiques

- Achenbach, T. M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4–18 and 1991 Profile*. Burlington, VT, USA: University of Vermont Department of Psychiatry.
- Austin, J. K. Shafer, P. O., & Deering, J. B. (2002) Epilepsy familiarity, knowledge, and perceptions of stigma: report from a survey of adolescents in the general population. *Epilepsy Behav.* 3 (4), 368-375.
- Austin, J. K., & Caplan, R. (2007) Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia.* 48, (9), 1639-1651.
- Ay, Y., Gokben, S., Serdaroglu, G., Polat, M., Tosun, A., Tekgul, H., Solak, U., & Kesikci, H. (2009) Neuropsychologic impairment in children with rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol*, 41 (5), 359-363.
- Baglietto, M.G., Battaglia, F.M., Nobili, L., Tortorelli, S., De Negri, E., Grazia Calevo, M.G., Veneselli, E., & De Negri, M. (2001). Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43, 407–412.
- Beaumanoir, A., Ballis, T., Varfís, G., & Ansari, K. (1974). Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: a clinical, electroencephalographic, and teleencephalographic study. *Epilepsia*, 15, 301–315.
- Beaussart, M., & Faou, R. (1978). Evolution of epilepsy with rolandic paroxysmal foci: a study of 324 cases. *Epilepsia*, 19, 337–342.
- Billard, C., Fluss, J., & Pinton, F. (2009) Specific language impairment versus Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 50 (7), 21–24.
- Binnie, C. D. (1993). Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children. *Brain & Development*, 15, 23–30.
- Binnie, C. D. (1996). Les effets cognitifs des décharges EEG infracliniques. *Neurophysiologie Clinique*, 26, 1–5.
- Blom, S., Heijbel, J., & Bergfors, P. G. (1972). Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: prevalence and follow-up study of 40 patients. *Epilepsia*, 13, 609–619.
- Bouma, P. A. D., Bovenkerk A. C., Westendorp R. G. J., & Brouwer O. F. (1997). The course of benign partial epilepsy of childhood with centro-temporal spikes : a meta-analysis. *Neurology*, 48, 430-437.
- Cerminara, C., D'Agati, E., Lange, K.W., Kaunzinger, I., Tucha, O., Parisi, P., Spalice, A., & Curatolo, P. (2010) Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and the multicomponent model of attention: A matched control study. *Epilepsy & Behavior*, 19, 69–77.
- Chard, D. J., & Dickson, S. V. (1999). Phonological awareness : Instructional and assessment guidelines. *Intervent School Clinic*, 34, 261-270.

- 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.
- Clemens, B., & Oláh, R. (1987). Sleep studies in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: I. Sleep pathology. *Epilepsia*, 28, 20–23.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389–399.
- Connolly, A., Northcott, E., Cairns, D.R., McIntyre, J., Christie, J., Berroya, A., Lawson, J.A., Bleasel, A.F., & Bye, A.M.E. (2006) Quality of Life of Children With Benign Rolandic Epilepsy. *Pediatric neurology*, 35, (4), 240-245.
- Croona, C., Kihlgren, M., Eeg-Oloffsson, O., & Eeg-Oloffsson, K. E. (1999). Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41, 813–818.
- D’Alessandro, P., Piccirilli, M., Tiacci, C, Ibba, A., Maiotti, M., Sciarma, T., & Testa, A. (1990). Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 11, 265–269.
- Dalla Bernardina, B., & Beghini, G. (1976). Rolandic spikes in children with or without epilepsy (20 subjects polygraphically studied during sleep). *Epilepsia*, 17, 161–167.
- 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 & Behavior*, 16, 646–651.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., & Ober, B.A., (1994) *CVLT-C California Verbal Learning Test*. San Antonio, TX: Psychological Corp.
- Deonna, T. (2000). Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. *Epileptic Disorders*, 2, (Suppl. 1), 59–61.
- Doose, H., Neubauer, B. A., & Petersen, B. (2000) The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disorders*, 2 (1), 45-49.
- Dulac, O. (2001) Mechanisms, classification and management of seizure and epilepsy. In : *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*, edited by Jambaqué et al. Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York.
- Duvelleroy-Hommet, C., Billard, C., Lucas, B., Gillet, P., Barthez, M. A. , Santini, J. J. , Degiovanni, E., Henry, F., De Toffol, B., & Autret, A., (1995) Sleep EEG and developmental dysphasia: lack of a consistent relationship with paroxysmal EEG activity during sleep. *Neuropediatrics*; 26,14–18.
- Fallone, G., Acebo, C., Seifer, R., & Carskadon, M.A. (2005) Experimental restriction of sleep opportunity in children: effects on teacher ratings. *Sleep* 28, 1561–1567.
- Fasteneau, P. S., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Byars, A. W., de Grauw, T. J., Austin, J. K., & Dunn, D. W. (2009) Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology*. 73 (7), 526-34.

- Fonseca, L.C., Tedrus, G. M., Tonelotto, J. M., Antunes Td Tde, A., & Chiodi, M. G. (2001) School performance in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes.
- Gilliam, F., Wyllie, E., Kashden, J., Faught, E., Kotagal, P., Bebin, M., Wise, M., Comair, Y., Morawetz, R., & Kuzniecky, R. (1997) Epilepsy surgery outcome: Comprehensive assessment in children, *Neurology*, *48*, 1368–1374.
- Giordani B., Caveney A.F., Laughrin D., Huffman J.L., Berent S., Sharma U., Giles J.M., & Garofalo E.A., (2006). Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Research*, *70*, 89–94.
- Gobbi, G., Boni, A., & Filippini, M., (2006) The Spectrum of Idiopathic Rolandic Epilepsy Syndromes and Idiopathic Occipital Epilepsies: From the Benign to the Disabling. *Epilepsia*, *47*, (2), 62-66.
- Goldberg-Stern, H., Gonen, O.M., Sadeh, M., Kivity, S., Shuper, A., & Inbar, D. (2010) Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*, *19*, 12-16.
- Gozukirmizi, E., Dervent, A., Altinel, A., & Zelbinci, N. (1982) All night sleep recordings in benign childhood epilepsy. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, *53*, 28.
- Gündüz, E., Demirbilek, V., & Korkmaz, B. (1999) Benign rolandic epilepsy: neuropsychological findings. *Seizure*, *8*, 246–249.
- Heijbel, J., & Bohman, M. (1975) Benign epilepsy in children with centrotemporal EEG foci: intelligence, behaviour and school adjustment. *Epilepsia*, *16*, 679–687.
- Hermann. B.P., Black, R.B., & Chhabria, S. (1981) Behavioral problems and social competence in children with epilepsy. *Epilepsia*, *22*, 703–710.
- Hermann, B.P., Jones, J., Sheth, R., & Seidenberg, M. (2007) Cognitive and magnetic resonance volumetric abnormalities in new-onset pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* *14* (4), 173-80.
- Holmes, G. L. (1993), Benign Focal Epilepsies of Childhood. *Epilepsia*, *34*, 49–61.
- Hommet, C., Billard, C., Motte, C., du Passage, G., Perrier, D., Gillet, P., Prunier, C., de Toffol, B., & Autret, A. (2001) Cognitive function in adolescents and young adults in complete remission from benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epileptic disorders*, *3*, (4), 207-216.
- Hughes, J.R. (sous presse 2010) Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): To treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy & Behavior*.
- Kastelijjn-Nolst Trenité, D.G.A., Smit, A.M., & Wilkins, A.J. (1987) Interactions of epileptiform EEG discharges and cognition. *Epilepsy Research*, *1*, 239–245.
- Kohrman, M.H., & Carney, P.R. (2000) Sleep-related disorders in neurologic disease during childhood. *Pediatric Neurology*, *23*, 107–113.
- Kolk, A., Beilmann, A., Tomberg, T., Napa, A., & Talvik, T. (2001) Neurocognitive development of children with congenital unilateral brain lesion and epilepsy *Brain and Development*, *23*, (2), 88-96.

- Landgraf, J.M., Abetz, L., & Ware, J.E. (1996) *Child Health Questionnaire (CHQ): a user's manual*, (1st ed.) Boston, MA, USA: The Health Institute, New England Medical Center.
- Laurent, B., Van der Linden, M., Cherif, A., Hilbert, O., & Truche, A. (1997) Rehabilitation of memory: strategies, indications and limits. *Therapie*, 52, 509-513.
- Lerman, P. & Kivity, S. (1975) Benign focal epilepsy of childhood: a follow-up study of 100 recovered patients. *Archives of Neurology*, 32, 261-264.
- Lindgren, A., Kihlgren, M., Melin, L., Croona, C., Lundberg, S. & Eeg-Olofsson, O. (2004). Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5, 903–910.
- Loiseau, P., Duche, B., Cordova, S., Dartigues, J.F., & Cohadon, S. (1988) Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a follow-up study of 168 patients. *Epilepsia*, 29, 229–235.
- 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.
- 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. *Developmental Neuroscience*, 21,182-190.
- Metz-Lutz, M.N., & Filippini, M. (2006) Neuropsychological Findings in Rolandic Epilepsy and Landau-Kleffner Syndrome. *Epilepsia*, 47, (2), 71–75.
- Moley, B.E., Olson, F.A., Halwes, T.G., & Flavell, J.I. (1969) Production deficiency in young children's clustered recall. *Developmental Psychology*, 1, 26–34.
- 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 and Language*, 92, 300–308.
- Monjauze, C., Hommet, C., A. Khomsi, A. & Tuller L. (2007) Troubles du langage et séquelles linguistiques dans l'épilepsie partielle rolandique. *Psychologie française*, 52, 107-122.
- Nasr, J.T, Gabis, L., Savatic, M., & Andriola, M.R. (2001) The electroencephalogram in children with developmental dysphasia. *Epilepsy Behav*, 2,115–118.
- Nicolai, J., Aldenkamp, A.P., Arends, J., Weber, J.W., & Vles, J.S. (2006) Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behavior*, 8, 56-70.
- Northcott, E., Connolly, A.M., Berroya, A., Sabaz, M., McIntyre, J., Christie, J.M., Taylor, A., Batchelor, J., Bleasel, A.F., Lawson, J.A. & Bye, A.M. (2005) The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 46, 924-930.

- Northcott, E., Connolly, A.M., Berroya, A., McIntyre, J., Christie, J., Taylor, A., Bleasel, A.F., Lawson, J.A. & Bye, A.M. (2007). Memory and phonological awareness in children with Benign Rolandic Epilepsy compared to matched control group. *Epilepsy Research*, 75, 57-62.
- Oostrom, K. J., Schouten, A., Kruitwagen, C. L., Peters, A. C., & Jennekens-Schinkel, A. (2002) Attention deficits are not characteristic of schoolchildren with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy. *Epilepsia*. 43 (3), 301-10.
- Oostrom, K. J., Smeets-Schouten, A., Kruitwagen, C. L., Peters, A. C., & Jennekens-Schinkel, A. (2003) Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behavior in children with "epilepsy only"--a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics*. 112 (6), 1338-44.
- Overvliet, G. M., Besseling, R. M., Vles, J. S., Hofman, P. A., Backes, W. H., van Hall, M. H., Klinkenberg, S., Hendriksen, J., & Aldenkamp, A. P. (2010) Nocturnal epileptiform EEG discharges, nocturnal epileptic seizures, and language impairments in children: Review of the littérature. *Epilepsy Behav.* 19(4), 550-558.
- Papavasiliou, A., Mattheou, H., Bazigou, H., Kotsalis, C., & Paraskevoulakos, E. (2005) Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behavior*, 6, 50–58.
- Piccirilli, M., D'Alessandro, P., Tiacci, C., & Ferroni A. (1988) Language lateralization in children with benign partial epilepsy. *Epilepsia*, 29,19–25.
- Piccinelli, P., Borgatti R., Aldini, A., Bindelli, D., Ferri, M., Perna, S., Pitillo, G., Termine C., & Zamboni, F. (2008) Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50, 353–356.
- 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 & Behavior*, 10, 278-285.
- Sabaz, M., Cairns, D.R., Lawson, J.A., Nheu, N., Bleasel, A.F., & Bye, A.M.E. (2000) Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. *Epilepsia*, 41, 765–774.
- Sawyer, A.C.P., Clark, C.R., Keage, H.A.D., Moores, K.A., Clarke, S., Kohn, M.R., & Gordon, E. (2009) Cognitive and electroencephalographic disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep problems: New insights. *Psychiatry Research*, 170, 183–191.
- Siebelink, B.M., Bakker, D.J., Binnie, C.D., & Kastelijn-Nolst Trenité, D.G.A. (1988) Psychological effects of sub-clinical epileptiform EEG discharges in children's general intelligence tests. *Epilepsy Research*, 2, 117–121.
- Schouten, A., Oostrom, K., Peters, A.C.B., Verloop, D., & Jennekens-Schinkel, A. (2000) Set-shifting in healthy children and in children with idiopathic or cryptogenic epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42, 392-397.

- Shankweiler, D., Crain, S., Katz, L., Fowler, A.E., Liberman, A.M., Brady, S.A., Thornton, R., Lundquist, E., Dreyer, L., Fletcher, J.M., Stuebing, K.K., Shaywitz, S.E., & Shaywitz, B.A. (1995) Cognitive profiles of reading-disabled children: comparison of language skills in phonology, morphology, and syntax. *Psychological Science*, *6*, 149-156.
- Staden, U., Isaacs, E., Boyd, S.G., Brandl, U., & Neville, B.G.R. (1998) Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics*, *29*, 242–248.
- Stores, G. (2001) Sleep patterns in the epilepsies. In: Stores G, Wiggs L, editors. *Sleep disturbance in children and adolescents with disorders of development: its significance and management*. (p. 97–106) London: Mac Keith Press.
- Sturniolo, M.G., Giannotti, F., Cortesi, F., & Galletti, F. (1992) Partial childhood epilepsy and reaction time: the effect of interictal EEG discharges. *Neurophysiologie Clinique*, *22*, 287–99.
- Tassinari, C.A., Meletti, S., Volpi, L., & Michelucci, R. (2001) Electrical status epilepticus of sleep. In: Dinner DS, Lüders HO, editors. *Epilepsy and sleep, physiological and clinical relationships*. San Diego: Academic Press; 155–172.
- Tedrus, G.M.A.S., Fonseca, L.C., & Melo, E.M.V. (2009) Learning disabilities in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes: analysis of band power of the qEEG and rolandic discharges. *Clin Neurophysiol*, *120*, 1–7.
- Titomanlio, L., Romano, A., Romagnuolo, G., & Del Giudice, E. (2003) Subtle neuropsychological alterations in children with rolandic epilepsy. *Italian Journal of Pediatrics*, *29*, 276-280.
- Vago, C., Bulgheroni, S., Franceschetti, S., Usilla, A., & Riva, D. (2008) Memory performance on the California Verbal Learning Test of children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsy and Behavior*, *13*, 600–606.
- Van Zomeren, A.H., & Brouwer, W.H. (1994) *Clinical neuropsychology of attention*. New York: Oxford University Press.
- Verrotti, A., Latini, G., Trotta, D., Giannuzzi, R., Cuttarella, R., Morgese, G., & Chiarelli, F. (2002) Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. *Pediatric Neurology*, *26*, 26–29.
- Vicari, S., Pasqualetti, P., Marotta, L., & Carlesino, G.A. (1999) Word-list learning in normally developing children: effects of semantic organization and retention interval. *Italian Journal of Neurological Science*, *20*, 119–128.
- Vinayan, K., Biji, V., Thomas, & Sanjeev V. (2005) Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrottemporal Spikes (BECTS). *Seizure*, *14*, 207-212.
- Völk-Kernstock, S., Willinger, U. & Feucht, M. (2006) Spatial perception and spatial memory in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Epilepsy Research*, *72*, 39–48

- Weglage, J., Demsky, A., Pietsch, M., & Kurlmann, G. (1997) Neuropsychological, intellectual and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *39*, 646–651.
- Williams, J., Steel, C., Sharp, G.B., DelosReyes E., Phillips T., Bates, S., Lange, B., May, L., & Griebel, M.L. (2003) Parental anxiety and quality of life in children with epilepsy. *Epilepsy Behavior*, *4*, 483-486.
- Wirrell, E.C., Camfield, P.R., Gordon, K.E., Dooley, J., & Camfield C.S. (1995) Benign rolandic epilepsy: atypical features are very common. *Journal of Child Neurology*, *10*, 455–458.
- Wirrell, E.C. (1998) Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, *39*, (4), 32–41.
- Woolf, 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*, 1661–1667.
- Yung, A.W.Y., Park, Y.D., Cohen, M.J., & Garrison, T., (2000) Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatric Neurology*, *23*, 391–395.

ARTICLE 2

Sentence-reading comprehension in children: An fMRI study

Domitille Malfait ^{1,2}, Alan Tucholka ^{2,3}, Julie Tremblay ², Jean Maxime Leroux (†), Sarah Lippé ^{1,2}

¹ University of Montreal, Psychology Department, Montreal, QC, Canada.

² CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, QC, Canada.

³ Barcelona Beta Brain Research Center, Pasqual Maragall Foundation, Barcelona, Spain.

(submitted)

Summary

Introduction: Reading abilities are required in everyday life. Sentence comprehension is heavily predictive of academic achievement. This study aimed to reveal brain networks involved in sentence comprehension in children.

Method: Eighteen healthy children (age=11 y.o. 8 m. \pm 20 m.; 11 boys) underwent a neuropsychological assessment and performed a block-design fMRI task in which they read a pair of complex sentences and decided whether the target sentence (the second sentence in the pair) was true or false given the meaning of the first one. The task therefore required both reading comprehension and decision making from verbal material.

Results: In this study, the fMRI task significantly activated language-specific regions, such as the left inferior frontal gyrus, bilateral middle and superior temporal gyri, and left supramarginal and angular gyri ($p < 0.05$ FWE corrected). Furthermore, activation levels in frontal and temporal brain regions were predicted by working memory and reading skills, respectively.

Conclusion: Already in children, working memory components of reading comprehension skills best reflect frontal lobe activations, whereas reading capacities per se better reflect temporal lobe activations. This efficient and reliable sentence reading comprehension fMRI task for children is achieved in a minimal duration and suitable in a paediatric clinical setting.

Keywords: reading, children, functional magnetic resonance imaging (fMRI), language, cognition, sentence-reading comprehension.

1. Introduction

Reading comprehension is essential to academic success. Reading is a complex linguistic cognitive capacity consisting of the mental processing of visually presented words (Fiez et Petersen, 1998). Once word recognition becomes automatic, sentences can be read fluently and eventually understood (Frith, 1985). This high-level capacity requires various steps, such as visual detection and decoding of phonological entities, working memory abilities, syntactic and semantic representations (Rimrod et al., 2009). Understanding the meaning of a whole sentence requires an adequate coordination between these steps (Breznitz et Misra, 2003). Although the cerebral networks necessary for reading comprehension are well delineated in adults, little is known about children's cerebral networks in relation to reading comprehension. Because skills necessary for reading comprehension develop during childhood, the organization of cerebral networks involved in a reading comprehension task may differ in children compared to adults. Defining reading comprehension brain network during development could support better understanding of abnormal reading comprehension capacities and help in predicting reading comprehension outcome in neurosurgery candidates.

In adults, converging results from studies on reading single words, pseudo-words (Capek et al., 2004; Constable et al., 2004; Fiez et Petersen, 1998; Shaywitz et al., 2003; Simos et al., 2002), or sentences (Ben-Shachar, Hendler, Kahn, Ben-Bashat et Grodzinsky, 2003; Capek et al., 2004; Cooke et al., 2006; Grossman et al., 2002; Hashimoto et Sakai, 2002; Keller, Carpenter et Just, 2001; Kiehl, Laurens et Liddle, 2002) in healthy, developmental, or clinical populations (Barde, Yeatman, Lee, Glover et Feldman, 2012;

Berl et al., 2010; Schulz et al., 2009; Shaywitz et al., 2003; Simos, Rezaie, Fletcher, Juranek et Papanicolaou, 2011; Turkeltaub, Gareau, Flowers, Zeffiro et Eden, 2003) indicate the involvement of a widespread network, including occipito-temporal, temporo-parietal, and frontal regions (Cattinelli, Borghese, Gallucci et Paulesu, 2013; Joubert et al., 2004; Price, 2012). The left occipito-temporal cortex is responsible for the early visual processing for both lexical and non-lexical stimuli (Dehaene et Cohen, 2011; Indefrey et al., 1997) while grapheme-phoneme correspondence decoding requires the supramarginal gyrus (Meyler et al., 2007) and the posterior triangular and opercular portions of inferofrontal gyrus (Brodmann Areas (BA) 44/45) mostly in the left hemisphere (Fiez, 1997).

For reading comprehension, sophisticated processing such as inference and integration (Cain, Bryant et Oakhill, 2004) based on semantic and syntactic knowledge are essential. Semantic knowledge is the linguistic knowledge shared by a population. This knowledge is extracted from the meanings of words and the relations between words within sentences (Jeannerod, 2002). Previous studies demonstrate that left-middle and superior temporal regions contribute predominantly to lexico-semantic processing of visually presented stimuli (Rossell, Price et Nobre, 2003). Researchers have emphasized the involvement of the anterior temporal lobe and the angular gyrus in semantic processing from words and sentence reading (Bavelier et al., 1997; Cutting et al., 2006; Vandenberghe, Price, Wise, Josephs et Frackowiak, 1996). In addition to the left temporal areas, the left inferior frontal gyrus (IFG), BA 47 in particular, has been associated with semantic processing (Huang et al., 2012; Vandenberghe et al., 1996).

Finally, activations in ventro-lateral portion of the left prefrontal cortex have been associated with semantic representations (Sabsevitz, Medler, Seidenberg et Binder, 2005) and semantic retrieval (Buckner, Koutstaal, Schacter et Rosen, 2000).

Moreover, adequate syntactic treatment is also required to understand a sentence. Syntax refers to the rules that govern the appropriate organization of words in a sentence and give the sentence meaning. Kaan et al. (2002) report that none of language processing regions are syntax-specific. Rather, this skill seems to be based on a large network of areas, including middle and superior part of the temporal lobe and left IFG. Notably, inferior frontal regions' activations may not only be related to syntactic processing but also to executive functions such as working memory, a mandatory skill for syntactic processing (Bookheimer, 2002; Kaan et Swaab, 2002; Rimrodt et al., 2009; Santi et Grodzinsky, 2007). For this study, we developed an fMRI sentence reading comprehension task, involving semantic and syntactic processing, specifically for children. We examined the activated network, in relation to required cognitive skills, of children who performed the task.

2. Methods

2.1 Participants

Twenty-four right-handed French-speaking subjects participated in this study, which included a neuropsychological evaluation and functional magnetic resonance imaging (fMRI) recording. The neuropsychological assessment was conducted with each child to ensure that he or she had a sufficient reading level to perform the language and control tasks.

Participants were excluded from the study if they had brain injury, learning disabilities or Full Scale IQs below 85, psychiatric disorders, any metal in their bodies, or if they were claustrophobic. Six children were excluded from analyses due to poor task performance (accuracy under 65%; n=2), low IQ (n=1), or excessive motion during the scan (n=3). The remaining eighteen children (mean age: 11 y.o. 8 m. \pm 20 m.; 7 female) had normal or corrected-to-normal vision.

All participants and their parents gave written informed consent prior to study participation. The ethics, scientific, and administrative committee of CHU Sainte-Justine, Montreal, approved this study.

2.2 Neuropsychological testing

The neuropsychological assessment included IQ, reading accuracy, reading comprehension, visual perception, and processing speed. Intelligence was assessed using a standardized age-appropriate measure: the Wechsler Intelligence Scale (WISC IV) (Wechsler, 2005b). Reading abilities were assessed using the Alouette Reading Test (Lefavrais, 2005) to ensure participants' reading speed and accuracy. Words and non-words reading of the Wechsler Individual Achievement Test (WIAT) (Wechsler, 2005a) and reading comprehension (Woodcock, Johnson et Mather, 1989) were also used.

2.3 Functional MRI design

Participants completed a reading-sentence comprehension task during which a functional neuroimaging scan was performed. Total fMRI scan time was 8:15 minutes. Our fMRI reading task was inspired by an fMRI task developed by Schafer (2012).

In our block-design task, the paradigm consisted of alternating 27-second blocks of a reading comprehension task, *sentence reading* (R), and a control task, *symbol detection* (S). The task was performed in French with French-Canadian children. During the language task, children were asked to read a pair of sentences and decide whether the target sentence (the second sentence in the pair) was true or false given the meaning of the first one: “The boy watching the spider heard the rooster.” / “The spider heard the rooster” (literal translation of “Le garçon qui regardait l’araignée entendit le coq.” / “L’araignée entendit le coq”).

Therefore, the task required both reading comprehension and decision making. Sentences were created with embedded or conjoined relative clauses. Sentences containing embedded clauses are known to require more effort and time to process than those without (Schafer, 2012). Therefore, we adjusted the length, level of vocabulary, and use of the active or passive form to assure sentence equivalence. Our sentences were reviewed by a speech therapist to ensure they had the same syntactic complexity. If participants answered before the screen changes (within 9 seconds), they were asked to read both sentences again.

Some studies have used fixation cross or viewing of meaningless line drawings as passive control condition (Bookheimer, Zeffiro, Blaxton, Gaillard et Theodore, 1995; Lindenberg et Scheef, 2007). Here we used a control task that implies higher level processing to control for the motor, visual, and executives aspects of the task. Children had to find a target symbol within two lines of non-verbal and non-figurative symbols. They had to find one or two target symbols among distractors (Figure 1).

Blood oxygen level-dependent (BOLD) changes were measured using a whole brain EPI sequence with the following parameters: TR=3,000 ms, TE=30 ms, FOV=240 mm, voxels 3 mm isotropic, slices=46, 168 volumes, head coil=8 channels.

2.5 MRI data analysis

Data were analyzed using SPM8 software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, UK, <http://www.fil.ion.ac.uk/spm>) with Matlab 7.8.0 (R2009a; MathWorks, Natick, MA). We created a template from our anatomical data using the Diffeomorphic Anatomical Registration through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) (Ashburner, 2007). First, for each participant we calculated the rigid transformation matrix to resample each T1 image in the MNI space. Second, using DARTEL, grey matter, white matter, and cerebrospinal fluid, probability maps were generated from all 18 participants. These maps were then placed in MNI space, using the transformation matrix already created. Our template was generated based on the mean of all individuals' maps, to be then implemented in functional data analysis.

2.6 Functional MRI data analysis

Preprocessing analysis was performed with SPM8. First, the standard motion correction was performed. Second, we realigned the mean functional image to the MNI referential. We estimated the rigid body registration of one participant's functional data to their structural data during the anatomo-functional coregistration step. Then, we normalized functional images on our DARTEL template. The resulting warped images were smoothed with an isotropic Gaussian kernel of 8 mm full-width at half-maximum (FWHM).

For General Linear Model (GLM), we included motion regressor and model time and dispersion derivatives of the canonical hemodynamic response function (HRF) in order to capture small differences in latency and duration of peak responses. To optimize our analysis, we used the template's grey matter mask from our DARTEL segmentation. GLM was performed at individual and group levels to investigate brain activations during the reading and control tasks.

The contrast of interest was the language condition (R) versus the symbol task (S). Age and IQ were considered covariates of no interest in the GLM. We performed whole brain analysis and set the statistical threshold to 0.05 (corrected for multiple comparisons using Familywise Error corrections (FWE)) and minimal cluster size of 5 voxels.

2.7 Neuropsychological and behavioral fMRI data analysis

We performed statistical analysis to determine associations between fMRI task performances and age for each group. We also looked at correlation between age and fMRI activations in each region of interest (ROI) using bivariate correlations. Then, we performed analysis to predict fMRI activations in each ROI by neuropsychological and fMRI task performances measures using hierarchical regression, after considering the effect of age. We also wanted to predict fMRI reading task performances by neuropsychological measures using the same statistical method.

3. Results

3.1 Neuropsychological assessment

All participants had sufficient capacities to adequately perform the fMRI reading task (Table 1).

Tests	Cognitive functions	Mean (sd)
Alouette (z score)	Reading speed	0.4 (0.8)
	Number of errors	0.3 (0.8)
	Accuracy	0.4 (0.5)
WIAT Standard score = SS	Words reading	109 (7)
	Pseudo words reading	110 (8)
Woodcock (SS)	Reading comprehension	119 (15)
WISC IV (SS)	Global Intelligence Quotient	110 (14)

Tableau 1 : Neuropsychological results summary.

3.2 Behavioral performances during fMRI task

As for behavioral performance, all participants successfully completed the task (Table 2). Performances were very similar for both tasks with a correct answer rate of about 75% of the trials. As expected, we also found correlation between age and accuracy during the fMRI reading task ($r=.824$; $p=0.000$), as well as age and reaction time during the fMRI reading task ($r=-.707$; $p=0.001$).

	Mean	Standard deviation
Sentence reading accuracy	0.75	0.18
Sentence reading reaction time (ms)	6586	1145
Symbols accuracy	0.74	0.1
Symbols reaction time (ms)	6275	808

Tableau 2: Behavioral performance during fMRI task

3.3 Association between behavioral performances during the reading fMRI task and performances in neuropsychological reading tasks

Overall, the hierarchical regression model predicted 86% of fMRI reading task accuracy in children when we included age, word reading, reading comprehension, and working memory index (WM). In particular, we found that the fMRI reading task accuracy was well predicted by age ($R^2=.679$; $F=25.34$; $p=0.000$) (Table 3).

	R^2	ΔR^2	β	S.E. β	ΔF
Step 1	.679**				
Age			.824**	.164	25.34*
Step 2	.862*	.183*			3.98*
Age			.653 **	.158	
Reading Comp.			.241	.142	
WM			.201	.155	
Word reading			.252	.129	

Tableau 3: Hierarchical regression summary for neuropsychological variables predicting accuracy during fMRI reading task (* $p<0.05$; ** $p<0.01$).

For fMRI reading task reaction time, we included age, processing speed index (IQ) and reading speed (Alouette) in the hierarchical regression analysis. Overall, the model predicted 54% of reaction time in children; we found that fMRI reading task reaction time was well predicted by age ($R^2=.500$; $F=15.00$; $p=0.001$), but the addition of the two other variables was not significant ($\Delta R^2=.039$; $F=0.55$; $p=0.59$) (Table 4).

	R^2	ΔR^2	β	S.E. β	ΔF
Step 1	.500**				
Age			-.707**	.183	15.00**
Step 2	.539	.039			0.55
Age			-.707**	.191	
Processing speed			.197	.192	
Reading speed			.001	.195	

Tableau 4: Hierarchical regression summary for neuropsychological variables predicting reaction time during fMRI task (** $p<0.01$).

3.4 Functional activations: Contrast language versus control task

Children showed increased BOLD signal for the reading task compared to the control task in regions typically associated with sentence-reading in the left parieto-temporal region, the supramarginal and angular gyri (Table 5 and Figure 2), large increase in the left middle temporal gyrus (MTG) and superior temporal gyrus (STG), including BA 21 and BA 22. In addition, activations were found in the left IFG, including BA 45, also called the pars triangularis, and the orbital part of the inferior frontal gyrus, BA 47. The most rostral portion of the IFG, including a small part of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), BA 46, also showed activations.

Regions	Cluster size (nb voxels)	Peak MNI coordinates			Peak intensity T value	Peak z score	p value
		x	y	z			
Left inferior frontal gyrus	130	-54	21	18	10.23	5.5	0.001
Left middle temporal gyrus	31	-57	-6	-12	9.56	5.35	0.002
Left superior/middle temporal gyrus	144	-57	-33	0	11.83	5.84	0.000
Left supramarginal and angular gyri	6	-45	-51	24	7.64	4.81	0.024
Right superior/middle temporal gyrus	7	60	-9	-9	8.51	5.07	0.007

Tableau 5: Group activation results: Contrast sentence reading vs. symbol detection. FWE corr. $p < 0.05$.

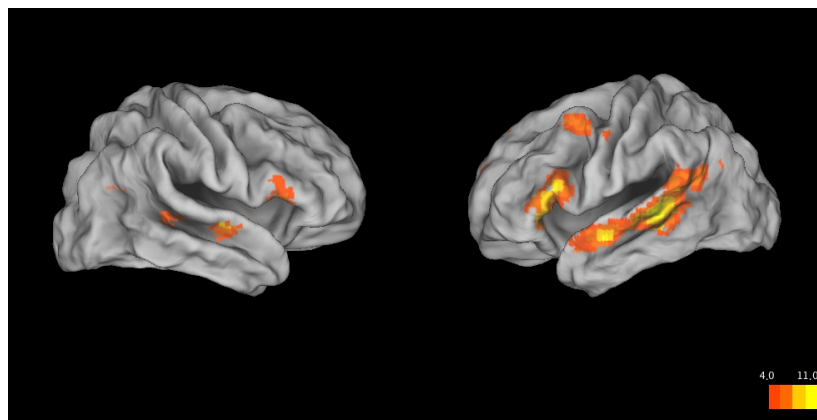


Figure 2: Group activation map for 18 healthy children performing the task: Contrast sentence-reading vs. symbol detection (FWE corr. $p < 0.05$; for visualization, peak intensity thresholds are set from 4 and 11).

3.5 Association between functional activations during fMRI task and age

In the left IFG pars triangularis of healthy control, we found an increase of BOLD signal with age ($r=0.536$; $p=0.022$). Similarly, age tends to be associated with activations in left middle frontal gyrus (MFG) ($r=0.465$; $p=0.06$) and in left MTG ($r=0.450$; $p=0.06$). There were no significant association between age and right temporal brain activations.

3.6 Statistical analyses of functional activations and behavioral performances during fMRI task

Overall, in the left IFG triangularis, the regression model predicted 59% of the variance, when we included age and fMRI task accuracy. Interestingly, the addition of fMRI task accuracy in the model is significant ($p=0.006$) and this variable explained an additional 30% of the variance (Table 6).

	R ²	ΔR ²	β	S.E. β	ΔF
Step 1	.287*				
Age			.536*	.218	6.05*
Step 2	.588**	.301**			10.22**
Age			-.261	.303	
Reading acc.			.967**	.303	

Tableau 6: Hierarchical regression of brain activation in left IFG triangularis with accuracy (* $p<0.05$; ** $p<0.01$).

In left MTG, the hierarchical regression model included age and fMRI task accuracy and it explained 52% of the variance. Adding accuracy in the model was significant ($p=0.006$) and explained 32% of the variance in the left MTG activations (Table 7). Reading accuracy during fMRI task was not associated with right temporal regions.

	R ²	ΔR ²	β	S.E. β	ΔF
Step 1	.202 [#]				
Age			.450 [#]	.231	3.80 [#]
Step 2	.523**	.320**			9.40**
Age			-.373	.326	
Reading acc.			.999**	.326	

Tableau 7: Hierarchical regression of brain activation in left MTG with accuracy ([#]p<0.07; *p<0.05; **p<0.01).

3.7 Statistical analyses of functional activations and neuropsychological variables

Overall, the hierarchical regression model predicted 58% of left IFG pars triangularis brain activations when we included age, working memory, and reading comprehension (Woodcock). We found that the introduction of the two cognitive variables together in the model explained additional 29% variance in left IFG pars triangularis activations but variance appeared to be shared by all variables (Table 8).

	R ²	ΔR ²	β	S.E. β	ΔF
Step 1	.287*				
Age			.536*	.231	5.24*
Step 2	.583*	.295*			3.89*
Age			.153	.244	
Working memory			.388	.243	
Reading comp.			.413	.216	

Tableau 8: Hierarchical regression of brain activation in left IFG pars triangularis using cognitive variables as predictors (*p<0.05).

For both left temporal regions (MTG, STG), the hierarchical regression model were not significant when including age, word reading score, text reading accuracy index (Alouette), and reading comprehension (Woodcock). We did not find any specific significant predictors of temporal lobe regions activations. Indeed, variance appeared to be shared by the three reading variables, and thus no variable constitutes a better predictor than the others.

4. Discussion

The results of our fMRI task are congruent with previous neuroimaging studies in children and adults revealing the involvement of a robust and large cerebral network, including temporal and frontal areas during reading tasks (Berl et al., 2010; Blumenfeld, Booth et Burman, 2006; Cousin et al., 2007; Demonet et al., 1992; Jobard, Crivello et Tzourio-Mazoyer, 2003; Joubert et al., 2004; Keller et al., 2001; Price, 2013; Stoeckel, Gough, Watkins et Devlin, 2009; Vigneau et al., 2006).

In this study, increased BOLD signal during the sentence-reading comprehension task was shown in regions typically associated with sentence-reading tasks in the left frontal region and in the bilateral temporal lobes, and these activations increased with age in left frontal and temporal regions. Moreover, activations correspond to those normally observed in fMRI reading task in children involving semantic judgment (Berl et al., 2010; Blumenfeld et al., 2006).

In Berl et al.'s (2010) study, children were asked to read sentences in the scanner, and assessment of their comprehension was performed outside the scanner for compliance verification. During the reading task, activations were shown along the left superior temporal sulcus and in the contralateral regions, right superior and middle temporal gyri, and bilateral inferior and middle frontal gyri. In Blumenfeld et al. (2006), participants were asked to decide whether the third word of a list presented visually was related to the meaning of one of the two previous words. Similar to our results, they showed activations in the inferior and middle frontal gyri and in the inferior and middle temporal gyri during semantic processing.

In our study, age predicted accuracy during fMRI task. Interestingly, even if age explained most of the variance, the cognitive variables (working memory, reading comprehension and word reading) also contribute to predict accuracy during the fMRI task. Word reading, reading comprehension and working memory assessments are thus essential ingredient for clinical investigations as they clearly evoke reading comprehension network.

Moreover, positive correlations were found between age and activations in left IFG triangularis, and this correlation tended to be also significant in left MFG and MTG. This association between brain activation strength and age has also been mentioned in several fMRI studies in healthy children (Luna, Padmanabhan et O'Hearn, 2010; Schapiro et al., 2004; Schmithorst et al., 2014; Szaflarski et al., 2012; Szaflarski et al., 2006). We also demonstrated that both reading comprehension and working memory predict BOLD signal in left IFG. Thus, BOLD signal in our fMRI task appears to be strongly linked to related cognitive processes.

In addition, our study demonstrated that increased accuracy at our fMRI reading comprehension task was related to increased activations in both left IFG and left MTG. This implies that these regions may be more important for syntactic-semantic reading comprehension and decision making as found in others fMRI studies in adult and children (Blumenfeld et al., 2006; Huang et al., 2012; van Oers et al., 2010). However, contrary to our findings, activations in left inferior frontal gyrus have been negatively associated with performances to the task in others studies in children (Berl et al., 2010; Blumenfeld et al., 2006). The discrepancy of this result may be explained by the fact that executive demand was high in our study.

There is still some debate about whether these activations could be more related to syntax processing only or to working memory aspects, which are required to analyze syntax (Cutting et al., 2006; Gabrieli, Poldrack et Desmond, 1998; Price, 2012; Smith, Jonides, Marshuetz et Koeppel, 1998). In this respect, we demonstrated that working memory skills and reading comprehension abilities are very good predictors of left inferior frontal regions activations, but cannot predict temporal lobe region activations. It thus seems that in children, frontal regions are of particular importance for reading comprehension as they govern working memory and reading comprehension, whereas temporal lobe regions may be best related to reading skills per se.

In this experiment, we did not report any activation in the visual word form area (VWFA). During the fMRI task, both experimental and control condition of symbol search required VWFA, which further supports the idea that VWFA is not exclusively linked to lexical material. Given that left occipito-temporal cortex is responsible for the early visual processing for both lexical and non-lexical material (Indefrey et al., 1997), our “font” symbols baseline condition was an accurate control for visual and motor aspects.

5. Conclusion

In summary, this study presents a new fMRI task that could be used to clearly identify regions associated with sentence-reading comprehension in children in less than 10 minutes. Such brevity is a very important asset when working with children. This task is very flexible and could have many variants, including changes in syntactic or vocabulary complexity, and could be adjusted for specific population, such as dyslexic children or children who read poorly.

It also allows clinician to obtain precious information about the reading network of an individual with respect to pre-operative scanning in a limited time. Finally, we believe an ecological task as proposed here is more relevant to test neurosurgical candidates for outcome prognosis.

Source of support

This work was supported by a grant from the Savoy Foundation and the CHU Sainte-Justine, Montreal, QC.

Acknowledgements

We extend our thanks and appreciation to the children and families who participated in our study.

References

- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95-113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- Barde, L. H. F., Yeatman, J. D., Lee, E. S., Glover, G. et Feldman, H. M. (2012). Differences in neural activation between preterm and full term born adolescents on a sentence comprehension task: Implications for educational accommodations. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2, Supplement 1(0), S114-S128. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2011.10.002>
- Bavelier, D., Corina, D., Jezzard, P., Padmanabhan, S., Clark, V. P., Karni, A., . . . Neville, H. (1997). Sentence reading: a functional MRI study at 4 tesla. *J Cogn Neurosci*, 9(5), 664-686. doi: 10.1162/jocn.1997.9.5.664
- Ben-Shachar, M., Hendler, T., Kahn, I., Ben-Bashat, D. et Grodzinsky, Y. (2003). The neural reality of syntactic transformations: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci*, 14(5), 433-440.
- Berl, M. M., Duke, E. S., Mayo, J., Rosenberger, L. R., Moore, E. N., VanMeter, J., . . . Gaillard, W. D. (2010). Functional anatomy of listening and reading comprehension during development. *Brain and Language*, 114(2), 115-125. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2010.06.002>
- Blumenfeld, H. K., Booth, J. R. et Burman, D. D. (2006). Differential prefrontal-temporal neural correlates of semantic processing in children. *Brain Lang*, 99(3), 226-235. doi: 10.1016/j.bandl.2005.07.004
- Bookheimer, S. (2002). Functional MRI of language: New approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci*, 25, 151-188. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142946
- Bookheimer, S., Zeffiro, T., Blaxton, T., Gaillard, W. et Theodore, W. (1995). Regional cerebral blood flow during object naming and word reading. *Hum Brain Map*, 3, 93-106.
- Breznitz, Z. et Misra, M. (2003). Speed of processing of the visual–orthographic and auditory–phonological systems in adult dyslexics: The contribution of “asynchrony” to word recognition deficits. *Brain and Language*, 85(3), 486-502. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0093-934X\(03\)00071-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0093-934X(03)00071-3)
- Buckner, R. L., Koutstaal, W., Schacter, D. L. et Rosen, B. R. (2000). Functional MRI evidence for a role of frontal and inferior temporal cortex in amodal components of priming. *Brain*, 123 Pt 3, 620-640.
- Cain, K., Bryant, P. et Oakhill, J. (2004). Children’s Reading Comprehension Ability: Concurrent Prediction by Working Memory, Verbal Ability, and Component Skills. *Journal of Educational Psychology*, 96(1), 31-42. doi: 10.1037/0022-0663.96.1.31
- Capek, C. M., Bavelier, D., Corina, D., Newman, A. J., Jezzard, P. et Neville, H. J. (2004). The cortical organization of audio-visual sentence comprehension: an fMRI study at

- 4 Tesla. *Brain Res Cogn Brain Res*, 20(2), 111-119. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2003.10.014
- Cattinelli, I., Borghese, N. A., Gallucci, M. et Paulesu, E. (2013). Reading the reading brain: A new meta-analysis of functional imaging data on reading. *Journal of Neurolinguistics*, 26(1), 214-238. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroling.2012.08.001>
- Constable, R. T., Pugh, K. R., Berroya, E., Mencl, W. E., Westerveld, M., Ni, W. et Shankweiler, D. (2004). Sentence complexity and input modality effects in sentence comprehension: An fMRI study. *Neuroimage*, 22(1), 11-21. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.001
- Cooke, A., Grossman, M., DeVita, C., Gonzalez-Atavales, J., Moore, P., Chen, W., . . . Detre, J. (2006). Large-scale neural network for sentence processing. *Brain Lang*, 96(1), 14-36. doi: 10.1016/j.bandl.2005.07.072
- Cousin, E., Peyrin, C., Pichat, C., Lamalle, L., Le Bas, J. F. et Baciou, M. (2007). Functional MRI approach for assessing hemispheric predominance of regions activated by a phonological and a semantic task. *Eur J Radiol*, 63(2), 274-285. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.01.030
- Cutting, L. E., Clements, A. M., Courtney, S., Rimrodt, S. L., Schafer, J. G., Bisesi, J., . . . Pugh, K. R. (2006). Differential components of sentence comprehension: beyond single word reading and memory. *Neuroimage*, 29(2), 429-438. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.07.057
- Dehaene, S. et Cohen, L. (2011). The unique role of the visual word form area in reading. *Trends Cogn Sci*, 15(6), 254-262. doi: 10.1016/j.tics.2011.04.003
- Demonet, J. F., Chollet, F., Ramsay, S., Cardebat, D., Nespoulous, J. L., Wise, R., . . . Frackowiak, R. (1992). The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain*, 115 (Pt 6), 1753-1768.
- Fiez, J. A. (1997). Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp*, 5(2), 79-83.
- Fiez, J. A. et Petersen, S. E. (1998). Neuroimaging studies of word reading. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 914-921.
- Frith, U. (1985). Beneath the surface of developmental dyslexia. Dans P. In K., J., Marshall, & M., Coltheart (Eds.) (dir.), *Surface Dyslexia, Neuropsychological and Cognitive Studies of Phonological Reading* (p. 301-330). London: Erlbaum.
- Gabrieli, J. D., Poldrack, R. A. et Desmond, J. E. (1998). The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 906-913.
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Alsop, D., Detre, J., Chen, W. et Gee, J. (2002). Age-related changes in working memory during sentence comprehension: An fMRI study. *Neuroimage*, 15(2), 302-317. doi: 10.1006/nimg.2001.0971
- Hashimoto, R. et Sakai, K. L. (2002). Specialization in the left prefrontal cortex for sentence comprehension. *Neuron*, 35(3), 589-597.

- Huang, J., Zhu, Z., Zhang, J. X., Wu, M., Chen, H. C. et Wang, S. (2012). The role of left inferior frontal gyrus in explicit and implicit semantic processing. *Brain Res, 1440*, 56-64. doi: 10.1016/j.brainres.2011.11.060
- Indefrey, P., Kleinschmidt, A., Merboldt, K. D., Kruger, G., Brown, C., Hagoort, P. et Frahm, J. (1997). Equivalent responses to lexical and nonlexical visual stimuli in occipital cortex: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage, 5*(1), 78-81. doi: 10.1006/nimg.1996.0232
- Jeannerod, M. (2002). *Cerveau intime (Le)*. Editions Odile Jacob.
- Jobard, G., Crivello, F. et Tzourio-Mazoyer, N. (2003). Evaluation of the dual route theory of reading: A metaanalysis of 35 neuroimaging studies. *NeuroImage, 20*(2), 693-712. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00343-4
- Joubert, S., Beauregard, M., Walter, N., Bourgouin, P., Beaudoin, G., Leroux, J. M., . . . Lecours, A. R. (2004). Neural correlates of lexical and sublexical processes in reading. *Brain Lang, 89*(1), 9-20. doi: 10.1016/S0093-934X(03)00403-6
- Kaan, E. et Swaab, T. Y. (2002). The brain circuitry of syntactic comprehension. *Trends Cogn Sci, 6*(8), 350-356.
- Keller, T. A., Carpenter, P. A. et Just, M. A. (2001). The neural bases of sentence comprehension: A fMRI examination of syntactic and lexical processing. *Cereb Cortex, 11*(3), 223-237.
- Kiehl, K. A., Laurens, K. R. et Liddle, P. F. (2002). Reading anomalous sentences: An event-related fMRI study of semantic processing. *Neuroimage, 17*(2), 842-850.
- Lefavrais, P. (2005). *Test d'analyse de la lecture et de la dyslexie : Alouette-R*. Paris: Éditions du centre de psychologie appliquée.
- Lindenberg, R. et Scheef, L. (2007). Supramodal language comprehension: Role of the left temporal lobe for listening and reading. *Neuropsychologia, 45*(10), 2407-2415. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.02.008
- Luna, B., Padmanabhan, A. et O'Hearn, K. (2010). What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain Cogn, 72*(1), 101-113. doi: 10.1016/j.bandc.2009.08.005
- Meyler, A., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Lee, D., Hoeft, F., Whitfield-Gabrieli, S., . . . Just, M. A. (2007). Brain activation during sentence comprehension among good and poor readers. *Cereb Cortex, 17*(12), 2780-2787. doi: 10.1093/cercor/bhm006
- Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage, 62*(2), 816-847. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.062
- Price, C. J. (2013). Current themes in neuroimaging studies of reading. *Brain Lang, 125*(2), 131-133. doi: 10.1016/j.bandl.2013.02.002
- Rimrodt, S. L., Clements-Stephens, A. M., Pugh, K. R., Courtney, S. M., Gaur, P., Pekar, J. J. et Cutting, L. E. (2009). Functional MRI of sentence comprehension in children with dyslexia: Beyond word recognition. *Cerebral Cortex, 19*(2), 402-413. doi: 10.1093/cercor/bhn092

- Rossell, S. L., Price, C. J. et Nobre, A. C. (2003). The anatomy and time course of semantic priming investigated by fMRI and ERPs. *Neuropsychologia*, 41(5), 550-564.
- Sabsevitz, D. S., Medler, D. A., Seidenberg, M. et Binder, J. R. (2005). Modulation of the semantic system by word imageability. *Neuroimage*, 27(1), 188-200. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.012
- Santi, A. et Grodzinsky, Y. (2007). Working memory and syntax interact in Broca's area. *Neuroimage*, 37(1), 8-17. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.047
- Schafer, R. J., Page, K. A., Arora, J., Sherwin, R. et Constable, R. T. (2012). BOLD response to semantic and syntactic processing during hypoglycemia is load-dependent. *Brain and Language*, 120(1), 1-14. doi: 10.1016/j.bandl.2011.07.003
- Schapiro, M. B., Schmithorst, V. J., Wilke, M., Byars, A. W., Strawsburg, R. H. et Holland, S. K. (2004). BOLD fMRI signal increases with age in selected brain regions in children. *Neuroreport*, 15(17), 2575-2578.
- Schmithorst, V. J., Vannest, J., Lee, G., Hernandez-Garcia, L., Plante, E., Rajagopal, A., . . . The, C. A. C. (2014). Evidence that neurovascular coupling underlying the BOLD effect increases with age during childhood. *Hum Brain Mapp*. doi: 10.1002/hbm.22608
- Schulz, E., Maurer, U., van der Mark, S., Bucher, K., Brem, S., Martin, E. et Brandeis, D. (2009). Reading for meaning in dyslexic and young children: Distinct neural pathways but common endpoints. *Neuropsychologia*, 47(12), 2544-2557. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.028>
- Shaywitz, S. E., Shaywitz, B. A., Fulbright, R. K., Skudlarski, P., Mencl, W. E., Constable, R. T., . . . Gore, J. C. (2003). Neural systems for compensation and persistence: Young adult outcome of childhood reading disability. *Biol Psychiatry*, 54(1), 25-33.
- Simos, P. G., Breier, J. I., Fletcher, J. M., Foorman, B. R., Castillo, E. M. et Papanicolaou, A. C. (2002). Brain mechanisms for reading words and pseudowords: An integrated approach. *Cereb Cortex*, 12(3), 297-305.
- Simos, P. G., Rezaie, R., Fletcher, J. M., Juranek, J. et Papanicolaou, A. C. (2011). Neural correlates of sentence reading in children with reading difficulties. *Neuroreport*, 22(14), 674-678. doi: 10.1097/WNR.0b013e328349ecf7
- Smith, E. E., Jonides, J., Marshuetz, C. et Koeppel, R. A. (1998). Components of verbal working memory: Evidence from neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 876-882.
- Stoeckel, C., Gough, P. M., Watkins, K. E. et Devlin, J. T. (2009). Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex*, 45(9), 1091-1096. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2008.12.004>
- Szaflarski, J. P., Altaye, M., Rajagopal, A., Eaton, K., Meng, X., Plante, E. et Holland, S. K. (2012). A 10-year longitudinal fMRI study of narrative comprehension in children and adolescents. *Neuroimage*, 63(3), 1188-1195. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.049

- Szaflarski, J. P., Schmithorst, V. J., Altaye, M., Byars, A. W., Ret, J., Plante, E. et Holland, S. K. (2006). A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of language development in children 5 to 11 years old. *Ann Neurol*, 59(5), 796-807. doi: 10.1002/ana.20817
- Turkeltaub, P. E., Gareau, L., Flowers, D. L., Zeffiro, T. A. et Eden, G. F. (2003). Development of neural mechanisms for reading. *Nat Neurosci*, 6(7), 767-773. doi: 10.1038/nn1065
- van Oers, C. A., Vink, M., van Zandvoort, M. J., van der Worp, H. B., de Haan, E. H., Kappelle, L. J., . . . Dijkhuizen, R. M. (2010). Contribution of the left and right inferior frontal gyrus in recovery from aphasia. A functional MRI study in stroke patients with preserved hemodynamic responsiveness. *Neuroimage*, 49(1), 885-893. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.057
- Vandenberghe, R., Price, C., Wise, R., Josephs, O. et Frackowiak, R. S. (1996). Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature*, 383(6597), 254-256. doi: 10.1038/383254a0
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Herve, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O., . . . Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30(4), 1414-1432.
- Wechsler, D. (2005a). Wechsler Individual Achievement Test 2nd Edition (WIAT II). London: The Psychological Corp.
- Wechsler, D. A. (2005b). *Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants: WISC IV*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Woodcock, R. W., Johnson, M. B. et Mather, N. (1989). *Woodcock-Johnson Psycho-Educational Battery-Revised*. DLM Teaching Resources.

ARTICLE 3

fMRI brain response during sentence-reading comprehension in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes

Malfait D.^{1,2}, Tucholka A.^{2,3}, Mendizabal S.^{1,2}, Tremblay J.², Leroux, J-M.(†), Poulin C.⁴, Oskoui M.⁴, Srour M.⁴, Carmant L.^{5,6}, Major P.^{5,6}, Lippé S.^{1,2}

¹ University of Montreal, Psychology Department, Montreal, QC, Canada.

² CHU Ste Justine Research Center, Montreal, QC, Canada.

³ Barcelona Beta Brain Research Center, Pasqual Maragall Foundation, Barcelona, Spain.

⁴ Neurology department, CHU Ste Justine, Montreal, QC, Canada.

⁵ University of Montreal, Neurosciences Department, Montreal, QC, Canada

⁶ Division of Pediatric Neurology, Mc Gill University, Montreal, QC, Canada.

Epilepsy Research (under review)

Summary

Introduction: Children with benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS) often show language difficulties. Abnormal epileptic activity is found in central and temporal regions of the brain, affecting regions involved in reading, semantic and syntactic comprehension. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), we studied reading networks in BECTS children with a new sentence-reading comprehension task involving semantic and syntactic processing.

Method: 15 children with BECTS (age=11y. 1m. \pm 16 m; 9 boys) and 18 healthy children (age=11 y. 8m. \pm 20 m.; 11 boys) performed an fMRI reading comprehension task in which they read a pair of syntactically complex sentences and decided whether the target sentence (the second sentence in the pair) was true or false given the meaning of the first one. In addition, an exhaustive neuropsychological assessment was performed with each child.

Results: We demonstrated weaknesses in several cognitive domains in BECTS children, but observed equivalent performances on the fMRI reading comprehension task between the two groups. During the sentence-reading fMRI task, BECTS children and healthy controls activated left inferior frontal regions and bilateral temporal areas during the sentence-reading fMRI task. However, additional brain regions such as left hippocampus and precuneus were activated in BECTS children. Moreover, specific activations in left caudate and putamen in BECTS children were shown when compared to healthy children. Behavioural performances, as well as accuracy during the fMRI task, were associated with specific brain activations.

Conclusion: BECTS children recruited a much wider network to perform the fMRI sentence-reading comprehension task with specific activations in left dorsal striatum although their performances during the task were similar to healthy children. Cognitive performances predicted differences in functional activations in frontal and temporal regions between groups, suggesting differences in brain networks contribution to reading comprehension.

Key words: Benign epilepsy with centro-temporal spikes, functional magnetic resonance imaging, children, language, cognition, neuropsychology, reading, comprehension, semantic, syntax.

1. Introduction

Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) is the most common form of idiopathic childhood focal epilepsy (Kramer et al., 1998; Wirrell et Hamiwka, 2006). BECTS is typically an age-dependant syndrome, with onset ranging from three to 13 years in previously healthy children, with no underlying neurological condition and is resolved spontaneously by mid-adolescence (Panayiotopoulos et al., 2008). This epilepsy is characterized by focal, brief and infrequent seizures, mostly occurring during sleep and sleep-wake transition stages (Fejerman, 2010). The epileptogenic zone in BECTS involves neuronal networks inside the Rolandic cortex surrounding the central fissure bilaterally (Bouma, Bovenkerk, Westendorp et Brouwer, 1997) and an interictal epileptic activity is frequently noticed in central and temporal regions (Binnie, 1993; Binnie, 1996; Fisher et al., 2005).

Initially, BECTS was considered benign since cognitive abilities were generally reported as preserved. However, an increasing number of studies on BECTS has recently shown the presence of cognitive deficits in affected children (Billard, Fluss et Pinton, 2009; Croona, Kihlgren, Lundberg, Eeg-Olofsson et Eeg-Olofsson, 1999; Deonna, 2000; Lindgren et al., 2004; Nicolai, Aldenkamp, Arends, Weber et Vles, 2006; Pinton et al., 2006; Verrotti et al., 2002). Language disabilities are typically observed in BECTS children, but visual perception, motor coordination and integration (Baglietto et al., 2001; D'Alessandro et al., 1990; Metz-Lutz et al., 1999; Piccinelli et al., 2008; Weglage, Demsky, Pietsch et Kurlemann, 1997), attention and executive functioning (Cerminara et al., 2010; Croona et al., 1999; Giordani et al., 2006; Kavros et al., 2008; Lindgren et al., 2004) and working memory difficulties have also been reported (Northcott et al., 2007; Northcott et

al., 2005; Vago, Bulgheroni, Franceschetti, Usilla et Riva, 2008; Verrotti, Filippini, Matricardi, Agostinelli et Gobbi, 2014).

Language impairments include both expressive (Gündüz, Demirbilek et Korkmaz, 1999; Northcott et al., 2007) and receptive components (Monjauze, Hommet, Khomsi et Tuller, 2007; Monjauze et al., 2005; Overvliet et al., 2013; Riva et al., 2007) of oral and written language (Bedoin et al., 2011; Bulgheroni et al., 2008; Ebus, Overvliet, Arends et Aldenkamp, 2011; Fonseca, Tedrus, de Oliveira et Ximenes, 2009; Papavasiliou, Mattheou, Bazigou, Kotsalis et Paraskevoulakos, 2005). Using fMRI, few authors have investigated anatomofunctional correlates of cognitive deficits related to language in children affected by BECTS. Specific activation patterns have been demonstrated in BECTS children in verb generation (Lillywhite et al., 2009), silent generation of simple sentences (Datta et al., 2013), story processing and prosody discrimination (Vannest et al., 2013) and in dichotic listening (Bedoin et al., 2011).

Interestingly, some difficulties have been shown, even after seizure remission in semantic language processing (Monjauze, Broadbent, Boyd, Neville et Baldeweg, 2011) and phonological awareness (Northcott et al., 2006). Semantic and syntactic reading is ubiquitous in everyday text reading and may greatly impair academic achievement. Brain responses to semantically- and syntactically-challenging readings have not yet been studied in BECTS children. In healthy controls, semantic and syntactic reading activates a widespread network including occipito-temporal, temporo-parietal and frontal regions (Berl et al., 2010; Joubert et al., 2004; Price, 2012).

In addition to these regions, the dorsal part of the striatum (caudate, putamen) has been associated with high cognitive processes, including semantic-syntactic ambiguous/unambiguous language stimuli processing (Mestres-Misse, Turner et Friederici, 2012).

Here, a sentence-reading comprehension task requiring both semantic and syntactic knowledge, as well as decision making, was used to study how neuronal networks are modified in BECTS children. Given that difficulties in reading have been observed in BECTS children, it is of particular interest to investigate reading comprehension using an fMRI task reflecting everyday reading. Since epilepsy activity overlaps the regions of the brain involved in reading, and knowing that children with epilepsy are more likely to have reading difficulties, we expect to observe modifications, related to children's performances, of the activated network during reading in children with BECTS.

2. Methods

2.1 Participants

Nineteen right-handed French-speaking patients with BECTS were recruited. The data of four children were excluded from analysis due to either poor task performance (accuracy under 65%, n=1), excessive movement during the fMRI scan (n=1) or braces (n=2). The remaining fifteen patients (mean age 11 y. 1 m. \pm 16 m.; range from 9 y. 4 m. to 14 y.; 12 boys) reported normal or corrected-to-normal vision. Twelve children were on seizure medication (valproic acid 2/15; clobazam 3/15; carbamazepine 5/15; levetiracetam 1/15; lamotrigine 1/15). EEG characteristics of patients were based according to the latest abnormal EEG (median= 8 months; from 1 to 28 months).

The epileptic focus was located in left centro-temporal regions for six patients, in right areas for five patients and four children had bilateral foci. BECTS children were aged from 4 ½ years to 10 years old at the diagnosis (mean=7 y. 10 m.). The mean duration of epilepsy was 3 years 1 month (s.d.=6 m.; from 1 month to 6 ½ years).

We also included eighteen right-handed French-speaking children in the study as a control group (mean age: 11 y. 8 m. ± 20 m.; range from 8 y. 8 m. to 14 y. 10 m.; 11 boys). Exclusion criteria for all participants were Full Scale-IQs below 85, neurodevelopmental delay and underlying psychiatric disorder. All participants and their parents gave written informed consent prior to study participation. The ethics, scientific and administrative committee of CHU Sainte Justine, Montreal, approved this study.

2.2 Neuropsychological testing

All participants underwent an exhaustive neuropsychological assessment. Intelligence was assessed with the Wechsler Intelligence Scale (WISC IV, ages 6-12) (Wechsler, 2005b), which includes four scales: verbal comprehension index (VCI), perceptual reasoning index (PRI), working memory index (WMI), processing speed index (PSI). Reading abilities were assessed using the Alouette reading test (Lefavrais, 2005) to provide a control for the participant's reading speed and accuracy. The subtests, word reading, non-word reading and spelling, of the Wechsler Individual Achievement Test (WIAT) (Wechsler, 2005a) and reading comprehension (Woodcock) (Woodcock, Johnson et Mather, 1989) were used, as well as the Expressive One Word Picture Vocabulary Test (EOWPVT) (Brownell, 2000) for naming and the California Verbal Learning Test (CVLT-C) Delis for verbal memory (Delis, Kramer, Kaplan et Ober, 1994).

Auditory attention was evaluated with the subtest *Score* of the Everyday Attention-Children test (TEA-Ch) (Manly et al., 2001). Verbal fluency, inhibition and switching were examined using the Delis-Kaplan executive function system battery (D-KEFS)(Delis, Kramer, Kaplan et Holdnack, 2004). Finally, bimanual motor coordination and dexterity were evaluated with the Purdue pegboard (Gardner et Broman, 1979).

2.3 Functional MRI design

Both groups underwent a neuroimaging scan lasting approximately 25 minutes, including functional and structural acquisitions. Our fMRI sentence-reading comprehension task was inspired by an fMRI task developed by Schafer (2012) and validated in healthy children (Malfait et al., submitted). In our block design task, the paradigm consisted of alternating 27 second blocks of a reading comprehension task, *sentence reading* (R), and a control task, *symbol detection* (S). The task was performed in French with French Canadian children. During the language task, children were asked to read silently a pair of sentences and to decide whether the target sentence (the second sentence in the pair) was true or false given the meaning of the first one –“The hairdresser who cut the client's hair dropped the brush / The client dropped the brush” (literal translation from “Le coiffeur qui coupait les cheveux d'une cliente a échappé sa brosse / La cliente a échappé sa brosse”). Sentences were created with embedded or conjoined relative clauses. Since sentences containing embedded clauses require more effort and time to process than those without, we adjusted length, level of vocabulary and use of the active or passive form in order to assure sentence equivalence (Schafer et al., 2012).

Our sentences were reviewed by a speech therapist to ensure they had the same syntactic complexity. If participants answered before the screen change (within 9 seconds), they were asked to read both sentences again.

Some studies have used a fixation cross or the viewing of meaningless line drawings as passive control conditions (Bookheimer, Zeffiro, Blaxton, Gaillard et Theodore, 1995; Lindenberg et Scheef, 2007). Here, we used a control task, which was meant to be difficult and completely non-verbal. It controlled for visual form recognition and motor aspects of the task. Children had to find a target symbol within two lines of non-verbal and non-figurative symbols. They had to find one or two target symbols among distractors (Figure 1).

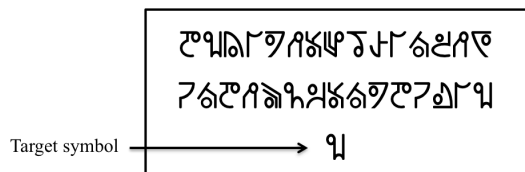


Figure 1: fMRI control task stimuli

We used a standard block design: 7 task blocks of 27 seconds (3 pairs of sentences in each block; 9 seconds duration each pair) and 7 control blocks of 27 seconds (3 pairs of symbols lines in each block; 9 seconds duration each pair) with a 9 second fixation cross between blocks. Thus, the entire task consisted of 14 blocks (seven of each condition), with a total scan time of 8.15 minutes. Participants viewed the stimuli using a video-projector on a rear projection screen at the head of the scanner via a mirror attached to the MRI head coil. Stimuli were sent to the video-projector by E-Prime (Psychology software tools, Pittsburgh, PA, USA). An MRI-compatible 2-buttons computer mouse was placed in the children's right hand and was used to record the accuracy and response time for both

conditions. For the sentence condition, children had to click on the left button if the answer was “true” or on the right button if the answer was “false”. For the symbol condition, children had to click on the left button if the answer was one symbol or on the right button if the answer was two symbols. Practice conditions (3 blocks of each condition) outside the scanner preceded the actual experiment in order to ensure a complete understanding of the exercise.

2.4 Image acquisition

Data were acquired using a Philips Achieva X 3.0 Tesla MRI system (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). All participants underwent a T1-weighted structural scan for anatomical reference (voxels 1mm isotropic, length=5:35min, TR=8.1ms, TE=3.7ms, FOV=240mm, slices=160, head coil=8 channels). Blood oxygen level-dependent (BOLD) changes were measured using a whole brain EPI sequence with the following parameters: TR = 3000 ms, TE = 30 ms, FOV= 240 mm, voxels 3 mm isotropic, slices=46, 168 volumes, head coil=8 channels.

2.5 MRI data analysis

Data were analyzed using SPM8 software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College, London, UK, <http://www.fil.ion.ac.uk/spm>) with Matlab 7.8.0 (R2009a; MathWorks, Natick, MA, USA). We created a template from our anatomical data using the Diffeomorphic Anatomical Registration through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) (Ashburner, 2007). First, for each participant we calculated the rigid transformation matrix to resample each T1 image in the MNI space.

Second, using DARTEL, grey matter, white matter and cerebro-spinal fluid, probability maps were generated from all 33 participants.

These maps were then placed in MNI space, using the transformation matrix already created. Our template was generated based on the mean of each individual map, then to be implemented in functional data analysis.

2.6 Functional MRI data analysis

Preprocessing analysis was performed with SPM8. First, for each data set, we resliced the functional volumes to the image mean after the first realignment, for motion correction. Then, we estimated the rigid body registration of functional to structural data for each participant (anatomo-functional coregistration). After that, we normalised functional images on our DARTEL template. The resulting warped images were smoothed with an isotropic Gaussian kernel of 8 mm full-width at half-maximum (FWHM). For General Linear Model (GLM) analysis, we included motion regressor and model time, dispersion derivatives of the canonical hemodynamic response function (HRF) in order to capture small differences in latency and duration of peak responses. The task block design was convolved with the canonical HRF to model the task-related BOLD response. The goal was to have a more accurately modulated HRF. We used the template gray matter mask from our DARTEL segmentation, as a binary mask in the analysis. A GLM was performed at individual and group levels in order to investigate brain activations during the reading task and differences between epileptic and control children.

The contrast of interest was the reading condition (R) versus the symbol task (S). Age and IQ were added as covariates of no interest in the GLM in SPM for both groups.

We generated regions of interest (ROI) based on the theoretical assumptions of the previously described reading network (Berl et al., 2010; Joubert et al., 2004; Price, 2012). ROI were extracted from the AAL atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Significant brain regions found in each group separately were considered in our between groups analyses. In this study, ROI were: left and right inferior frontal gyri (orbitalis, pars triangularis and opercularis), left and right middle frontal gyri, left and right middle and superior temporal gyri, left and right supramarginal and angular gyri, left and right caudate and putamen, left superior motor area, left hippocampus, right calcarine and right precuneus, right occipital middle gyrus, left precuneus, left frontal superior medial. We compared statistical group maps; we performed small volume correction on our ROIs and set the significance threshold to $p < 0.05$ (corrected for multiple comparisons using Familywise Error corrections (FWE)), with a minimal cluster size of 5 voxels.

2.7 Neuropsychological and behavioural data analysis

For neuropsychological data, we performed group comparisons using analysis of covariance (ANCOVA) in order to control for non-verbal intelligence (PRI). Given that the cognitive variables correlated with each other, Bonferroni's adjustment was corrected for correlated outcome variables (Blakesley et al., 2009); significant p values should be under 0.008 to consider significant differences between groups.

For accuracy and reaction time during the fMRI task, we performed a two-way ANOVA with the factors group and tasks, for accuracy and reaction time. We also performed statistical analysis to determine associations between fMRI task performances and age for each group.

In further analyses, we considered only the ROI significantly activated by both groups during the fMRI task. For each group, we performed statistical analyses to reveal the impact of age on fMRI activations in each ROI using bivariate correlations. Then, we performed analyses to predict fMRI activations in each ROI by neuropsychological measures and fMRI task performances using hierarchical regression, after considering the effect of age. We also wanted to predict fMRI reading task performances by neuropsychological measures using the same statistical method.

In BECTS children, we performed bivariate correlations to investigate associations between clinical variables (age, age at onset and duration since onset) and neuropsychological variables, behavioural fMRI data and functional activations in ROI.

3. Results

3.1 Neuropsychological assessment

No significant age and parent education level differences were found between groups. Children with BECTS showed lower performance than the healthy control (HC) in some language domains, resulting in differences on full scale IQ. Since the cognitive task studied here involves the verbal domain, we controlled exclusively for the effect of PRI. After controlling for PRI using ANCOVA, BECTS children showed significant inferior performances compared to healthy controls in several domains (Table 1). In the patient group, some children had weaknesses in several cognitive domains (below 25th percentile rank).

Fifty three percent of the patients in vocabulary (WISC IV), 47% of the patients in verbal fluency (D-KEFS), 40% of the patients in working memory (WISC IV), 40% of the patients in reading comprehension (Woodcock), 60% of the patients in reading speed (Alouette), 40% of the patients in processing speed (WISC IV), 67% of the patients in complex motor coordination and speed (Purdue), 40% of the patients have inhibition problems. Overall, children with cognitive weaknesses are overrepresented in this sample, in accordance with previous findings (Tovia, 2011)(Table 1).

Cognitive abilities	Mean BECTS	Mean HC	F	p value
Pseudowords reading (WIAT) (Standard Score - SS)	92,6	111,0	8.53	0.007
Text reading speed index (Alouette) (Standard deviation)	-0,8	0,5	14.37	0.001
Reading colors words (Stroop) (SS)	9,7	11,8	9.24	0.006
Inhibition errors (Stroop) (SS)	8,2	11,0	9.65	0.005
Switching errors (Stroop) (SS)	7,7	10,7	8.55	0.007

Table 1: Differences between groups in cognitive abilities, after controlling for non verbal IQ effect (Bonferroni corrected $p < .008$).

3.2 Behavioural performances during fMRI tasks

As for behavioural performance, all participants successfully completed the task (Table 2). For accuracy, there was no significant interaction between group and task ($F(2,29) = 2.635$, $p=0.084$), For reaction time, there was no significant interaction between group and task ($F(2,29) = 2.505$, $p=0.10$). Thus, both groups performed comparably in the two tasks.

We found correlations between behavioural performances during the fMRI reading task and age: accuracy ($r=.824$ $p=0.000$) and RT ($r=-.707$ $p=0.001$) for the HC group, but not for patients.

Variables	Groups	Mean	Standard deviation
Reading accuracy	BECTS	0.62	0.14
	HC	0.75	0.18
Reading RT (ms)	BECTS	7459	951
	HC	6586	1145
% Total reading reponses	BECTS	78.23	17.09
	HC	84.31	13.55
Control task accuracy	BECTS	0.73	0.15
	HC	0.74	0.1
Control task RT (ms)	BECTS	6298	723
	HC	6275	808
% Total Control task responses	BECTS	82.31	13.4
	HC	87.12	11.26

Table 2: Behavioural performance during fMRI task and groups differences after controlling for PRI.

3.3 Associations between behavioural performances during the fMRI task and performances in the neuropsychological reading tasks

Overall task accuracy is well predicted by neuropsychological variables. When we include age, word reading, reading comprehension and working memory index (WM), the regression model predicts 86% of reading task accuracy in HC children and 88% in BECTS children. However, the contribution of each variable differs between groups. In the HC group, we found that fMRI reading task accuracy was very well predicted by age ($R^2=.679$; $F=25.34$; $p=0.000$) whereas in the BECTS group, best predictors were cognitive variables. Indeed, in the patients group, the three cognitive variables explained an additional 71% variance (Table 3).

	R ²		ΔR ²		β		S.E. β		ΔF	
	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC
Step 1										
Age	.162	.679**			.403	.824**	.289	.164	1.94	25.34*
Step 2										
Age	.877**	.862*	.715**	.183*	.573**	.653 **	.141	.158	13.59**	3.98*
Reading Comp.					.624**	.241	.143	.142		
WM					.645*	.201	.188	.155		
Word reading					.016	.252	.185	.129		

Table 3: Hierarchical regression summary for neuropsychological variables predicting accuracy during fMRI task (* p<0.05; **p<0.01).

To assess the effects of cognitive speed variables on reaction time of the fMRI reading comprehension task, we performed another hierarchical regression analysis. We included age, processing speed and reading speed variables. Overall in HC, the model predicted 54% of reaction time, and age ($R^2=.500$; $F=15.00$; $p=0.001$) was the only predictor of our fMRI reading task. Conversely, in BECTS children, the model predicted only 15% of the variance, was not significant and no variable appeared to predict well RT during the fMRI task.

3.4 Functional activations – Contrast: language versus control task and group comparisons

In healthy children, BOLD signal fluctuations were found in the left inferior frontal gyrus (IFG), in the left middle and superior temporal gyri, in the left supramarginal and angular gyri and in the right middle/superior temporal gyrus (Table 4). BECTS participants showed increased BOLD signal in various regions as described in Table 5 (Figure 2). Some regions are similar to findings in healthy controls but overall BECTS children recruited a broader network to perform the task and additional cortical regions, such as bilateral precuneus, left supplementary motor area and subcortical areas, namely left caudate and putamen and left hippocampus.

Regions	Cluster size (nb voxels)	Peak MNI coordinates			Peak intensity T value	Peak z score	p value
		x	y	z			
Left inferior frontal gyrus	130	-54	21	18	10.23	5.5	0.001
Left middle temporal gyrus	31	-57	-6	-12	9.56	5.35	0.002
Left superior/middle temporal gyrus	144	-57	-33	0	11.83	5.84	0.000
Left supramarginal and angular gyri	6	-45	-51	24	7.64	4.81	0.024
Right superior/middle temporal gyrus	7	60	-9	-9	8.51	5.07	0.007

Table 4: Healthy control group activation results – contrast sentence reading vs. symbol detection (FWE corr. $p < 0.05$).

Regions	Cluster size (nb voxels)	Peak MNI coordinates			Peak intensity T value	Peak z score	p value
		x	y	z			
Left middle temporal gyrus Angular and supramarginal gyri	520	-48	-48	24	9	6.18	0.000
Left frontal inferior	161	-51	24	12	8.63	6.03	0.000
Left supplementary motor area	24	-3	12	63	8.28	5.88	0.000
Left caudate / putamen	12	-18	6	6	7.33	5.47	0.001
Left hippocampus	11	-27	-18	-18	6.8	5.21	0.002
Right calcarine & right precuneus	7	27	-51	6	6.93	5.28	0.002
Right middle temporal gyrus	6	54	-66	24	6.42	5.02	0.006
Left precuneus	5	-15	-45	36	5.84	4.71	0.021
Left frontal superior medial	5	-6	51	33	5.81	4.7	0.023

Table 5: BECTS group activation results - contrast sentence reading vs. symbol detection (FWE corr. $p < 0.05$).

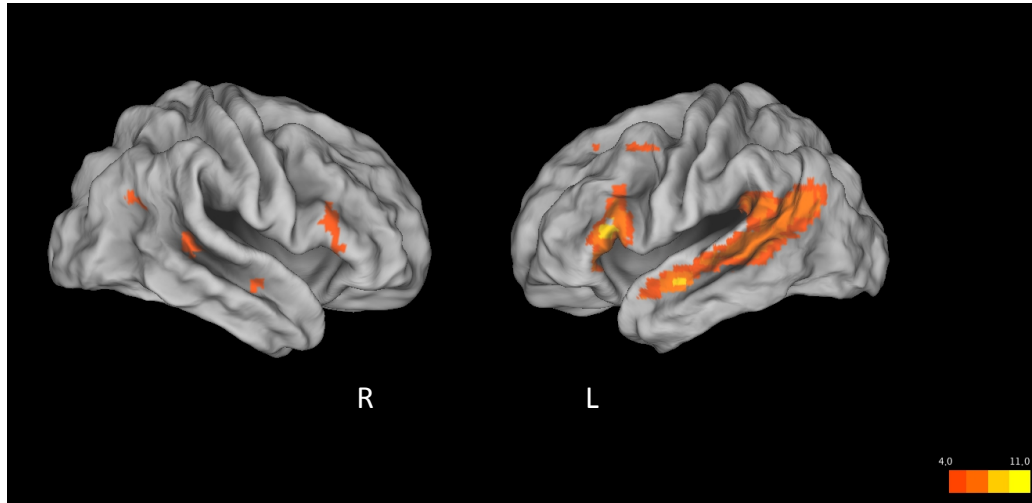


Figure 2: group activation map for BECTS children performing the task - contrast sentence-reading vs. symbol detection (FWE corr. $p < 0.05$; for visualization, peak intensity thresholds are between 4 and 11).

The two groups' activation reading vs symbol detection maps were compared for each ROI. Overall, epileptic and healthy children showed almost the same pattern of activation during the fMRI reading comprehension task; however, we found more activation in left caudate and putamen in the epileptic group (Table 6 and Figure 3).

	Regions	Cluster size	Peak MNI coordinates			Peak intensity T value	Peak z score	p value
			x	y	z			
ROI with SVC	Left caudate - left putamen	10	-18	15	6	4.58	3.94	0.011

Table 6: group comparison activation - contrast sentence-reading vs. symbol detection (SVC, FWE corr. $p < 0.05$).

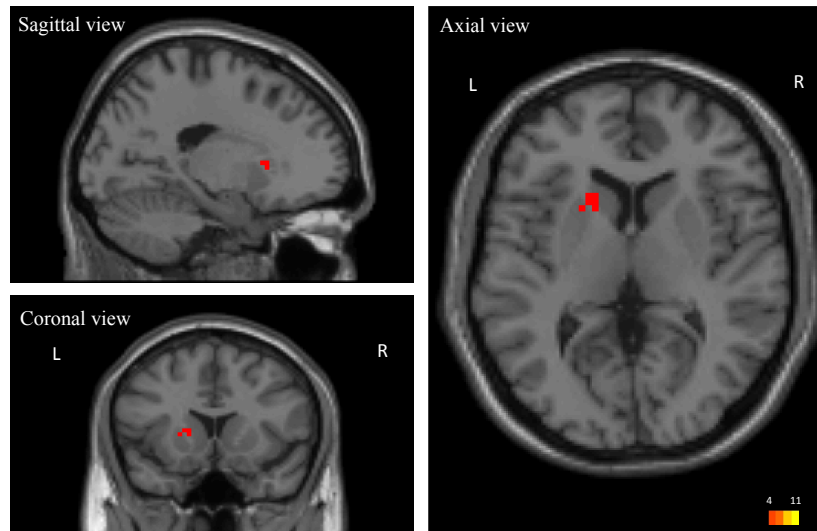


Figure 3: group comparison activation map - contrast sentence-reading vs. symbol detection (using SVC, MNI coordinates -18; 15; 6; FWE corr. $p < 0.05$).

3.5 Statistical analyses of functional activations during the fMRI task and age

In the healthy control group, age was correlated with an increase in BOLD signal in left IFG pars triangularis, ($r = .536$; $p = 0.022$). Similarly, age tended to be associated with activations in left middle frontal gyrus (MFG) ($r = .465$; $p = 0.06$) and in left temporal middle gyrus (TMG) ($r = .450$; $p = 0.06$). Conversely, we did not find any significant correlations between age and functional brain activation in regions of interest in children with BECTS.

3.6 Statistical analyses of functional activations and behavioural performances during the fMRI task

We assessed if reading accuracy during the fMRI task predicted functional activations in ROI, after adjusting for the effect of age, for each group. We found different patterns in the two groups. For left IFG pars triangularis in HC group, the hierarchical regression model predicted 59% of the variance.

The addition of fMRI task accuracy in the model was significant ($p=0.006$) and this variable explained an additional 30% of the variance (Table 7). On the contrary for the BECTS group, age and fMRI task accuracy did not predict left IFG pars triangularis brain activations.

	R ²		ΔR ²		β		S.E. β		ΔF		
	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	
Age	Step 1	.012	.287*								
Age	Step 2	.062	.588**	.050	.301*	.110	.536*	.287	.218	.148	6.05*
Reading accuracy					.012	-.261	.319	.303			
					.245	.967**	.319	.303			

Table 7: Hierarchical regression of brain activation in left IFG pars triangularis with accuracy (* $p<0.05$; ** $p<0.01$).

For the left MTG, the hierarchical regression model was significant ($p=0.006$) and explained 52% of the variance in HC, and the addition of accuracy explained 32% variance in the left MTG activations (Table 8). In the BECTS group, the model explained only 16% of the variance and was not significant ($p=0.390$).

	R ²		ΔR ²		β		S.E. β		ΔF		
	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	
Age	Step 1	.000	.202 [#]								
Age	Step 2	.158	.523**	.157	.320**	-.019	.450 [#]	.231	.004	.004	3.80 [#]
Reading accuracy					-.194	-.373	.302	.326			
					.433	.999**	.302	.326			

Table 8: Hierarchical regression of brain activation in left MTG with accuracy ([#] $p<0.07$; * $p<0.05$; ** $p<0.01$).

In the left STG of the BECTS group, we found that the contributions of age and accuracy together in the model explained 39% of the variance and the addition of accuracy of the reading task in this model was significant ($p=0.041$). However in the HC group, no significant results were found (Table 9).

	R ²		ΔR ²		β		S.E. β		ΔF	
	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC
Step 1										
Age	.102	.108			.319	.328	.274	.252	1.36	.214
Step 2										
Age	.395*	.255	.294*	.148	.080	-.230	.256	.422	5.34*	.132
Reading accuracy					.592*	.678	.256	.422		

Table 9: Hierarchical regression of brain activation in left STG with accuracy (* $p<0.05$).

3.7 Statistical analyses of functional activations and neuropsychological variables

For left IFG pars triangularis brain activations, the regression model was significant overall for the HC group ($p=0.019$) when we included age, working memory and reading comprehension and predicted 58% of the variance. We found that the introduction of the two cognitive variables together in the model explained an additional 29% variance in left IFG pars triangularis activations, even if none of the variables appeared to be more significant than the others. Thus, additional variance seemed to be shared by all variables. The model was not significant for the BECTS group ($p=0.306$) (Table 10).

	R ²		ΔR ²		β		S.E. β		ΔF	
	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC
Step 1										
Age	.012	.287*			.110	.536*	.300	.234	.136	5.24*
Step 2										
Age	.318	.583*	.306	.295*	.314	.153	.294	.244	2.01	3.89*
WM					.584	.388	.294	.243		
Reading Comp.					-.038	.413	.277	.216		

Table 10: Hierarchical regression of brain activation in left IFG pars triangularis using cognitive variables as predictors (* $p<0.05$).

We did not find any significant predictors in temporal regions for HC and the overall model was not significant ($p=0.23$). For BECTS patients, we found that the hierarchical regression model tended to be significant ($p=0.08$) in the left STG and that all variables together explained 59% of the variance. In addition to the variance shared between the four variables, reading comprehension (Woodcock) appeared to be the better predictor in BECTS children ($p=0.05$) (Table 10). Hierarchical models were not significant in left and right MTG, and thus no significant predictors were found in these two ROIs.

	R ²		ΔR ²		β		S.E. β		ΔF	
	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC	BECTS	HC
Step 1	.102	.108								
Age					.319		.289	.273	1.24	1.45
Step 2	.599 [#]	.432	.497 [#]	.324					3.31 [#]	1.71
Age					.430	.133	.244	.324		
Word reading					.564	.303	.302	.280		
Text reading					-.315	.238	.331	.311		
Reading Comp.					.586 [*]	.316	.257	.282		

Table 11: Hierarchical regression of brain activation in left STG using cognitive variables as predictors ([#] $p<0.08$; ^{*} $p<0.05$).

3.8 Correlations between clinical variables and neuropsychological variables, behavioural fMRI data and functional activations in BECTS children

We demonstrated correlation between age at epilepsy onset and three neuropsychological variables: motor coordination with both hands ($r=.708$; $p=0.005$), phonological verbal fluency ($r=.555$; $p=0.032$) and number of errors in inhibition task (Stroop) ($r=.803$; $p=0.000$). We also found a correlation between duration of epilepsy and phonological verbal fluency ($r=-.620$; $p=0.014$), and there was no relation with the side of the epilepsy focus. We did not demonstrate any significant association between clinical variables and fMRI behavioural data.

Moreover, no significant associations were found between functional activations in ROI and clinical variables (age at onset and duration of epilepsy).

4. Discussion

Our study demonstrated that BECTS children activate compensatory brain networks to perform a semantically and syntactically challenging comprehension reading task. BECTS children brain responses differed from the healthy children although performances during the fMRI task were comparable. First, they recruited a wider network to perform the fMRI reading comprehension task. Patients further showed specific brain activation in left caudate and putamen, demonstrating the involvement of a subcortical region to perform this sentence-reading comprehension task. Second, behavioural variables did not predict brain activations in the same regions for the two groups. In controls, accuracy predicted frontal and temporal activations whereas neuropsychological reading and working memory tests predicted only frontal activations. In BECTS children, accuracy and neuropsychological findings in reading and working memory predicted brain activations in temporal areas only.

4.1 Neuropsychological data and clinical variables

Similar to previous studies, we demonstrated language difficulties in children with BECTS in pseudowords and text reading, after controlling for non-verbal IQ (Croona et al., 1999; Jurkeviciene et al., 2012; Monjauze et al., 2005; Staden et al., 1998). Some authors suggest that difficulties in written language and reading could be a consequence of oral language problems occurring during brain development, when epilepsy appears early in development (Monjauze et al., 2007).

In our BECTS group, we also reported difficulties in inhibition and switching skills, in accordance with several studies (Cerminara et al., 2010; Gündüz et al., 1999; M.-N. Metz-Lutz & Filippini, 2006), which could be linked to the location of the epileptogenic zone in the central regions and peculiarities in basal ganglia development (Beaumanoir et al., 1974; Beaussart, 1972; Legarda et al., 1994; Lin et al., 2012; Loiseau & Duche, 1992).

In this study, BECTS children resembled a sample of most other studies. Overall, they had a normal development with an epilepsy onset between 5 and 10 years old and typical centro-temporal spikes at EEG. We found positive correlations between children's age at epilepsy onset and three cognitive variables: motor coordination/execution speed, verbal fluency and inhibition abilities. Result in verbal fluency is congruent with another study by Jurkeviciene et al. (2012) in which they reported that early age at onset was associated with worse performances in language in BECTS children. Within these lines, we found a negative correlation between epilepsy duration and phonological verbal fluency. This is in accordance with a previous study (Monjauze et al., 2005), where epilepsy duration influenced language development. It is interesting to note that in our study, epilepsy onset was not limited to language weaknesses but also to inhibition skills and motor coordination. As for the motor aspects, deficits could be associated with medication, as already reported as a potential side effect of antiepileptic drugs (Hughes, 2010; Jambaqué et al., 2001; Maalouf et al., 2006). In recent studies investigating brain correlates associated with inhibition, some authors reported the correlation between the structural maturation of frontostriatal fiber tracts and inhibitory performance (Liston et al., 2006; Vink et al., 2014).

Epileptic discharges may affect white matter fibers and thus, deficits in inhibition in these epileptic children could be related to maturational delay in strengthening of white matter fibers, which is required for the tuning of neural networks during development (Smit et al., 2012).

4.2 Functional neuroimaging findings

We found a large network of sentence-reading functional activations in BECTS children, including left and right parieto-temporal regions, including left angular and supramarginal gyri, left frontal regions, bilateral precuneus, left supplementary motor area and subcortical areas such as left caudate and putamen and left hippocampus. Some regions were similar to activations found in healthy controls, but a larger reading network appeared to be required in children with BECTS. In particular, contributions of more posterior right middle temporal area, left hippocampus and precuneus regions were unexpected. However, hippocampal anatomy, typically relevant for memory systems (Davachi & Wagner, 2002; Eichenbaum, 2004; Tulving & Markowitsch, 1998), has recently been associated with grapheme decoding (He et al., 2013), whereas the precuneus is involved when processing of highly integrated information is required (Cavanna & Trimble, 2006). Interestingly, this structure is anatomically connected to the caudate and putamen, as well as with the dorsal premotor area in frontal regions and with STG (Cavanna & Trimble, 2006). In performing the task, BECTS children showed similar brain activations in the reading network as compared to children with dyslexia. Indeed, an overactivation in regions of high cognitive processing including left primary motor cortex, left caudate, left thalamus and However we did not find underactivation of the left posterior temporal regions (STG, MTG) and the left IFG as found in dyslexic children (Richlan et al., 2009).

Group comparison revealed that the left caudate and putamen were activated in BECTS children whereas the involvement of such structures in the reading task was not demonstrated in healthy children. It has been reported that the caudate nucleus plays a role in cognitive functioning, including lexical and syntactic domains, processing of complex sentences (Mestres-Misse et al., 2012), executive functioning and reward systems (Grahn et al., 2008; McClure et al., 2003; Middleton & Strick, 2000; Nakano, 2000; Rolls, 1994; Salinas et al., 2000; Ullman & Pierpont, 2005).

Furthermore, in a connectivity study, Choi et al. (2012) found preferential connectivity in the caudate and anterior putamen with control/attention systems. Investigating the cortico-striatal-thalamo-cortical loop, Jeon et al. (2014) found that caudate nucleus was activated only for higher cognitive demand tasks. In a recent structural study, striatal hypertrophy has been found in new-onset BECTS children (Lin et al., 2012). The authors mentioned that this enlargement was associated with better cognitive performance in the patient group and thus appeared to be adaptive. In our study, putamen and caudate recruitment to perform the reading comprehension task could indeed be viewed as a compensatory mechanism so that BECTS children performed the task as well as control children. However, a shape analysis study, on the contrary, suggests larger or outward surface deformation of the basal ganglia and expansion of the medial dorsal putamen are associated with lower cognitive performances in a group of typically developing preadolescents (Sandman et al., 2014). Studies have examined the basal ganglia in developmental language impairment and authors reported a pathological enlargement of these structures in children and young adults (Herbert et al., 2003; Lee et al., 2013; Soriano-Mas et al., 2009).

It is thus not clear whether putamen and caudate recruitment in our reading comprehension task aided BECTS children performances or if it is genuinely related to the brain pathology of BECTS children, as we did not find a direct relation with task accuracy.

4.3 Behavioural fMRI performances, neuropsychological data and functional activations

We demonstrated that predictors of accuracy during the fMRI reading task differed between groups. In the HC group, age predicted better performances in our reading comprehension task than any cognitive skill. On the contrary, in BECTS children, word reading and working memory appeared to predict better sentence-reading comprehension performances at the fMRI task. It thus appears that epileptic children's performances on sentence-reading comprehension vary according to the efficiency of underlying cognitive processes rather than maturation. Moreover, in BECTS children, accuracy and reaction time do not increase with age as shown in HC. These results point to the possibility that BECTS children may follow a distinct trajectory of cognitive development.

Also, brain network activations contributing to children's performances in sentence-reading comprehension differed in HC and BECTS children. For HC, left frontal activations were well predicted by accuracy during the fMRI reading task, reading comprehension and working memory performances; conversely, no frontal lobe activation predictors were found in BECTS children. Moreover, no association was found between frontal activations and age, neither cognitive skills nor behavioural performances at fMRI task in BECTS children. fMRI reading task performances and reading variables predicted only temporal region activation in BECTS. We hypothesize that BECTS children's brain network contributing to task performance is more heterogeneous compared to HC.

In fact, results from other studies suggest the contribution of extended language network in BECTS. For example, Datta et al. (2013) demonstrated an extended language network during a fMRI oral language task, involving activations in the right middle temporal gyrus, left fusiform gyrus and right inferior prefrontal gyrus in BECTS children. They also showed less left lateralization in patients, which is consistent with previous findings (Bedoin et al., 2011; Lillywhite et al., 2009). In addition, the absence of any relation between brain activation strength and age in epileptic children as typically found in normal controls (Luna et al., 2010; Schapiro et al., 2004; Schmithorst et al., 2014; Szaflarski et al., 2012; Szaflarski et al., 2006) reinforces the hypothesis of atypical brain maturation, which could also explain cognitive deficits.

4.4 Impact of clinical variables in this study

Some limitations and considerations should be mentioned in this study, especially for the impact of clinical variables. We were able to consider the age at epilepsy onset and the duration since the onset in our analyses, based on medical reports, but we also know that, due to the low frequency of nocturnal seizures in BECTS, it is hard to estimate the onset of epilepsy, in particular subclinical activity. It is important to be aware that this could add bias because patients may have had interictal activity several years before being diagnosed (Overvliet, Aldenkamp, Klinkenberg, Vles et Hendriksen, 2011). Moreover, some authors reported that variability found in cognitive deficits in BECTS children could also be related to the importance of interical activity (Filippini, Boni, Giannotta et Gobbi, 2013).

The frequency of seizures, the severity of interictal spikes, the shifting of the epilepsy foci and bilateral seizures in this epilepsy have often been described to explain heterogeneity of difficulties in BECTS children (Danielsson et Petermann, 2009; Goldberg-Stern et al., 2010; Massa et al., 2001; Weglage et al., 1997). Several authors have studied the impact of the localization of the epilepsy foci and results are not consistent (Danielsson et Petermann, 2009; Jurkeviciene et al., 2012; Northcott et al., 2005; Volkl-Kernstock et al., 2006). In our statistical analyses, we were not able to take into account the localization of the epilepsy foci because of the small number of patients.

Finally in our sample, the majority of the children took medication so, with only three patients free of medication, we were unable to assess subgroup differences. This has often been described as a limitation for interpretation of cognitive deficits. Even if medication may contribute to the cognitive dysfunctions, some studies have described impairments in children without treatment (D'Alessandro et al., 1990; Piccirilli et al., 1994), while others found that children who were under treatment or not were comparable in terms of cognitive deficits (Deonna, 2000; Pinton et al., 2006).

5. Conclusion

Using an fMRI sentence-reading comprehension task, we showed that, even if children with BECTS and healthy children demonstrated common activations in the traditional reading network including frontal and temporal areas, activations were much wider and involved the left dorsal striatum during the task in the children with epilepsy.

This could be viewed as a compensatory effect given that patients and healthy children's performances during the fMRI task were similar. However, cognitive performances appeared to predict different functional activations in frontal and temporal regions between groups, suggesting differences in brain networks organisation.

References

- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95-113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- 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.
- Beaumanoir, A., Ballis, T., Varfis, G. et Ansari, K. (1974). Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. *Epilepsia*, 15(3), 301-315.
- 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., Ferragne, E., Lopez, C., Herbillon, V., De Bellescize, J. et des Portes, V. (2011). Atypical hemispheric asymmetries for the processing of phonological features in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21(1), 42-51. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.02.026
- Berl, M. M., Duke, E. S., Mayo, J., Rosenberger, L. R., Moore, E. N., VanMeter, J., . . . Gaillard, W. D. (2010). Functional anatomy of listening and reading comprehension during development. *Brain and Language*, 114(2), 115-125. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2010.06.002>
- Billard, C., Fluss, J. et Pinton, F. (2009). Specific language impairment versus Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 50 Suppl 7, 21-24. doi: EPI2213 10.1111/j.1528-1167.2009.02213.x
- Binnie, C. D. (1993). Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children.
- Binnie, C. D. (1996). Les effets cognitifs des décharges EEG infracliniques. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*.
- Bookheimer, S., Zeffiro, T., Blaxton, T., Gaillard, W. et Theodore, W. (1995). Regional cerebral blood flow during object naming and word reading. *Hum Brain Map*, 3, 93-106.
- Bouma, P. A. D., Bovenkerk, A. C., Westendorp, R. G. et Brouwer, O. F. (1997). The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: A meta-analysis *Neurology*, 48(2).
- Brownell, R. (2000). *Expressive One-Word Picture Vocabulary Test, EOWPVT-III*. Novato, CA, USA: Academic therapy Publications.
- Bulgheroni, S., Franceschetti, S., Vago, C., Usilla, A., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S. et Riva, D. (2008). Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Res*, 79(1), 31-38. doi: S0920-1211(08)00004-1 10.1016/j.eplepsyres.2007.12.016

- Cavanna, A. E. et Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(Pt 3), 564-583. doi: 10.1093/brain/awl004
- Cerminara, C., D'Agati, E., Lange, K. W., Kaunzinger, I., Tucha, O., Parisi, P., . . . Curatolo, P. (2010). Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and the multicomponent model of attention: A matched control study. *Epilepsy & Behavior*, 19(1), 69-77. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.07.008
- Choi, E. Y., Yeo, B. T. et Buckner, R. L. (2012). The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 108(8), 2242-2263. doi: 10.1152/jn.00270.2012
- Croona, C., Kihlgren, M., Lundberg, S., Eeg-Olofsson, O. et Eeg-Olofsson, K. E. (1999). Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 41(12), 813-818. doi: http://dx.doi.org/10.1017/S0012162299001620
- D'Alessandro, P., Piccirilli, M., Tiacci, C., Ibba, A., Maiotti, M., Sciarma, T. et Testa, A. (1990). Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 11(3), 265-269.
- Danielsson, J. et 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 & Behavior*, 16(4), 646-651. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.08.012
- Datta, A. N., Oser, N., Bauder, F., Maier, O., Martin, F., Ramelli, G. P., . . . Penner, I. K. (2013). Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 54(3), 487-494. doi: 10.1111/epi.12067
- Davachi, L. et Wagner, A. D. (2002). Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J Neurophysiol*, 88(2), 982-990.
- Delis, D., Kramer, J., Kaplan, E. et Ober, B. (1994). *CVLT-C California Verbal Learning Test*. San Antonio, TX: Psychological Corp.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E. et Holdnack, J. (2004). Reliability and validity of the Delis-Kaplan Executive Function System: an update. *J Int Neuropsychol Soc*, 10(2), 301-303. doi: 10.1017/S1355617704102191
- Deonna, T. (2000). Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. *Epileptic Disord*, 2 Suppl 1, S59-61.
- Ebus, S. C. M., Overvliet, G. M., Arends, J. B. A. M. et Aldenkamp, A. P. (2011). Reading performance in children with rolandic epilepsy correlates with nocturnal epileptiform activity, but not with epileptiform activity while awake. *Epilepsy & Behavior*(0). doi: 10.1016/j.yebeh.2011.08.008
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, 44(1), 109-120. doi: 10.1016/j.neuron.2004.08.028

- Fejerman, N. (2010). Benign Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes. Dans C. P. Panayiotopoulos (dir.), *Atlas of Epilepsies* (p. 957-964): Springer London.
- Filippini, M., Boni, A., Giannotta, M. et Gobbi, G. (2013). Neuropsychological development in children belonging to BECTS spectrum: long-term effect of epileptiform activity. *Epilepsy Behav*, 28(3), 504-511. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.016
- Fisher, R. S., Boas, W. v. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. et Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
- Fonseca, L. C., Tedrus, G. M., de Oliveira, E. D. et Ximenes, V. L. (2009). Benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes: word and pseudoword discrimination. *Arq Neuropsiquiatr*, 67(2B), 450-456.
- Gardner, R. A. et Broman, M. (1979). The Purdue Pegboard normative data on 1334 school children. *Journal of Clinical Psychology*, 1, 156-162.
- 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 centrottemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Res*, 70(1), 89-94. doi: S0920-1211(06)00078-7 10.1016/j.eplesyres.2006.02.005
- Goldberg-Stern, H., Gonen, O., Sadeh, M., Kivity, S., Shuper, A. et Inbar, D. (2010). Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Seizure*, 19(1), 12-16. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2009.10.004>
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A. et Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol*, 86(3), 141-155. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.09.004
- Gündüz, E., Demirbilek, V. et Korkmaz, B. (1999). Benign rolandic epilepsy: neuropsychological findings. *Seizure*, 8(4), 246-249. doi: 10.1053/seiz.1999.0293
- He, Q., Xue, G., Chen, C., Chen, C., Lu, Z. L. et Dong, Q. (2013). Decoding the neuroanatomical basis of reading ability: a multivoxel morphometric study. *J Neurosci*, 33(31), 12835-12843. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0449-13.2013
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Bakardjiev, A., Hodgson, J., Adrien, K. T., . . . Caviness, V. S. (2003). Larger brain and white matter volumes in children with developmental language disorder. *Developmental Science*, 6(4), F11-F22. doi: 10.1111/1467-7687.00291
- Hughes, J. R. (2010). Benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes (BECTS): To treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy & Behavior*, 19(3), 197-203. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.07.018>
- Jambaqué, I., Lassonde, M. et Dulac, O. (2001). *Neuropsychology of childhood epilepsy*. New York: Kluwer Academic/Plenum Pub.

- Jeon, H. A., Anwender, A. et Friederici, A. D. (2014). Functional network mirrored in the prefrontal cortex, caudate nucleus, and thalamus: high-resolution functional imaging and structural connectivity. *J Neurosci*, 34(28), 9202-9212. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0228-14.2014
- Joubert, S., Beauregard, M., Walter, N., Bourgouin, P., Beaudoin, G., Leroux, J. M., . . . Lecours, A. R. (2004). Neural correlates of lexical and sublexical processes in reading. *Brain Lang*, 89(1), 9-20. doi: 10.1016/S0093-934X(03)00403-6
- Jurkeviciene, G., Endziniene, M., Laukiene, I., Saferis, V., Rastenyte, D., Pliplys, S. et Vaiciene-Magistris, N. (2012). Association of language dysfunction and age of onset of benign epilepsy with centrotemporal spikes in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 16(6), 653-661. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.03.011
- Kavros, P. M., Clarke, T., Strug, L. J., Halperin, J. M., Dorta, N. J. et Pal, D. K. (2008). Attention impairment in rolandic epilepsy: Systematic review. *Epilepsia*, 49(9), 1570-1580. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01610.x>
- Kramer, U., Nevo, Y., Neufeld, M. Y., Fatal, A., Leitner, Y. et Harel, S. (1998). Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol*, 18(1), 46-50.
- Lee, J. C., Nopoulos, P. C. et Bruce Tomblin, J. (2013). Abnormal subcortical components of the corticostriatal system in young adults with DLI: A combined structural MRI and DTI study. *Neuropsychologia*, 51(11), 2154-2161. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.07.011>
- Lefavrais, P. (2005). *Test d'analyse de la lecture et de la dyslexie : Alouette-R*. Paris: Éditions du centre de psychologie appliquée.
- Legarda, S., Jayakar, P., Duchowny, M., Alvarez, L. et Resnick, T. (1994). Benign rolandic epilepsy: high central and low central subgroups. *Epilepsia*, 35(6), 1125-1129.
- 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
- Lin, J. J., Riley, J. D., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., Dabbs, K., Becker, T., . . . Hermann, B. P. (2012). Striatal hypertrophy and its cognitive effects in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 53(4), 677-685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03422.x
- Lindenberg, R. et Scheef, L. (2007). Supramodal language comprehension: Role of the left temporal lobe for listening and reading. *Neuropsychologia*, 45(10), 2407-2415. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.02.008
- Lindgren, A., Kihlgren, M., Melin, L., Croona, C., Lundberg, S. et Eeg-Olofsson, O. (2004). Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5(6), 903-910. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.004>

- Liston, C., Miller, M. M., Goldwater, D. S., Radley, J. J., Rocher, A. B., Hof, P. R., . . . McEwen, B. S. (2006). Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J Neurosci*, *26*(30), 7870-7874. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006
- Loiseau, P. et Duche, B. (1992). Benign rolandic epilepsy. *Adv Neurol*, *57*, 411-417.
- Luna, B., Padmanabhan, A. et O'Hearn, K. (2010). What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain Cogn*, *72*(1), 101-113. doi: 10.1016/j.bandc.2009.08.005
- Maalouf, M., Takahashi, C. D., Reinkensmeyer, D. J., Cooper, D. M. et Rho, J. M. (2006). Impaired motor control in patients with benign focal epilepsy of childhood. *J Child Neurol*, *21*(2), 157-160.
- Manly, T., Anderson, V., Nimmo-Smith, I., Turner, A., Watson, P. et Robertson, I. H. (2001). The differential assessment of children's attention: the Test of Everyday Attention for Children (TEA-Ch), normative sample and ADHD performance. *J Child Psychol Psychiatry*, *42*(8), 1065-1081.
- 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.
- McClure, S. M., Berns, G. S. et Montague, P. R. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*, *38*(2), 339-346.
- Mestres-Misse, A., Turner, R. et Friederici, A. D. (2012). An anterior-posterior gradient of cognitive control within the dorsomedial striatum. *Neuroimage*, *62*(1), 41-47. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.021
- Metz-Lutz, M. N., Kleitz, C., de Saint Martin, A., Massa, R., Hirsch, E. et Marescaux, C. (1999). Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci*, *21*(3-5), 182-190. doi: 17397
- Middleton, F. A. et Strick, P. L. (2000). Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn*, *42*(2), 183-200. doi: 10.1006/brcg.1999.1099
- Monjauze, C., Broadbent, H., Boyd, S. G., Neville, B. G. et Baldeweg, T. (2011). Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS. *Epilepsia*, *52*(8), e79-83. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03105.x
- Monjauze, C., Hommet, C., Khomsi, A. et Tuller, L. (2007). Linguistic disorders and long term effects in partial rolandic epilepsy. *Psychologie Francaise*, *52*(1), 107-122. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psfr.2006.10.001>
- Monjauze, C., Tuller, L., Hommet, C., Barthez, M.-A. et Khomsi, A. (2005). Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: Rolandic epilepsy and language. *Brain and Language*, *92*(3), 300-308. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2004.07.001>
- Nakano, K. (2000). Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev*, *22 Suppl 1*, S5-16.

- Nicolai, J., Aldenkamp, A. P., Arends, J., Weber, J. W. et Vles, J. S. (2006). Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 8(1), 56-70. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.016>
- 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 10.1016/j.eplepsyres.2007.04.004
- 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: <http://dx.doi.org/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. *Journal of Child Neurology*, 21(6), 518-522.
- Overvliet, G. M., Aldenkamp, A., Klinkenberg, S., Vles, J. S. et Hendriksen, J. (2011). Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *Journal of the Neurological Sciences*, 304, 71-74.
- Overvliet, G. M., Besseling, R. M., van der Kruijs, S. J., Vles, J. S., Backes, W. H., Hendriksen, J. G., . . . Aldenkamp, A. P. (2013). Clinical evaluation of language fundamentals in Rolandic epilepsy, an assessment with CELF-4. *Eur J Paediatr Neurol*, 17(4), 390-396. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.01.001
- Overvliet, G. M., Besseling, R. M. H., Vles, J. S. H., Hofman, P. A. M., Backes, W. H., van Hall, M. H. J. A., . . . Aldenkamp, A. P. (2010). Nocturnal epileptiform EEG discharges, nocturnal epileptic seizures, and language impairments in children: Review of the literature. *Epilepsy Behavior*. doi: doi:10.1016/j.yebeh.2010.09.015
- Papavasiliou, A., Mattheou, D., Bazigou, H., Kotsalis, C. et Paraskevoulakos, E. (2005). Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 6(1), 50-58. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.09.008>
- Piccinelli, P., Borgatti, R., Aldini, A., Bindelli, D., Ferri, M., Perna, S., . . . Balottin, U. (2008). Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(5), 353-356. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02040.x
- Piccirilli, M., D'Alessandro, P., Sciarra, 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.
- 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.

- Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage*, 62(2), 816-847. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.062
- Richlan, F., Kronbichler, M. et Wimmer, H. (2009). Functional abnormalities in the dyslexic brain: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 30(10), 3299-3308. doi: 10.1002/hbm.20752
- Riva, D., Vago, C., Franceschetti, S., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., Granata, T. et Bulgheroni, S. (2007). Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 10(2), 278-285. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.12.003>
- Rolls, E. T. (1994). Neurophysiology and cognitive functions of the striatum. *Rev Neurol (Paris)*, 150(8-9), 648-660.
- Salinas, E., Opris, I., Zainos, A., Hernandez, A. et Romo, R. (2000). Motor and non-motor roles of the cortico-basal ganglia circuitry (*Brain Dynamics and the Striatal Complex: Conceptual Advances in Brain Research* (p. 237–256.). Amsterdam, Netherlands: Harwood Academic.
- Sandman, C. A., Head, K., Muftuler, L. T., Su, L., Buss, C. et Davis, E. P. (2014). Shape of the basal ganglia in preadolescent children is associated with cognitive performance. *Neuroimage*, 99, 93-102. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.020
- Sarco, D. P., Boyer, K., Lundy-Krigbaum, S. M., Takeoka, M., Jensen, F., Gregas, M. et Waber, D. P. (2011). Benign rolandic epileptiform discharges are associated with mood and behavior problems. *Epilepsy & Behavior*, 22(2), 298-303. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.06.023
- Schafer, R. J., Page, K. A., Arora, J., Sherwin, R. et Constable, R. T. (2012). BOLD response to semantic and syntactic processing during hypoglycemia is load-dependent. *Brain and Language*, 120(1), 1-14. doi: 10.1016/j.bandl.2011.07.003
- Schapiro, M. B., Schmithorst, V. J., Wilke, M., Byars, A. W., Strawsburg, R. H. et Holland, S. K. (2004). BOLD fMRI signal increases with age in selected brain regions in children. *Neuroreport*, 15(17), 2575-2578.
- Schmithorst, V. J., Vannest, J., Lee, G., Hernandez-Garcia, L., Plante, E., Rajagopal, A., . . . The, C. A. C. (2014). Evidence that neurovascular coupling underlying the BOLD effect increases with age during childhood. *Hum Brain Mapp*. doi: 10.1002/hbm.22608
- Smit, D. J., Boersma, M., Schnack, H. G., Micheloyannis, S., Boomsma, D. I., Hulshoff Pol, H. E., . . . de Geus, E. J. (2012). The brain matures with stronger functional connectivity and decreased randomness of its network. *PLoS One*, 7(5), e36896. doi: 10.1371/journal.pone.0036896
- Soriano-Mas, C., Pujol, J., Ortiz, H., Deus, J., López-Sala, A. et Sans, A. (2009). Age-related brain structural alterations in children with specific language impairment. *Human Brain Mapping*, 30(5), 1626-1636. doi: 10.1002/hbm.20620

- Staden, U., Isaacs, E., Boyd, S. G., Brandl, U. et Neville, B. G. (1998). Language dysfunction in children with Rolandic epilepsy. *Neuropediatrics*, 29(5), 242-248. doi: 10.1055/s-2007-973569
- Szaflarski, J. P., Altaye, M., Rajagopal, A., Eaton, K., Meng, X., Plante, E. et Holland, S. K. (2012). A 10-year longitudinal fMRI study of narrative comprehension in children and adolescents. *Neuroimage*, 63(3), 1188-1195. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.049
- Szaflarski, J. P., Schmithorst, V. J., Altaye, M., Byars, A. W., Ret, J., Plante, E. et Holland, S. K. (2006). A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of language development in children 5 to 11 years old. *Ann Neurol*, 59(5), 796-807. doi: 10.1002/ana.20817
- Tulving, E. et Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198-204. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., . . . Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*, 15(1), 273-289. doi: http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0978
- Ullman, M. T. et Pierpont, E. I. (2005). Specific language impairment is not specific to language: the procedural deficit hypothesis. *Cortex*, 41(3), 399-433.
- Vago, C., Bulgheroni, S., Franceschetti, S., Usilla, A. et Riva, D. (2008). Memory performance on the California Verbal Learning Test of children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 13(4), 600-606. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.07.003
- Vannest, J., Szaflarski, J. P., Eaton, K. P., Henkel, D. M., Morita, D., Glauser, T. A., . . . Holland, S. K. (2013). Functional Magnetic Resonance Imaging Reveals Changes in Language Localization in Children With Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes. *Journal of Child Neurology*, 28(4), 435-445. doi: 10.1177/0883073812447682
- Verrotti, A., Filippini, M., Matricardi, S., Agostinelli, M. F. et Gobbi, G. (2014). Memory impairment and Benign Epilepsy with centrotemporal spike (BECTS): A growing suspicion. *Brain Cogn*, 84(1), 123-131. doi: 10.1016/j.bandc.2013.11.014
- Verrotti, A., Latini, G., Trotta, D., Giannuzzi, R., Cutarella, R., Morgese, G. et Chiarelli, F. (2002). Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. *Pediatr Neurol*, 26(1), 26-29. doi: S0887899401003538 [pii]
- Vink, M., Zandbelt, B. B., Gladwin, T., Hillegers, M., Hoogendam, J. M., van den Wildenberg, W. P. M., . . . Kahn, R. S. (2014). Frontostriatal activity and connectivity increase during proactive inhibition across adolescence and early adulthood. *Human Brain Mapping*, 35(9), 4415-4427. doi: 10.1002/hbm.22483

- Volkl-Kernstock, S., Willinger, U. et 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 10.1016/j.epilepsyres.2006.07.004
- Wechsler, D. (2005a). Wechsler Individual Achievement Test 2nd Edition (WIAT II). London: The Psychological Corp.
- Wechsler, D. A. (2005b). *Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants: WISC IV*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Weglage, J., Demsky, A., Pietsch, M. et Kurlemann, G. (1997). Neuropsychological, intellectual and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39, 646–651.
- Wirrell, E. C. et Hamiwka, L. D. (2006). Do Children with Benign Rolandic Epilepsy Have a Higher Prevalence of Migraine than Those with Other Partial Epilepsies or Nonpilepsy Controls? *Epilepsia*, 47(10), 1674-1681. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00639.x>
- Woodcock, R. W., Johnson, M. B. et Mather, N. (1989). *Woodcock-Johnson Psycho-Educational Battery-Revised*. DLM Teaching Resources.

Article 4

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and pediatric epilepsy

Journal of Pediatric Epilepsy, 2013, 49-61

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and pediatric epilepsy

Domitille Malfait ^{a,b}, Alan Tucholka ^c, and Sarah Lippé ^{a,b,*}

^a *Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.*

^b *Sainte Justine Hospital Research Center, Montreal, Quebec, Canada.*

^c *Barcelona Beta Brain Research Center, Pasqual Maragall Foundation, Barcelona, Spain.*

Abstract

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (dMRI) is a unique tool, which allows non-invasive *in-vivo* assessment of the white matter integrity and characterization of the brain maturation process in normal and abnormal subjects. In this review, we briefly present dMRI techniques and methodologies for non-experts and we describe recent studies investigating the use of dMRI in pediatric epilepsy. The study of white matter connections can guide us in localizing epileptic foci. Moreover, it has been proven sensitive to white matter-invisible lesions, network reorganization, the effects of seizures on the brain network, and the development of lesions in children and adults. Taken together, the results reviewed here suggest that dMRI is a valuable tool for assessing childhood epilepsy. However, studying dMRI in pediatric population is a challenge due to the high variability between age groups. In the quest for a deeper understanding of childhood epilepsies and brain abnormalities, dMRI protocols should be tested to determine the most sensitive parameters.

Keywords: diffusion-weighted magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging, MRI, children, epilepsy, surgery.

1. Introduction

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (dMRI) is a unique tool that is used to assess white matter integrity and to characterize brain maturation in normal and abnormal subjects. Currently, only dMRI allows non-invasive *in vivo* examination of the brain's structural connectivity. Recently, researchers have shown increasing interest in dMRI as an additional tool for epileptic brain characterization in adults and children. However, using dMRI in pediatric populations is challenging due to the high variability between and within subjects [1]. In this review, we briefly describe dMRI techniques and methods for non-experts, and we review some recent articles on diffusion-based analysis in pediatric epilepsy.

2. Brief description of the technique and underlying physical principles

dMRI is increasingly used for its unique ability to estimate white matter (WM) organization according to the diffusion properties of the constituent water molecules. dMRI can detect subtle abnormalities that are not readily seen with conventional MRI, and tractography obtained from dMRI is currently the only established way to visualize white matter fibers in the living human brain [2]. Tractography of white matter tracts can be performed from dMRI. Deterministic or probabilistic models can be used to reveal bundles of white matter in the brain.

One key aspect is that dMRI is a directionally sensitive measurement: the measured signal is sensitive only to the diffusion along the spatial axis of the diffusion-encoding gradients.

This means that several diffusion experiments along non-collinear directions are needed to fully characterize the diffusion in the presence of anisotropic diffusion. dMRI is based on quantifying the displacement of water molecules. In a homogenous space (e.g., cerebrospinal fluid), particles have equal odds of going in any direction, and the diffusion is “isotropic.” In a restricted area (e.g., WM fibers), the water molecules tend to follow tissue boundaries, and the diffusion is “anisotropic”.

In figure 1, diffusivity at the voxel scale is illustrated by an ellipsoid described by three eigenvectors (λ_1 , λ_2 , and λ_3). The first eigenvalue λ_1 or λ_{major} corresponds to the direction of the main axis of the ellipsoid, indicating the amplitude of the diffusion along that axis. This is called longitudinal, axial, or parallel diffusivity. The two other eigenvalues, λ_2 or λ_{medium} and λ_3 or λ_{minor} , correspond to the size of the axes (i.e., the strength of the diffusion). The mean of λ_2 and λ_3 is called the radial, transverse, or perpendicular diffusivity, because it is perpendicular to the main direction of the ellipsoid. It corresponds to the shorter vector of the ellipsoid, and it provides information about myelination. A decrease in perpendicular diffusivity is associated with increased density of the fiber bundles in a single direction (Fig. 1).

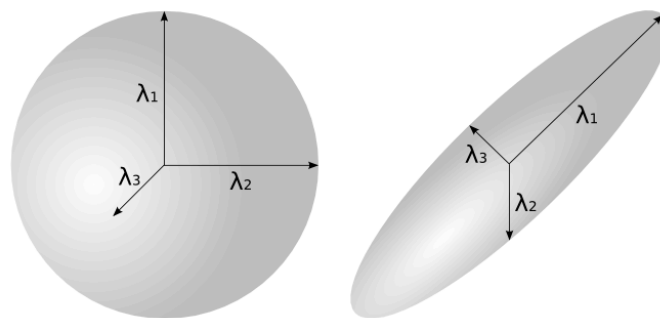


Figure 1 : Schematic illustration of isotropic diffusivity (left) and anisotropic diffusivity (right) in a voxel. λ_1 = Axial diffusivity; λ_2 and λ_3 = Perpendicular diffusivity.

3. Specific protocol and methodology for pediatric epilepsy imaging

There is currently no established protocol for dMRI in pediatric epilepsy, because several parameters must be taken into account: the MRI system, population type, and the problem being addressed. Most studies are performed on a 1.5- or 3-Tesla MRI system using a head coil with from eight to 32 channels. The signal-to-noise ratio (SNR) is better on a 3-Tesla (3 T) system, and a higher number of coils in the antenna allows better acceleration performance for a similar quality (decreasing the duration of the sequence). From a clinical research perspective, the most relevant factors in a diffusion-weighted sequence are the properties of the diffusion-encoding gradients (the number of non-collinear diffusion measurements and the diffusion-weighting factor) and voxel size, defined by the field-of-view, the size of the matrix, and the thickness of the slice [5].

3.1. Diffusion-encoding gradients

In dMRI, the diffusion must be measured along at least six non-collinear directions in order to fully characterize the diffusion tensor. However, it is common practice to measure the diffusion along more than six directions. At the voxel scale, the signal decay for each gradient direction depends directly on the orientation of the tissue in that specific voxel. Consequently, sending gradients along a sufficient number of different directions allows inferring the main direction or directions of the white matter fasciculi. Increasing the number of directions increases the sensitivity, but it also increases the sequence duration, which can become a significant limitation for pediatric imaging. At this point, the number of gradients generally used in pediatric epilepsy studies varies from six to 32, and in terms of diffusion-weighting, a b value of 700 (for babies) to 1500 s/mm² is generally considered

optimal. Diffusion experiments are more sensitive with a high b value, but the SNR is lower due to the exponential decay of the diffusion-weighted signal. Diffusion tensor imaging (DTI) is the most commonly used method to estimate white matter tracts. However, with DTI, each voxel is assumed to contain a single fiber population, whereas most white matter areas are known to be composed of crossing fibers [6]. More recently, high angular resolution diffusion imaging methods have been proposed to circumvent this limitation [7]. In order to correct for motion, it is important to have one or more non-diffusion weighted images ($b=0$ s/mm²), because all images with gradients are registered to the $b=0$ image. It is recommended to capture one image without a gradient after every 10 images to obtain a more accurate movement estimate.

3.2. Voxel size

Measuring anisotropic properties with anisotropic voxels may induce bias in the resulting analyses. Nevertheless, anisotropic voxels are often used in clinical and research protocols. Although they provide good in-plane resolution, the slice thickness (3 to 5 mm) is usually too large. Isotropic voxels are strongly recommended. At 3 Tesla, a good compromise between SNR and spatial resolution is a 2x2x2 mm³ voxel size. Generally, pediatric epilepsy studies with dMRI metrics use a voxel size of about 1.9x1.9x3 mm³, and some use isotropic resolution of 1.75 mm³ [8-11].

3.3. High-resolution anatomical acquisition

A standard anatomical T1-weighted image (usually magnetization prepared rapid gradient echo) is commonly used.

It is registered with the FA map in order to associate anatomical structures with diffusion-based data by visual assessing regions of interest on the T1 or by normalizing the T1 to a standard template [12]. In addition, in group studies, the T1 is often required for normalization and transfer to a standard referential for purposes of interindividual voxel-to-voxel comparison.

3.4. Normalization

In order to compare groups, the data (e.g., FA maps) must first be normalized into a common space. This is a delicate process due to inter-subject variability in the brain structure shape. Nonlinear deformation algorithms are used to perform accurate inter-subject registration between same tissues (e.g., white matter to white matter) (see Klein et al. [13] for comparisons of algorithms). In dMRI, one commonly use software is FMRIB's Non-linear Image Registration Tool (FNIRT), available in FMRIB Software Library (FSL)[14–16].

3.5. Regions of interest (ROIs)

To minimize the need to make multiple comparisons, ROIs are targeted to reduce the number of voxels analyzed for specific anatomical structures. However, when manually drawing several ROIs, it is important to use different blind raters and to statistically compare their results. Cohen's kappa coefficient (k) is a robust statistical measure for assessing inter-rater agreement. Automatic labeling methods can be used (e.g., Freesurfer parcellation), but these are rarely applied in pediatric epilepsy [17,18]. In addition, brain atlases (i.e., normalized, labeled brain images) are often used for predefined ROIs.

However, these templates are usually based on adults, and therefore may not be suitable for young populations. To solve this limitation, one can create a normal pediatric template according to different age ranges [19].

3.6. Voxel-wise vs. tract-based spatial statistics (TBSS)

Voxel-wise analysis is more specific, but it requires inter-subject registration as well as many statistical tests, which can increase type 1 errors. TBSS can reduce these potential biases, as subjects are normalized to a common space, and FA maps of all subjects are averaged, thresholded, and skeletonized. Skeletonizing the FA map improves intersubject coregistration [20].

4. Current clinical applications in pediatric epilepsy

dMRI is used to characterize WM changes for a variety of purposes. For example, it provides a better understanding of the structural manifestations of a disease. In childhood epilepsy, dMRI has been effectively applied in drug-resistant partial epilepsies before patients undergo surgery. dMRI is also used to help characterize brain abnormalities and their extent: it can provide information on lesion type, size, and location. Studies have also investigated brain abnormalities in relation to seizure propagation and pre-existing lesions outside the epileptic focus. In addition, dMRI is increasingly used in investigations of generalized epilepsies, idiopathic epilepsies, and plasticity after neurosurgery. Below, we review some recent studies that used dMRI to investigate childhood focal and generalized epilepsy as well as post-surgery brain plasticity.

Lee et al. [11] demonstrated the usefulness of diffusion tensor tractography (DTT) in pediatric epilepsy. They studied 72 patients who underwent epilepsy surgery between 2004 and 2008 (mean age: 8.9 yr.; range: 3 m,-24 yr.). In terms of surgery type, 52 patients underwent complete resection of epileptogenic lesions, 18 underwent corpus callosotomy, and only two underwent functional hemispherectomy. The authors performed MRI with DTT on a 3 T scanner within 6 months before and/or 1 week after surgery. According to Lee et al. [11], DTT is most useful for assessing focal epilepsies and pre- and post-callosotomy, especially in cortical dysplasia, because it could delimit microstructural changes in the adjacent tissue, based on decrease anisotropy and increase in mean diffusivity. However, usefulness in predicting clinical outcome has not been proven.

4.1. Partial epilepsy

Temporal lobe epilepsy (TLE) patients, with or without hippocampal sclerosis, show temporal lobe abnormalities. Studies in adult patients with TLE have shown structural abnormalities extending to the contralateral hemisphere and to distant extratemporal lobe structures beyond the epileptogenic area, such as reduced FA and increased perpendicular diffusivity, in the external capsules and genu of the corpus callosum [21, 22]. Kimiwada et al. [23] studied seven children with secondarily generalized partial seizures and seven patients with partial seizure only. Both patient groups showed increased ADC in the hippocampi ipsilateral to the seizure focus. However, FA was decreased in both the ipsi- and contralateral hippocampi. Kimiwada et al. [23] noted a trend toward increased thalamic ADC in patients with secondarily generalized seizure only, which suggests involvement of the thalamus when seizures become secondarily generalized.

Because dMRI allows segmenting each thalamus nucleus, it is a promising tool for determining their separate involvement [24]. Meng et al. [25] studied eight adolescents with TLE, three using conventional MRI and five using identifiable lesions (mean age: 11.95 yr.; range: 5.5-21.0 yr.) and found significant decrease in FA in the anterior limb of the internal capsule (AIC), the posterior limb of the internal capsule (PIC), and the splenium of the corpus callosum (SCC) compared to an appropriate hemisphere in controls [25]. Notably, a significant increase in MD was found in the external capsule (EC), AIC, and PIC. With respect to perpendicular diffusivity, a significant increase in the EC, AIC, and PIC was shown in patients compared to controls, along with a significant increase in parallel diffusivity in SCC. No differences were observed in any dMRI parameters in the genu of the corpus callosum (GCC).

Comparing the results on ROIs in the contralateral hemisphere with the appropriate hemisphere in controls, Meng et al. [25] found a significant decrease in FA in the AIC, PIC, and SCC; a significant increase in MD in the EC, AIC, and PIC; a significant increase in perpendicular diffusivity in the EC, AIC, and PIC; and a significant increase in parallel diffusivity in the SCC. These results are in accordance with Kimiwada et al. [23], showing extended abnormalities in TLE children.

Govindan et al. [10] explored additional dMRI indices and detected bilateral abnormalities in all major WM tracts in children with TLE compared to controls. Using dMRI, they investigated 13 children (10.9 ± 6.3 yr.; range: 11 mo-19 yr) with refractory left TLE.

In the temporal lobe, they selected the uncinate (UNF), the arcuate (ARF), and the inferior longitudinal fasciculus (ILF) as the three main tracts of interest, and they included the corticospinal tract (CST) as a reference outside the temporal lobe. ROIs were drawn using a procedure developed by Mori et al. [26].

In addition to FA, and instead of using individual eigenvectors to quantify the direction of water diffusion with perpendicular and parallel diffusivity indices, they applied a three-phase tensor model using linear Cl, planar Cp, and spherical Cs indices [27]. These indices were considered more precise due to the high degree of axonal crossing in WM [28], especially with a voxel size of 0.9x0.9x3 mm. Significant differences in several indices were found between patients and controls. In the left hemisphere (the side of the epileptogenic focus), lower mean FA, Cl, and Cp and higher mean Cs were found in all four tracts compared to controls.

In the right hemisphere, mean FA was also significantly lower than that of controls in all four tracts. In addition, in the right UNF and CST, mean Cl and Cp were lower and Cs was higher in patients compared to controls. Moreover, lower Cp and higher Cs were noted in the right ILF. In the ipsilateral UNF and ARF, a significant correlation between water diffusion and epilepsy duration was observed. To conclude, children with TLE, even without visible signs using conventional MRI, showed bilateral abnormalities in the UNF, ARF, ILF, and CST. These results are consistent with those of previous studies in adults [29, 30]. In a group of eight TLE patients (six left temporal, one right temporal, one frontotemporal; mean age: 12.8-year-old), Nilsson et al. [31] detected no significant differences in FA, parallel and perpendicular diffusivity values, between the right and left cingulated gyri and the temporal lobes.

They also found increased parallel and perpendicular diffusivity in both hemispheres in TLE patients compared to 10 age-matched controls (mean age: 12.9 yr.). Using $b=0$ image and color-coded FA maps, they drew ROIs of the temporal lobe WM and cingulated gyrus WM, as described in a previous study [32].

Bilaterally increased diffusivity in these ROIs suggests that findings in children with TLE are consistent with those in adults with TLE [22, 33, 34]. According to Gass et al. [35], this could indicate reduced cellular density or increased membrane permeability.

In 2012, Gao et al. [36] studied eight children with unilateral TLE (mean age 7.3 yr.; range 5-9.4 yr) and eight age-matched controls. MRI were acquired in a 3 T scanner, and dMRI and diffusional kurtosis imaging sequences were performed to compare FA, MD, axial diffusivity, radial diffusivity, radial kurtosis, axial kurtosis, and mean kurtosis between the two groups. In contrast to previously mentioned studies, axial kurtosis and mean kurtosis in the right and left temporal lobe WM were significantly different in the patient group, whereas no differences were found in dMRI parameters. The authors suggested that diffusion kurtosis could be more sensitive for detecting structural changes in WM.

4.2. Drug-resistant partial epilepsy

Thanks to new imaging techniques, including dMRI, neuroradiologists can better delimit the dysplastic cortex before surgery. Lesion boundary definitions are of vital interest, because excision of the entire epileptogenic region is the most powerful variable influencing patients' outcome [37]. Focal cortical dysplasia (FCD) is a well-known lesion associated with drug-resistant epilepsy.

Changes in grey and white matter are strongly interrelated, and the evidence suggests that there are often subtle abnormalities in the white matter adjacent to FCD, such as gliosis [38].

Widjaja et al. [39] studied 15 children with intractable epilepsy caused by FCD (six boys; mean age: 11.6 yr.; range: 3.6-18.3 yr.). Magnetoencephalography (MEG) was used to delineate the epileptogenic zone according to electrophysiological abnormalities, in addition to MRI to identify FCD. When FCD abnormalities were visible, ROIs were delimited manually based on MRI. Analyses were performed to obtain FA and three eigenvectors, and fiber tracking was used to obtain a fiber density index. When comparing dMRI parameters in the subcortical WM of MRI-visible FCD on the ipsi- and contralateral side, a decrease in FA and an increase in MD, λ_2 and λ_3 were detected. Interestingly, in animal models, increased λ_2 and λ_3 have been found, which correspond to perpendicular or radial diffusivity, suggesting abnormalities in myelination [40]. It is currently unclear whether failure in myelin development is related to seizures or whether the failure was originally present.

With respect to the impact of the lesion side on widespread microstructural changes, Widjaja et al. [39] showed a reduction in FA and an increase in MD and λ_3 in deep WM fibers to and from the MR-visible FCD, but not in the contralateral tracts. As previously observed by Lee et al. [41], they showed an alteration in the connectivity between deep WM and the FCD area. However, other dMRI measures (λ_1 and fiber density index) revealed no interhemispheric differences in WM fibers of interest.

Case studies have confirmed the usefulness of dMRI for presurgical assessment. Observed abnormalities in diffusion parameters are used to indicate the locus of the epileptogenic zone, and dMRI detects MRI changes better than conventional MRI. However, cautious should be taken, as dMRI is sensitive but not specific to epileptogenic zones. For example, Okumura et al. [42] reported the case of a 13-year-old female who had suffered from frontal epilepsy for 8 yr. In this case, reduced anisotropy and increased ADC were found in a subtle malformation.

In 2002, Rugg-Gunn et al. [43] reported similar ADC findings in a patient with refractory frontal lobe epilepsy, whereas the conventional MRI results were normal. In addition, they found ictal hypermetabolism in the area adjacent to the cortical malformation, suggesting that dMRI and PET should be used as complementary tools.

Recently, Lippé et al. [44] confirmed, in presurgical assessments of 15 epileptic children, the link between interictal FDG-PET (18-Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography) hypometabolism and alterations in adjacent WM. Interestingly, this link was also found in cases of normal MRI. Moreover, the histopathology of the brain tissue of one cryptogenic case confirmed cortical dysplasia, suggesting that dMRI should also be used to assess patients with normal MRI.

Similarly, using dMRI and MEG, Widjaja et al. [45] investigated the effectiveness of dMRI for detecting structural changes in MRI imaging-negative localization-related epilepsy when FCD is suspected. Thus, when lateralization is unclear on EEG, due to the rapid spread of waves, dMRI could be helpful in localizing the epileptogenic area. Twenty-four child patients (mean age: 12.0 yr.; 5.1-18.5 yr.) with localization-related epilepsy were recruited, of which eight had MRI-visible FCD.

They also included 26 healthy controls (mean age: 11.5 yr.; 5.1-18 yr.). Two independent pediatric neuroradiologists assessed the spatial concordance between MEG images and diffusion parameter maps. They analyzed FA, MD, and three eigenvalues λ_1 , λ_2 and λ_3 in each concordant MEG dipole cluster. As reported in other studies [46,47], they found FA abnormalities within and beyond the critical zone.

Various hypotheses could explain these findings. For example, this evidence suggests the possible involvement of a larger epileptogenic network.

Furthermore, using dMRI with TBSS, the authors detected WM changes in both MRI-visible FDC epilepsy and MRI negative epilepsy. Changes were concordant with the epileptogenic zone in more than half the children. However, since dMRI abnormalities have also been found beyond the epileptogenic zone, clinicians have to remain cautious in interpreting images [34].

4.3. Brain plasticity after surgery

dMRI can also be used to investigate brain reorganization. Govindan et al. [9] recruited 10 children (12.3 ± 4.3 yr.) who had undergone unilateral resection of the occipital cortex and examined the consequences in the contralateral optic radiations. Various dMRI parameters (FA, MD, ADC, axial and radial diffusivity) were compared between the patients and 13 controls (9.1 ± 4.01 yr.). Results showed that FA increased in the contralateral optic radiation, and this increase correlated with the duration of time between resection and dMRI acquisition. Moreover, ADC and parallel diffusivity were higher in patients than controls, suggesting WM reorganization and changes consequent to the surgery.

With respect to plasticity after a hemispherectomy, Wakamoto et al. [48] specifically examined the corticospinal tract contralateral to the resection. They recruited seven patients (mean age: 8.2 yr.) with intractable epilepsy who had undergone surgery and 22 healthy participants (8.4 ± 4.9 yr.). No differences were found between patients and controls in diffusion tensor parameters after resection. The authors assumed that other factors such as the effects of medication or seizures, even after resection, might have influenced the structural results.

Goradia et al. [8] investigated reorganization of the right arcuate fasciculus after resection of the left one, in children with drug-resistant epilepsy. They scanned 10 children before and after surgery (range 0.8-13.13 yr. at surgery) and found an increase in the contralateral arcuate fasciculus after controlling for age. Moreover, the extent of changes in the right arcuate fasciculus positively correlated with the time duration after resection. Qualitatively, visual scanning of the right arcuate fasciculus showed enlargement in eight of the 10 patients, comparing before and after surgery images. Interestingly, before surgery, FA in the patients' right arcuate fasciculus were lower than in the control group, but after resection, no further between-group differences in FA were found. According to Goradia et al. [8] this evidence suggests that actual reorganization probably occurs secondary to the resection of the left arcuate fasciculus.

Concerning the development of the sensorimotor pathway after hemispherectomy, Choi et al. [49] studied 12 children with refractory epilepsy who had undergone surgery. They performed a clinical sensorimotor assessment combined with MRI acquisition. ROIs were the CST and the medial lemniscus, defined using color-coded FA maps and dMRI atlases [50].

They found that the medial lemniscus remained symmetric after surgery, and was smaller in both hemispheres in the hemispherectomized subjects. At the clinical level, they demonstrated that, after surgery, some patients had normal vibration thresholds, which, according to Choi et al. [49] suggests upstream reorganization of the thalamic or cerebral circuits.

4.4. Generalized epilepsy

dmMRI is also used to examine pathogenic pathways in generalized epilepsies. In 2012, Groppa et al. [51] studied white matter microstructural changes in thalamocortical networks in patients with photosensitivity and idiopathic generalized epilepsy. These authors compared three groups: nine patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE) and photosensitivity or the photoparoxysmal response (PPR) (16.2 ± 2.4 yr.), 12 healthy subjects with PPR (16.1 ± 3.9 yr.), and 18 healthy age- and sex-matched children (17.2 ± 4.4 yr.). Some genetics studies have suggested that IGE and PPR might share genetic origins [52]. Groppa et al.'s study [51] aimed to uncover microstructural changes in the network that are implicated in the PPR. They analyzed the data using FSL and TBSS to compare regional differences in FA, MD, and axial and radial diffusivity. Different changes were found between groups. Subjects with PPR presented changes in FA and MD in the precentral, medial occipital, and fusiform areas compared to controls.

The IGE-PPR group showed increased FA in the juxtacortical precentral and occipital areas and in the precuneus and right thalamus. The results also showed decreased MD in the corticospinal tract and the somatosensory regions in patients with IGE-PPR compared to subjects with PPR only. These findings are somewhat opposite of what is normally found in epileptic populations.

One possibility is that results in juxtacortical regions may be less reliable because of partial volume effects. Authors posit that time since last seizure may be a key factor influencing FA and MD in white matter and secondarily generalized seizure may be a key factor influencing results in thalamic nuclei.

Recently, some studies have addressed potential abnormalities in the subcortical nuclei in patients with non-convulsive generalized seizures. Although the origin of this epilepsy is unknown, the thalamus and basal ganglia are involved in the absence seizure process [53]. Luo et al. [54] scanned 11 patients with absence epilepsy and 11 age- and gender-matched healthy children as controls in order to determine diffusion and volume changes in the basal ganglia and thalamus of the patients. Other studies in similar populations have suggested abnormalities in thalamus volume, including both atrophy [55] and hypertrophy [56]. Luo et al. [54] examined differences in mean FA and MD in specific ROIs (bilateral thalamus, caudate nucleus, putamen, and pallidum) between patients and controls. To define ROIs, they used an automated atlas-based scheme developed by Gong et al. [57], and ROIs were manually checked. Significantly, higher FA was found in the bilateral caudate nuclei in the patient group, but no significant differences were found in between-group changes in FA in the bilateral thalamus or the putamen.

In addition, consistent with other studies in partial epilepsy [34, 46, 58], they found a significant increase in mean diffusivity in the bilateral thalamus and putamen in the patient group. Moreover, these authors hypothesized deleterious effects of age at onset on basal ganglia development. In fact, FA in the left caudate nucleus was correlated with age at onset, and abnormalities were more severe in early onset patients.

Wave propagation in the thalamus is well known in absence epilepsy, and consequently, these results support earlier findings. Furthermore, some abnormalities in white matter have been noted in rat absence models [59]. Luo et al. [54] showed significant volume loss in six ROIs in patients with absence seizures (bilateral thalamus, putamen, and pallidum). Taken together, this evidence suggests that dMRI was effective in demonstrating an association between subcortical abnormalities and absence seizures.

4.5. New onset epilepsies

Yang et al. [60] studied patients with new-onset childhood absence epilepsy (CAE). They recruited nine newly diagnosed and untreated children with CAE (mean age: 9 yr.) and nine healthy controls. Compared to controls, patients had significantly lower FA in the prefrontal white matter, parietal lobe white matter, anterior cingulate, and bilateral posterior limbs of the internal capsule. Patients also had increased MD in the parietal lobe, posterior cerebellar hemisphere, bilateral putamen, and posterior limb of the internal capsule. These findings suggest preexisting abnormalities in CAE patients. Moreover, they had significantly higher FA in the bilateral thalamus, anterior corpus callosum, and upper brainstem. According to authors, excessive cortical excitability activity in CAE pathophysiology may explain these structural changes. They highlighted that FA values were higher in the anterior corpus callosum, which is interestingly the main brain pathway for epileptic activity propagation between hemispheres.

Similar findings were obtained by Hutchinson et al. [61] in new-onset epilepsies. They studied 19 patients (mean age: 12.5 ± 3.4 yr.) with new-onset idiopathic epilepsy diagnosed within the past 12 mo.: 11 had focal epilepsy (four benign Rolandic, two

temporal lobe, one frontal lobe, and four others focal) and eight had generalized epilepsy (two absence, five juvenile myoclonic, and one other generalized). The control group comprised age- and gender-matched first-degree cousins. The study aimed to investigate diffusion parameters in WM fibers and to measure WM, corpus callosum (CC), and grey matter tissue volumes. Volumetric processing was performed using Brain Research, Analysis of Images, Networks, and Systems (BRAINS2) and SPM was used for dMRI.

No differences were found in WM, grey matter, or CC volumes between patients and controls. However, an increase in MD and a reduction in FA were detected in the posterior CC in patients. Moreover, increased radial diffusivity was found in the cingulum and posterior CC in patients, consistent with previous studies in TLE [33, 62]. Compared to controls, patients showed increased MD and radial diffusivity in the fornix, particularly in the focal epilepsy group. This evidence sheds light on the structural changes in WM, even in new-onset epilepsy.

4.6. Tuberous sclerosis

Patients with tuberous sclerosis (TS) often suffer from epilepsy. It is difficult to identify the size and boundaries of epileptogenic tubers. In a study of patients with TS, Widjaja et al. [63] recruited 12 children (mean age: 8.2 yr.) with TS and refractory focal epilepsy. All patients were examined with MEG, eight underwent 1.5 T MRI, and four underwent 3T MRI (T1-weighted and dMRI sequences). Two assessors drew ROIs within cortical tubers and normal appearing subcortical WM adjacent to cortical tubers within the epileptogenic and non-epileptogenic regions, identified by MEG recordings. They found reduced FA in cortical tubers in the epileptogenic zone and in adjacent WM.

Moreover, perpendicular diffusivity was higher in the subcortical WM adjacent to tubers in the normal appearing subcortical WM of the epileptogenic zone compared to the non-epileptogenic zone. Lower FA in epileptogenic areas was also reported by other authors in patients with TS complex [64-67]. Moreover, Chandra et al. [68] showed higher ADC in epileptogenic tubers compared to non-epileptogenic tuber WM in 15 patients. Jansen et al. [69] found similar results in a group of four patients.

4.7. Cognitive deficits

dMRI abnormalities have also been related to cognitive deficits. Holt et al. [4] examined structural connectivity in the frontal lobe in children with drug-resistant (DR) epilepsy. They recruited 12 patients with DR partial epilepsy (10.1 ± 1.2 yr.), six with frontal lobe epilepsy and six with temporal lobe epilepsy. They were matched with 12 healthy controls (10.4 ± 1.1 yr.). The authors decided to combine the two types of epilepsy, considering that they have common manifestations in terms of frontal lobe dysfunction [70,71]. Based on a previously developed method [32], they identified two ROIs of 60 mm^2 : in the superior longitudinal fasciculus II (SLF) and in the cingulum. In the patient group, they found significantly lower FA in SLF compared to controls. Unexpectedly, they also found lower ADC in this region in patients. Conversely, no between-group differences in either FA or ADC were found in the cingulum. According to these authors, abnormalities in SLF could be at least partly responsible for the cognitive deficits in spatial attention and visual perception, which are frequently associated with DR epilepsy. To conclude, they underlined that the abnormal structural connectivity found in the frontal lobe could contribute to a better understanding of the pathophysiological processes in DR epilepsy.

5. Conclusion

dMRI is useful in that it provides additional knowledge on the epileptic patient's brain. It has been proven sensitive to WM-invisible lesions, network reorganization, the effects of seizures on the brain network, and the development of lesions in children and adults. Taken together, the results reviewed here suggest that dMRI is a valuable tool for assessing childhood epilepsy. However, further studies are needed to more precisely understand the significance of changes in white matter connectivity in childhood epilepsy.

Caution should be taken when extrapolating the results reported in the literature to clinical practice, as the methodologies used in the reviewed studies vary greatly (Table 1). For instance, scanner type and strength, the number of gradient directions, b values, voxel isotropy, epilepsy type, children's age, and analysis tools (software, indices, statistical tools) all vary across the studies. In the quest for a deeper understanding of childhood epilepsies and brain abnormalities, dMRI protocols should be tested to determine the most sensitive parameters.

Authors/Year	Population	n	Mean age	Main ROIs	Diffusion measures	IRM (T)	Voxel (mm)	Directions	b values (s/mm ²)
Chandra et al. [66] / 2006	Tuberous sclerosis complex	15	6,6**	Tubers	FA, ADC	1,5	Slice = 5 mm	6	600; 1200
Choi et al. [17] / 2010	DR epilepsy, hemispherectomy	12*	15	CST, ML	FA	1,5	2,5 mm ³ iso.	32	33; 700
Gao et al. [39] / 2012	TLE	8*	7,3	TLWM; TLGM	FA, MD, TDC, PDC	3	2,5 mm ³ iso.	25	1250; 2500
Goradia et al. [9] / 2011	Intractable tonic and partial complex epilepsy, generalized tonic clonic	10*	4,75**	ARF	FA, MD	3	1,9 x 1,9 x 3	6	1000
Govindan et al. [10] / 2008	Cryptogenic epilepsy, FCD, Rasmussen encephalitis	10*	12,3	OR	FA, ADC, TDC, PDC	1,5	1,9 x 1,9 x 3	6	1000
Govindan et al. [11] / 2008	TLE	13*	10,9	UNF; ILF; ARF; CST	FA, ADC	3	1,9 x 1,9 x 3	6	1000
Groppa et al. [50] / 2012	CAE, generalized tonic clonic seizures.	12*	16,1	CST, TH, precuneus, precentral and occipital regions	FA, MD, PDC, TDC	3	2 mm ³ iso.	32	800
Holt et al. [5] / 2011	Focal frontal / temporal epilepsy	12*	10,1	SLF, cingulum	FA, ADC, MD, PDC, TDC	3	1,7 x 3,4 x 3	6	1000
Hutchinson et al. [60] / 2010	New-onset focal or generalized epilepsies	19*	12,5	WM fibers	FA, MD, TDC, PDC	1,5	0,9 x 0,9 x 4	13	1000
Kimiwada et al. [18] / 2006	TLE	14*	9,4	Hippocampus, thalamus, lentiform nuclei	FA, ADC	1,5	1,8 x 1,8 x 3	6	1000
Lee et al. [12] / 2013	Simple or complex, focal or generalized epilepsy; surgery	72	0 to 20	WM fibers	Fiber tracking, FA	3	1,75 mm ³ iso.	32	600
Lippé et al. [45] / 2012	symptomatic and cryptogenic epilepsy	15	13,5	SFG, SPG, underlying WM	FA, ADC, TDC, PDC	1,5	1,9 x 1,9 x 2,5	41	700
Luo et al. [52] / 2011	CAE	11*	12	TH, caudate nucleus, putamen, and pallidum	FA, MD, TDC, PDC	3	0,9 x 0,9 x 3	15	1000
Meng et al. [27] / 2010	TLE with and without MRI visible lesions	8*	11,9	GCC, SCC, EC, AIC, PIC	FA, MD, TDC, PDC	3	2 mm ³ iso.	12	1000
Nilsson et al. [33] / 2008	TLE	8*	12,8	TLWM ; CGWM	FA, TDC, PDC	1,5	2 x 2 x 4	25	1000
Okumura et al. [43] / 2004	Frontal lobe epilepsy	1	13	Localization-related epilepsy WM	FA, ADC	1,5	slice = 1,5 mm	7	703
Wakamoto et al. [48] / 2006	Various developmental abnormalities	7*	8,2	CST	FA, ADC	1,5	1,8 x 1,8 x 3	6	1000
Widjaja et al. [42] / 2009	FCD with complex partial or tonicoclonic generalized seizures	15	11,6	Localization-related epilepsy WM	FA, MD, TDC, PDC	1,5	2 x 2 x 5	25	1000
Widjaja et al. [61] / 2010	Tuberous sclerosis complex	12	8,2	Tubers	FA, MD, TDC, PDC	1,5; 3	2 x 2 x 3 ; 2 x 2 x 3	15 ; 15	800; 1000
Widjaja et al. [20] / 2011	FCD, drug resistant epilepsy	24*	12	Localization-related epilepsy WM	FA, MD, TDC, PDC	3	2 mm ³ iso.	15	1000
Yang et al. [59] / 2012	CAE	9*	7,3	TH, PIC, anterior CC	FA, MD, TDC, PDC	3	0,9 x 0,9 x 3	19	1000

Table 1: Review of methodological parameters

Acknowledgements

The authors thank Guillaume Gilbert (Magnetic Resonance Clinical Science, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA) for advice concerning dMRI sequences.

References

- [1] Clayden JD, Jentschke S, Munoz M, Cooper JM, Chadwick MJ, Banks T, et al. Normative development of white matter tracts: similarities and differences in relation to age, gender, and intelligence. *Cereb Cortex* 2012;22(8):1738-47.
- [2] Oppenheim C, Ducreux D, Rodrigo S, Hodel J, Tourdias T, Charbonneau F, et al. Diffusion tensor imaging and tractography of the brain and spinal cord. *J Radiol* 2007;88(3 Pt 2):510-20 (in French).
- [3] Kingsley PB, Monahan WG. Contrast-to-noise ratios of diffusion anisotropy indices. *Mag Reson Med* 2005;53(4):911-8.
- [4] Holt RL, Provenzale JM, Veerapandiyam A, Moon WJ, De Bellis MD, Leonard S, et al. Structural connectivity of the frontal lobe in children with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;21(1):65-70.
- [5] Koay CG, Hurley SA, Meyerand ME. Extremely efficient and deterministic approach to generating optimal ordering of diffusion MRI measurements. *Med Phys* 2011;38(8):4795-801.
- [6] Oouchi H, Yamada K, Sakai K, Kizu O, Kubota T, Ito H, et al. Diffusion anisotropy measurement of brain white matter is affected by voxel size: underestimation occurs in areas with crossing fibers. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(6):1102-6.
- [7] Zhan L, Chiang M, Leow AD, Zhu S, Barysheva M, Toga AW, et al. How Many Gradients are Sufficient in High-Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI)? 13th annual meeting of the organization for human brain mapping, Melbourne, Australia, 2008.
- [8] Goradia D, Chugani HT, Govindan RM, Behen M, Juhasz C, Sood S. Reorganization of the right arcuate fasciculus following left arcuate fasciculus resection in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 2011;26(10):1246-51.
- [9] Govindan RM, Chugani HT, Makki MI, Behen ME, Dornbush J, Sood S. Diffusion tensor imaging of brain plasticity after occipital lobectomy. *Pediatr Neurol* 2008;38(1):27-33.
- [10] Govindan RM, Makki MI, Sundarama SK, Juhasz C, Chugani HT. Diffusion tensor analysis of temporal and extra-temporal lobe tracts in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;80(1): 30-41.
- [11] Lee MJ, Kim HD, Lee JS, Kim DS, Lee SK. Usefulness of diffusion tensor tractography in pediatric epilepsy surgery. *Yonsei Med J* 2013;54(1):21-7.
- [12] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15(1):273-89.
- [13] Klein A, Andersson J, Ardekani BA, Ashburner J, Avants B, Chiang MC, et al. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* 2009;46(3):786-802.

- [14] Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. *Fsl. Neuroimage* 2012;62(2):782-90.
- [15] Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage* 2009;45(1 Suppl):S173-86.
- [16] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S208-19.
- [17] Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006;31(3):968-80.
- [18] Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Segonne F, Salat DH, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004;14(1):11-22.
- [19] Leporé N, Yepes F, Lao Y, Panigrah A, Ceschin R, Ravichandran S, et al. Template-based tractography for clinical neonatal diffusion imaging data. *Medical Imaging* 2012; Computer-Aided Diagnosis, 83151H.
- [20] Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006;31(4):1487-505.
- [21] Concha L, Kim H, Bernasconi A, Bernhardt BC, Bernasconi N. Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2012;79(5):455-62.
- [22] Gross DW, Concha L, Beaulieu C. Extratemporal white matter abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy demonstrated with diffusion tensor imaging. *Epilepsia* 2006;47(8):1360-3.
- [23] Kimiwada T, Juhász C, Makki M, Muzik O, Chugani DC, Asano E, et al. Hippocampal and thalamic diffusion abnormalities in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(1): 167-75.
- [24] Wiegell MR, Tuch DS, Larsson HB, Wedeen VJ. Automatic segmentation of thalamic nuclei from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2003;19(2 Pt 1):391-401.
- [25] Meng L, Xiang J, Kotecha R, Rose D, Zhao H, Zhao D, et al. White matter abnormalities in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 2010;28(9):1290-8.
- [26] Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999;45(2):265-9.
- [27] Alexander AL, Hasan K, Kindlmann G, Parker DL, Tsuruda JS. A geometric analysis of diffusion tensor measurements of the human brain. *Magn Reson Med* 2000;44(2):283-91.

- [28] Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006;51(5):527-39.
- [29] Arfanakis K, Hermann BP, Rogers BP, Carew JD, Seidenberg M, Meyerand ME. Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 2002;20(7):511-9.
- [30] Yu AH, Li KC, Yu CS, Wang YP, Xue SF. Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy. *Chin Med J (Engl)* 2006;119(15):1237-41.
- [31] Nilsson D, Go C, Rutka JT, Rydenhag B, Mabbott DJ, Snead OC, 3rd, et al. Bilateral diffusion tensor abnormalities of temporal lobe and cingulate gyrus white matter in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;81(2-3):128-35.
- [32] Bonekamp D, Nagae LM, Degaonkar M, Matson M, Abdalla WM, Barker PB, et al. Diffusion tensor imaging in children and adolescents: reproducibility, hemispheric, and age-related differences. *Neuroimage* 2007;34(2):733-42.
- [33] Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2005;57(2):188-96.
- [34] Thivard L, Lehericy S, Krainik A, Adam C, Dormont D, Chiras J, et al. Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 2005;28(3):682-90.
- [35] Gass A, Niendorf T, Hirsch JG. Acute and chronic changes of the apparent diffusion coefficient in neurological disorders--biophysical mechanisms and possible underlying histopathology. *J Neurol Sci* 2001;186 Suppl 1:S15-23.
- [36] Gao Y, Zhang Y, Wong CS, Wu PM, Zhang Z, Gao J, et al. Diffusion abnormalities in temporal lobes of children with temporal lobe epilepsy: a preliminary diffusional kurtosis imaging study and comparison with diffusion tensor imaging. *NMR Biomed* 2012;25(12):1369-77.
- [37] Krsek P, Maton B, Jayakar P, Dean P, Korman B, Rey G, et al. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology* 2009;72(3):217-23.
- [38] Gomez-Anson B, Thom M, Moran N, Stevens J, Scaravilli F. Imaging and radiological-pathological correlation in histologically proven cases of focal cortical dysplasia and other glial and neuronogial malformative lesions in adults. *Neuroradiology* 2000;42(3):157-67.
- [39] Widjaja E, Zarei Mahmoodabadi S, Otsubo H, Snead OC, Holowka S, Bells S, et al. Subcortical alterations in tissue microstructure adjacent to focal cortical dysplasia: Detection at diffusion-tensor MR imaging by using magnetoencephalographic dipole cluster localization. *Radiology* 2009;251(1):206-15.
- [40] Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 2002;17(3):1429-36.

- [41] Lee SK, Kim DI, Mori S, Kim J, Kim HD, Heo K, et al. Diffusion tensor MRI visualizes decreased subcortical fiber connectivity in focal cortical dysplasia. *Neuroimage* 2004;22(4):1826-9.
- [42] Okumura A, Fukatsu H, Kato K, Ikuta T, Watanabe K. Diffusion tensor imaging in frontal lobe epilepsy. *Pediatr Neurol* 2004;31(3):203-6.
- [43] Rugg-Gunn FJ, Eriksson SH, Symms MR, Barker GJ, Thom M, Harkness W, et al. Diffusion tensor imaging in refractory epilepsy. *Lancet* 2002;359(9319):1748-51.
- [44] Lippé S, Poupon C, Cachia A, Archambaud F, Rodrigo S, Dorfmueller G, et al. White matter abnormalities revealed by DTI correlate with interictal grey matter FDG-PET metabolism in focal childhood epilepsies. *Epileptic Disord* 2012;14(4):404-13.
- [45] Widjaja E, Geibprasert S, Otsubo H, Snead OC, 3rd, Mahmoodabadi SZ. Diffusion tensor imaging assessment of the epileptogenic zone in children with localization-related epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(10):1789-94.
- [46] Chen Q, Lui S, Li C-X, Jiang L-J, Ou-Yang L, Tang H-H, et al. MRI-negative refractory partial epilepsy: role for diffusion tensor imaging in high field MRI. *Epilepsy Res* 2008;80(1):83-9.
- [47] Thivard L, Adam C, Hasboun D, Clemenceau S, Dezamis E, Lehericy S, et al. Interictal diffusion MRI in partial epilepsies explored with intracerebral electrodes. *Brain* 2006;129(Pt 2):375-85.
- [48] Wakamoto H, Eluvathingal TJ, Makki M, Juhasz C, Chugani HT. Diffusion tensor imaging of the corticospinal tract following cerebral hemispherectomy. *J Child Neurol* 2006;21(7):566-71.
- [49] Choi JT, Vining EPG, Mori S, Bastian AJ. Sensorimotor function and sensorimotor tracts after hemispherectomy. *Neuropsychologia* 2010;48(5):1192-9.
- [50] Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology* 2004;230(1):77-87.
- [51] Groppa S, Moeller F, Siebner H, Wolff S, Riedel C, Deuschl G, et al. White matter microstructural changes of thalamocortical networks in photosensitivity and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(4):668-76.
- [52] Tauer U, Lorenz S, Lenzen KP, Heils A, Muhle H, Gresch M, et al. Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol* 2005;57(6):866-73.
- [53] Meeren H, van Luijtelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol* 2005;62(3):371-6.
- [54] Luo C, Xia Y, Li Q, Xue K, Lai Y, Gong Q, et al. Diffusion and volumetry abnormalities in subcortical nuclei of patients with absence seizures. *Epilepsia* 2011;52(6):1092-9.
- [55] Chan CH, Briellmann RS, Pell GS, Scheffer IE, Abbott DF, Jackson GD. Thalamic atrophy in childhood absence epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(2):399-405.

- [56] Betting LE, Mory SB, Li LM, Lopes-Cendes I, Guerreiro MM, Guerreiro CA, et al. Voxel- based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Neuroimage* 2006;32(2): 498-502.
- [57] Gong G, Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Thalamic diffusion and volumetry in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2008;80(2-3):184-93.
- [58] Rugg-Gunn FJ, Eriksson SH, Symms MR, Barker GJ, Duncan JS. Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain* 2001;124(Pt 3):627-36.
- [59] Chahboune H, Mishra A, DeSalvo M, Staib L, Purcaro M, Scheinost D, et al. DTI abnormalities in anterior corpus callosum of rats with spike-wave epilepsy. *Neuroimage* 2009;47(2):459-66.
- [60] Yang T, Guo Z, Luo C, Li Q, Yan B, Liu L, et al. White matter impairment in the basal ganglia-thalamocortical circuit of drug-naive childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res* 2012;99(3):267-73.
- [61] Hutchinson E, Pulsipher D, Dabbs K, Myers y Gutierrez A, Sheth R, Jones J, et al. Children with new-onset epilepsy exhibit diffusion abnormalities in cerebral white matter in the absence of volumetric differences. *Epilepsy Res* 2010;88(2-3):208-14.
- [62] Concha L, Beaulieu C, Collins DL, Gross DW. White-matter diffusion abnormalities in temporal-lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(3):312-9.
- [63] Widjaja E, Simao G, Mahmoodabadi SZ, Ochi A, Snead OC, Rutka J, et al. Diffusion tensor imaging identifies changes in normal-appearing white matter within the epileptogenic zone in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2010;89(2-3):246-53.
- [64] Karadag D, Mentzel HJ, Gullmar D, Rating T, Lobel U, Brandl U, et al. Diffusion tensor imaging in children and adolescents with tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 2005;35(10):980-3.
- [65] Makki MI, Chugani DC, Janisse J, Chugani HT. Characteristics of abnormal diffusivity in normal-appearing white matter investigated with diffusion tensor MR imaging in tuberous sclerosis complex. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(9):1662-7.
- [66] Peng SS, Lee WT, Wang YH, Huang KM. Cerebral diffusion tensor images in children with tuberous sclerosis: a preliminary report. *Pediatr Radiol* 2004;34(5):387-92.
- [67] Tiwari VN, Kumar A, Chakraborty PK, Chugani HT. Can diffusion tensor imaging (DTI) identify epileptogenic tubers in tuberous sclerosis complex? Correlation with α -[11C]methyl-L-tryptophan ([11C] AMT) positron emission tomography (PET). *J Child Neurol* 2012;27(5):598-603.
- [68] Chandra PS, Salamon N, Huang J, Wu JY, Koh S, Vinters HV, et al. FDG-PET/MRI coregistration and diffusion-tensor imaging distinguish epileptogenic tubers and

- cortex in patients with tuberous sclerosis complex: a preliminary report. *Epilepsia* 2006;47(9):1543-9.
- [69] Jansen FE, Braun KJ, van Nieuwenhuizen O, Huiskamp G, Vincken KL, van Huffelen AC, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 2003;60(11):1580-4.
- [70] Auclair L, Jambaqué I, Dulac O, LaBerge D, Siéroff E. Deficit of preparatory attention in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2005;43(12):1701-12.
- [71] Lippé S, Bulteau C, Dorfmueller G, Audren F, Delalande O, Jambaqué I. Cognitive outcome of parietooccipital resection in children with epilepsy. *Epilepsia* 2010:1-11.

Analyses complémentaires réalisées en imagerie structurale

Nous avons étudié les spécificités structurales des cerveaux d'enfants ayant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales, en les comparant aux cerveaux d'enfants sains. Ainsi, nous avons réalisé des investigations de la matière grise et de la matière blanche, à partir de données T1 et pondérées en diffusion, qui sont détaillées dans cette section.

1. Paramètres d'acquisition de l'imagerie anatomique

Deux modalités d'acquisition ont été utilisées : une imagerie pondérée en T1 (*voxels 1 mm isotropes, durée=05:35min, TR=8.1ms, TE=3.7ms, FOV=240mm, coupes=160, antenne de tête 8 canaux*) et une imagerie pondérée en diffusion à haute résolution angulaire (High-Angular-Resolution Diffusion Imaging, HARDI) (*voxels 1.8 mm isotropes, 32 directions, durée=05:45min, TR=7960ms, TE=77ms, coupes=68, FOV=230mm, antenne de tête 8 canaux*) comprenant 32 images avec gradients non-colinéaires à $b=1500\text{s/mm}^2$, et une image pure.

2. Analyses structurelles réalisées à partir de l'image anatomique T1

Les images pondérées en T1 nous ont permis d'investiguer les différences anatomiques entre les cerveaux des enfants ayant une EPCT et ceux des enfants sains. Dans cette étude réalisée en *voxel-based morphometry* (VBM), nous nous sommes intéressés aux différences au niveau de la matière grise et de la matière blanche des cerveaux de 19 enfants ayant une EPCT (âge moyen=10 ans 10 mois; 15 garçons) et de 21 enfants sains (âge moyen=11 ans 5 mois; 14 garçons). Nous avons ici davantage d'enfants dans les deux groupes que pour l'étude fonctionnelle. Trois patients anglophones n'ont pu effectuer la tâche d'IRM fonctionnelle en français, et quatre enfants qui ont échoué à la tâche (un patient et trois contrôles); cependant, il a été possible d'exploiter leurs données anatomiques et de diffusion. Un changement au niveau du volume cortical des cerveaux de nos deux populations pourrait refléter une altération de l'organisation neuronale dans certaines régions, et notamment dans les régions Rolandiques. Ces altérations pourraient être vues comme étant préexistantes dans le cerveau de l'enfant et ainsi à l'origine de l'épilepsie, ou alors comme étant secondaires à la présence d'une activité épileptique.

Dans le contexte de cette étude qui n'est pas longitudinale, il n'est toutefois pas possible de trancher la question. Nous avons utilisé une méthode basée sur l'analyse de la quantité de matière grise en chaque voxel de l'IRM anatomique, décrite par Good et al (2001). Étant donné que nous étudions une population d'individus dont le cerveau est encore en développement, nous avons choisi de créer notre propre template DARTEL, de manière identique à la méthode utilisée pour créer le template dans les deux études en IRM fonctionnelle.

Au cours de la création du template, il y a segmentation de la matière grise, de la matière blanche et des autres types de tissus (5 au total) pour chaque T1, et des cartes probabilistes de la concentration de chaque tissu en chaque voxel sont alors générées. Les cartes sont ensuite normalisées dans l'espace du MNI et lissées à 8mm FWHM.

Pour investiguer les différences de groupes au niveau statistique, nous avons étudié les cartes de matières grises et blanches lissées et normalisées, à l'aide de deux analyses basées sur un modèle linéaire général, en plaçant l'âge, le genre et le QI en covariables, et en s'intéressant aux contrastes suivants: contraste 1 = EPCT - enfants contrôles; contraste 2 = enfants contrôles - EPCT. Pour chaque analyse, nous avons utilisé respectivement le masque de matière grise et le masque de matière blanche du cerveau créé à partir de notre template pour limiter l'analyse aux tissus étudiés.

Pour l'étude de la matière grise, aucune différence significative n'a été démontrée, pour les contrastes 1 et 2, après les corrections pour les comparaisons multiples (FWE). Par ailleurs, aucune différence n'a été mise en évidence pour les deux contrastes dans la comparaison de groupes, à partir des cartes de matière blanche, corrigée pour les comparaisons multiples FWE. Nous avons aussi regardé nos résultats à partir des cartes statistiques non corrigées avec un seuil à $p < 0.001$ et cela n'a pas permis de mettre en évidence de tendances particulières.

3. Analyses réalisées à partir des données d'imagerie pondérée en diffusion

Par ailleurs avec des données d'imagerie pondérée en diffusion, nous avons réalisé l'investigation de la matière blanche car des anomalies de la substance blanche avaient été répertoriées chez les patients avec épilepsie idiopathique (Pulsipher et al., 2011). Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux différences au niveau de la matière blanche des cerveaux de 19 enfants ayant une EPCT (âge moyen=10 ans 10 mois; 15 garçons) et de 20 enfants sains (âge moyen=11 ans 5 mois; 13 garçons). Nous avons ici un enfant contrôle en moins par rapport à l'étude en VBM, en raison d'un excès de mouvement d'un individu durant la séquence de diffusion dans l'IRM. Cette étude a été effectuée en utilisant l'imagerie pondérée en diffusion et grâce aux outils offerts par le logiciel FSL (Jenkinson, Beckmann, Behrens, Woolrich, & Smith, 2012). Nous avons créé des cartes *d'anisotropie fractionnelle* (FA) pour chaque sujet; celles-ci permettent de quantifier le degré d'anisotropie pour chaque voxel. Il s'agit de savoir jusqu'à quel point la diffusion des molécules d'eau suit un axe, permettant alors d'inférer la présence d'un faisceau de matière blanche à cet endroit du cerveau. L'intégrité de celle-ci a été mesurée par les valeurs de FA obtenues le long des fibres en réalisant des analyses de comparaisons de groupes à l'aide de la méthode *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS). D'autres indices, détaillé dans l'article 4, comme la diffusivité moyenne, axiale et radiale peuvent aussi être porteurs d'information sur la matière blanche et ils ont été considérés dans cette étude.

La méthode TBSS vise à améliorer la sensibilité des analyses lors d'études de groupes utilisant l'imagerie de diffusion; elle permet de s'affranchir d'une partie des difficultés du recalage en réduisant la variabilité spatiale des images de plusieurs sujets (Giorgio et al., 2010; Smith et al., 2006).

En effet, un recalage interindividuel des données de diffusion est difficile à obtenir à cause de la variabilité dans la forme générale du cerveau, des valeurs de FA et de la taille des faisceaux de fibres entre les différents individus. Les cartes de FA ont été produites à partir du modèle de tenseurs de diffusions en utilisant FDT (processus standard de FSL). Ces cartes d'anisotropie ont ensuite été recalées sur les images anatomiques de chaque individu, et ainsi réalignées entre elles et placées dans un référentiel commun en utilisant les informations de recalage, calculées lors de la normalisation DARTEL. Pour chaque population d'enfant, une image moyenne de FA a ensuite été produite puis érodée pour créer un squelette de matière blanche représentant tous les individus. Les cartes de FA, MD, AD, RD de chaque sujet ont été ensuite projetées sur le squelette afin d'effectuer une analyse au niveau du voxel (Figure 1).

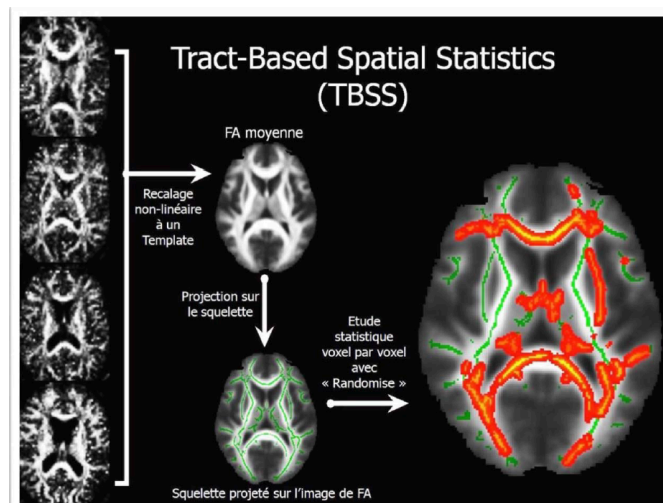


Figure 1 : Illustration de la méthode TBSS (Halloun, 2011).

Les analyses statistiques consistent en la réalisation de tests t pour chaque voxel du squelette, et ont pour but de comparer les cartes d'anisotropie fractionnelle, de diffusivité moyenne, de diffusivité axiale et radiale des individus des deux groupes, avec 5000 permutations.

Concernant l'anisotropie fractionnelle et la diffusivité axiale, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes, à 0.05 après corrections pour comparaison multiples (Threshold-Free Cluster Enhancement ; TFCE). De même, l'étude de la diffusivité moyenne et de la diffusivité radiale n'a pas permis de mettre en évidence de différences de groupes significatives à 0.05 après corrections pour comparaisons multiples TFCE. Toutefois, pour ces deux derniers indices, des tendances ont pu être rapportées sur les analyses corrigées TFCE. En effet pour la diffusivité moyenne, une augmentation est retrouvée chez les enfants ayant une EPCT dans le faisceau longitudinal supérieur droit par rapport aux enfants sains ($p=0.08$) (Figures 2). Par ailleurs, la diffusivité radiale se trouve aussi augmentée chez les enfants ayant une EPCT dans le faisceau longitudinal supérieur droit par rapport aux enfants sains ($p=0.08$) (Figures 3).

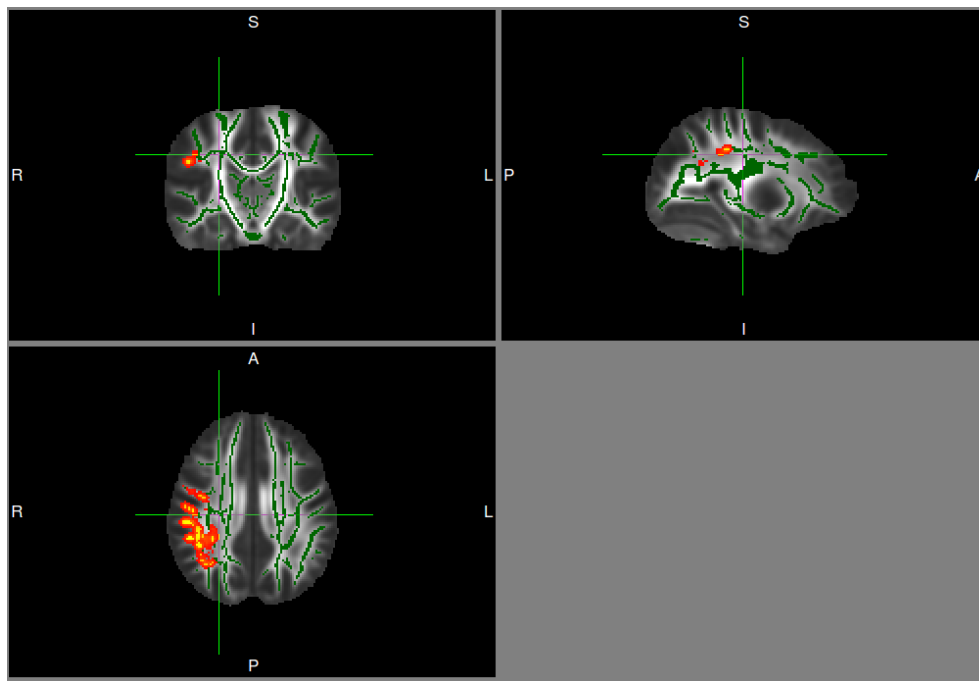


Figure 2: Carte statistique des différences de groupes, contraste 1, pour l'indice MD (TFCE, $p>0.08$ 5000 permutations).

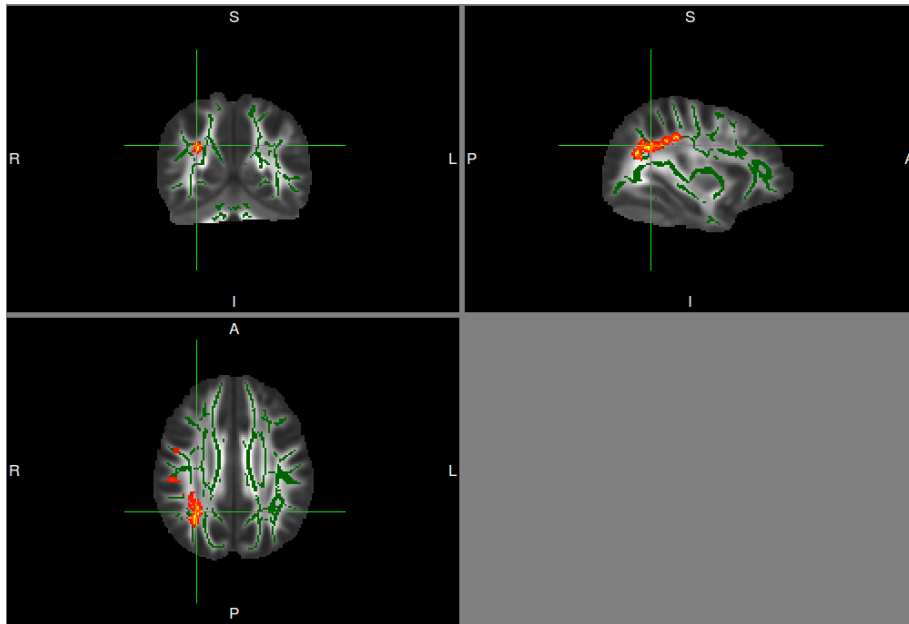


Figure 3: Carte statistique des différences de groupes, contraste 1, pour l'indice RD (TFCE, $p > 0.08$ 5000 permutations).

Bien que très répandue, la méthode de l'analyse TBSS a récemment été remise en question, en particulier l'étape de « squeletonisation » et de projection des cartes de diffusion sur ce squelette. En effet, comparée à une méthode traditionnelle basée sur un atlas (Prete et al., 2011), dans la méthode d'analyse TBSS la projection va principalement prendre en compte les gros faisceaux de matière blanche, et risque de manquer de sensibilité ailleurs. Nous avons donc également effectué l'analyse des différences entre les deux groupes au niveau des indices de diffusion: FA, MD, RD, AD, en utilisant la méthode standard du GLM de SPM. Nous avons premièrement réalisé un recalage entre chacune des cartes de diffusion sur la carte de matière blanche de notre template DARTEL et nous les avons lissées à 8mm. Cela nous a permis de réaliser ensuite des comparaisons entre les groupes en réalisant un GLM dans SPM8, avec l'âge, le genre et le QI en covariables, en incluant un masque explicite de matière blanche (la carte de matière blanche de notre

template) et en s'intéressant aux contrastes suivants: contraste 1 = EPCT - enfants contrôles; contraste 2 = enfants contrôles - EPCT.

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes d'enfants pour les indices FA, MD, RD et AD, après corrections pour comparaison multiples FWE (à $p < 0.05$). Toutefois, si on regarde les données non corrigées (à $p < 0.001$), le contraste 2 (enfants contrôle - EPCT) est significatif pour l'indice d'anisotropie fractionnelle en temporal moyen gauche (24 voxels, MNI : -43,5 -48 -1,5), en temporal moyen/inférieur gauche (57 voxels, MNI : -52,5 -45 -9), en frontal moyen droit (16 voxels, MNI : 34,5 13,5 46,5) et en occipital inférieur droit (8 voxels, MNI : 34,5 -76,5 -7,5), suggérant une diminution de la FA chez les patients dans ces régions. Aucune différence n'a été retrouvée pour les indices de diffusivité moyenne, axiale et radiale.

Dans le but de préciser nos résultats, nous avons également étudié les différences de groupes en utilisant une approche d'analyse par régions d'intérêts en lien avec la localisation centrotemporale du foyer épileptique. Nous avons réalisé des analyses par *small volume correction* (SVC) de manière bilatérale sur plusieurs ROI, régions précentrale et post-centrale, temporales et pariétales, à partir de l'atlas aal (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Ces analyses nous ont permis de mettre en évidence une différence significative pour l'indice d'anisotropie fractionnelle pour le contraste 2 (enfants contrôles - EPCT) dans la région temporale moyenne gauche (FWE, $p=0.05$, 28 voxels, MNI : -52 -45 -9) suggérant une diminution de la FA chez les enfants épileptiques dans la région temporale gauche. Aucune autre différence n'a été retrouvée concernant les autres indices de diffusion avec cette approche par ROI.

En conclusion des différentes investigations au niveau structurel, nous avons rapporté des différences entre les patients et les enfants sains qui tendent à être significatives dans la matière blanche. En effet, une augmentation au niveau des indices de diffusivité moyenne et radiale dans le faisceau longitudinal supérieur droit est retrouvée chez les enfants ayant une EPCT. De plus, une diminution de FA a aussi été mise en évidence au niveau temporal inférieur/moyen dans l'hémisphère gauche, ainsi qu'au niveau frontal moyen droit et occipital inférieur droit chez les patients. Nos résultats concordent avec des études récentes auprès d'enfants épileptiques ayant également rapporté une diminution de l'anisotropie fractionnelle et une augmentation de la diffusivité chez leurs patients (Ciumas et al., 2014; Hutchinson et al., 2010; Yang et al., 2012). Par ailleurs, dans les analyses de volumétrie au niveau du voxel, nous n'avons démontré aucune différence entre les enfants ayant une EPCT et les enfants sains; récemment d'autres auteurs ont aussi rapporté une absence de différences entre les groupes avec une méthodologie d'analyse similaire (Ciumas et al., 2014).

Références bibliographiques – Section 5

- Ciomas, C., Saignavongs, M., Ilski, F., Herbillon, V., Laurent, A., Lothe, A., . . . Ryvlin, P. (2014). White matter development in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain*, *137*(Pt 4), 1095-1106. doi: 10.1093/brain/awu039
- Giorgio, A., Watkins, K. E., Chadwick, M., James, S., Winmill, L., Douaud, G., . . . James, A. C. (2010). Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. *NeuroImage*, *49*(1), 94-103. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.003
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, *14*(1 Pt 1), 21-36. doi: S1053-8119(01)90786-4 [pii] 10.1006/nimg.2001.0786
- Halloun, S. (2011). Détection et Suivi Longitudinal des Anomalies de la Substance Blanche et de la Substance Grise dans la Sclérose en Plaques par des approches régionales et statistiques d'IRM de tenseur de diffusion. (Ph.D), Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon.
- Hutchinson, E., Pulsipher, D., Dabbs, K., Myers y Gutierrez, A., Sheth, R., Jones, J., . . . Hermann, B. (2010). Children with new-onset epilepsy exhibit diffusion abnormalities in cerebral white matter in the absence of volumetric differences. *Epilepsy Res*, *88*(2-3), 208-214. doi: S0920-1211(09)00351-9 [pii]10.1016/j.eplesyres.2009.11.011
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). Fsl. *NeuroImage*, *62*(2), 782-790. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Preti, M. G., Makris, N., Lagana, M. M., Papadimitriou, G., Baglio, F., Griffanti, L., . . . Baselli, G. (2011). A novel approach of fMRI-guided tractography analysis within a group: Construction of an fMRI-guided tractographic atlas. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, *2012*, 2283-2286. doi: 10.1109/EMBC.2012.6346418
- Pulsipher, D. T., Dabbs, K., Tuchsherer, V., Sheth, R. D., Koehn, M. A., Hermann, B. P., & Seidenberg, M. (2011). Thalamofrontal neurodevelopment in new-onset pediatric idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, *76*(1), 28-33.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., . . . Behrens, T. E. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, *31*(4), 1487-1505.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., . . . Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*, *15*(1), 273-289. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Yang, T., Guo, Z., Luo, C., Li, Q., Yan, B., Liu, L., . . . Zhou, D. (2012). White matter impairment in the basal ganglia-thalamocortical circuit of drug-naive childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res*, *99*(3), 267-273.

Discussion générale

1. Résumé et intégration des principaux résultats

L'apport original de cette thèse réside dans l'investigation globale et multimodale des enfants ayant une EPCT. Cette approche exhaustive avait pour but d'obtenir une meilleure compréhension du fonctionnement de ces enfants durant l'épilepsie, mais aussi des particularités fonctionnelles et structurelles qui la caractérise.

Notre premier article avait pour but de recenser et de classer les divers troubles cognitifs et affectifs rapportés par les études récentes s'intéressant aux conséquences de cette épilepsie bénigne. Cette revue de la littérature démontre qu'une histoire d'épilepsie, même bénigne, peut être un facteur de risque pour le développement cognitif et socio-affectif des enfants. Une variabilité importante entre les études a été mise en évidence, tant au niveau des domaines atteints que de la sévérité des déficits décrits. Sur le plan cognitif, des faiblesses sont rapportées dans plusieurs domaines chez ces enfants ayant une EPCT: langage oral et écrit, perception visuelle et coordination motrice, mémoire, attention et fonctionnement exécutif.

Nous nous sommes aussi intéressés aux caractéristiques de l'épilepsie pouvant avoir un impact sur la cognition. En effet, la fréquence des crises est souvent associée au pronostic des enfants épileptiques. Toutefois, chez les enfants avec EPCT, plusieurs auteurs ont évalué les diverses sphères cognitives en divisant les enfants, selon la présence ou l'absence de crises et aucune différence entre les groupes n'a pu être mise en évidence concernant les performances cognitives (Danielsson et Petermann, 2009; Deonna, 2000; Kaufmann, Goldberg-Stern et Shuper, 2009; Weglage et al., 1997).

Ainsi, l'étude de la fréquence des crises semble peu concluante en vue d'une meilleure caractérisation de cette épilepsie bénigne. L'investigation des liens entre la localisation du foyer et les atteintes cognitives a aussi été réalisée de manière détaillée, mais une importante hétérogénéité persiste aussi à ce sujet dans la littérature (Bedoin et al., 2012; Bedoin et al., 2006; Bulgheroni et al., 2008; Hommet et al., 2001; Pinton et al., 2006). En effet, dans ce désordre neurologique développemental, le foyer de l'épilepsie peut évoluer au cours de la maladie. Par conséquent, les changements en terme de fréquence, de côté et d'emplacement de l'activité épileptique, sont difficiles à prédire et peuvent être à l'origine d'une hétérogénéité des profils cognitifs et de modifications au cours de l'évolution du désordre.

Dans notre second article, la création et la validation d'une tâche innovante en IRMf de compréhension de lecture de phrases, adaptée à la population pédiatrique, constituent une force de cette thèse. Avec le développement de cette tâche en IRMf, nous souhaitons mettre au point une épreuve de novatrice de lecture qui soit écologique et qui puisse rendre compte des réseaux cérébraux impliqués dans la lecture chez l'enfant, notamment pour des applications d'évaluation pré-chirurgicale du langage. En effet, il existe actuellement peu d'outils en neuroimagerie fonctionnelle investiguant les capacités de lecture adaptés aux enfants et nous avons réussi à créer une tâche valide, inférieure à 9 minutes, ce paramètre étant important pour répondre aux exigences de la population pédiatrique. La particularité de cette tâche réside dans l'investigation fonctionnelle des capacités de compréhension de lecture avec des stimuli constitués de phrases complètes.

Cela nécessitait pour l'enfant d'analyser la similarité sémantique de la paire de phrases afin de prendre une décision à partir de sa compréhension des phrases. Ainsi, cette épreuve de compréhension implique la mobilisation de plusieurs processus cognitifs étant ainsi, par sa structure, proche des traitements cognitifs requis dans la vie quotidienne.

À l'aide de notre tâche de lecture et de compréhension de phrases, nous avons mis en évidence des activations fonctionnelles au niveau du gyrus frontal inférieur gauche, dans les gyri temporaux moyen et supérieur de manière bilatérale, ainsi que dans les gyri angulaire et supramarginal dans l'hémisphère gauche. Dans cette tâche en IRMf, la mobilisation des compétences de lecture de phrases et d'intégration sémantique et syntaxique est nécessaire afin d'avoir accès à la compréhension. Ces réseaux sont également similaires à ceux ayant déjà été rapportés dans des études en lien avec le traitement sémantique (Berl et al., 2010; Blumenfeld et al., 2006). En manipulant la tâche contrôle, il serait possible d'utiliser notre tâche de compréhension de lecture pour comprendre le développement des réseaux cérébraux impliqués dans le traitement sémantique et syntaxique.

Nous avons par ailleurs montré que les performances à la tâche étaient prédites majoritairement par l'âge de l'enfant, ce qui était attendu, mais aussi par les capacités de l'enfant en lecture de mots, en mémoire de travail et en compréhension de lecture, ce qui démontre que l'augmentation de l'âge n'est pas le seul garant de la performance. En effet, ceci reflète que certaines fonctions cognitives n'augmentent pas de manière linéaire avec l'âge; ainsi l'implication des différentes fonctions cognitives est aussi significative dans la réalisation de cette tâche complexe.

Le temps de réaction durant la tâche était par ailleurs associé à l'âge à l'enfant; ce résultat était également attendu étant donné l'automatisation de la lecture qui se met en place lorsque l'enfant vieillit et la maturation des processus exécutifs permettant une prise de décision plus rapide et efficace.

De plus, nous avons démontré que la performance à la tâche était corrélée à une augmentation de l'activité cérébrale dans les régions frontales inférieure et temporal moyenne de l'hémisphère gauche, même après avoir contrôlé pour l'effet lié à l'âge des participants. Par ailleurs, cette tâche a permis de montrer que les capacités en mémoire de travail verbale et en compréhension de lecture prédisaient bien les activations dans les régions frontales inférieures gauche. La tâche d'IRMf faisait en effet appel à la mémoire de travail, notamment en raison de la comparaison des phrases qui était requise pour réussir l'exercice. Ainsi, chez l'enfant sain âgé de 9 et 13 ans, l'intégration et la compréhension verbale nécessitent le recours aux aires frontales inférieures gauche pour réussir la tâche (Christopher et al., 2012; Kibby, Lee et Dyer, 2014; Sesma, Mahone, Levine, Eason et Cutting, 2009; Swanson, Xinhua et Jerman, 2009).

L'étude des réseaux de la lecture et compréhension de phrases dans une population d'enfants ayant une EPCT était le but de notre troisième article. Dans cet article, nous avons aussi documenté le fonctionnement de ces enfants au niveau cognitif, afin d'établir des liens entre le fonctionnement cognitif et les activations cérébrales retrouvées durant la réalisation de la tâche.

Afin de s'assurer de la représentativité des enfants ayant une EPCT de notre échantillon, nous les avons comparés en terme de caractéristiques cliniques à la population d'une étude rétrospective récente, réalisée auprès de 196 enfants (Tovia et al., 2011). L'âge moyen d'apparition de l'épilepsie des enfants de notre échantillon (7 ans 11 mois) est comparable à celui de leur groupe de patients (7 ans 6 mois). De même, le pourcentage d'enfants prenant une médication est comparable entre les groupes, 80% des enfants dans notre étude et 74% des enfants dans l'étude de Tovia (2011). Une surreprésentation de garçons a déjà été rapportée chez les enfants ayant une EPCT; notre échantillon est composé de 80% de garçons, ce qui est supérieur au 60% de garçons rapportés par Tovia (2011). Il est intéressant de remarquer que nos résultats sont aussi comparables quant au nombre d'enfants remplissant les critères d'un trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité (31% dans leur échantillon, 33% dans notre échantillon). Ainsi, les enfants de notre étude semblent assez représentatifs des enfants ayant une épilepsie à pointes centrotemporales en général.

Dans cette étude, nous avons mis en évidence des faiblesses cognitives dans plusieurs sphères, comme la définition de mots, la lecture de pseudomots et de textes, ainsi que des difficultés sur le plan exécutif et de coordination motrice chez les enfants de notre échantillon. Ces résultats concordent avec ceux des études antérieures décrites dans le premier article de cette thèse. Ainsi, dans cette recherche, nous avons été en mesure de reproduire des résultats déjà décrits dans la littérature au niveau du profil cognitif des enfants ayant une EPCT. Ces difficultés atteignent un seuil significatif pour certains enfants du groupe mais d'autres obtiennent des résultats similaires aux enfants sans épilepsie.

Lorsque l'on s'intéresse aux impacts cognitifs de cette épilepsie, il est en effet difficile de pouvoir se prononcer à l'échelle d'un groupe, puisqu'une variabilité inter-sujet est notée. Dans notre groupe d'enfants ayant une EPCT, plusieurs enfants présentaient des résultats inférieurs au 25^{ième} rang centile dans divers domaines, ce qui constitue un fonctionnement fragile dans la sphère concernée et dont l'impact clinique est à considérer, en particulier lorsque plusieurs domaines sont faibles chez le même enfant. Dans notre population d'enfants épileptiques, des résultats faibles au niveau langagier étaient retrouvés en définition de mots (Vocabulaire WISC IV: 53% des enfants), en fluence verbale phonologique (D-KEFS: 47% des enfants), en fluence verbale catégorielle (D-KEFS: 33% des enfants), en mémoire verbale immédiate et différée (20% des enfants), en mémoire de travail verbale (WISC IV: 40% des enfants), en orthographe (WIAT: 34% des enfants), en compréhension de lecture (Woodcock: 40% des enfants), en lecture de mots et de pseudo-mots (WIAT: 27% des enfants), en lecture de texte évaluée avec l'Alouette, que ce soit concernant la vitesse de lecture (60% des enfants), ou le nombre de mots lus (47% des enfants). Dans des domaines non verbaux, des résultats semblables sont retrouvés en vitesse de traitement (WISC IV: 40% des enfants), en attention auditive (Tea-Ch: 40% des enfants), en coordination motrice de la main dominante (main gauche) (Purdue: 73% des enfants), non dominante (Purdue: 53% des enfants) et dans la condition plus complexe d'assemblage (Purdue: 67% des enfants), au niveau du nombre d'erreurs liées à des problèmes d'inhibition (Stroop: 40% des enfants) et de flexibilité (Stroop: 47% des enfants). Le nombre d'enfants de notre échantillon qui présentent des faiblesses cognitives est ainsi supérieur à ce qui est retrouvé dans la population générale d'enfants du même âge et similaire aux données rapportées par d'autres recherches (Tovia et al., 2011).

Concernant la tâche en IRMf, nous avons montré sur le plan comportemental que les enfants ayant une EPCT réussissent aussi bien la tâche que les enfants sains; bien que la différence ne soit pas significative, nous pouvons remarquer que les enfants épileptiques mettent en moyenne une seconde de plus à répondre que les enfants sains, pour la tâche de langage alors que cette différence n'est pas retrouvée pour la tâche de détection de symboles. Durant la réalisation de la tâche en IRMf, les enfants épileptiques ont recours à l'activation d'un réseau cérébral plus large pour la réalisation de la tâche, incluant l'implication des régions frontales inférieures gauche et temporales de manière bilatérale, ainsi que de l'hippocampe gauche, de l'aire motrice supplémentaire, du striatum gauche et du precuneus de manière bilatérale. Ainsi, un réseau plus large est impliqué pour réussir la tâche, avec le recours à l'activation de régions qui, comme le precuneus, ont déjà été associées à l'intégration et au traitement d'informations cognitives complexes (Cavanna et Trimble, 2006). Il est intéressant de souligner que cet ensemble particulier d'activations est aussi retrouvé dans d'autres études auprès d'enfants ayant des difficultés de lecture (Richlan, Kronbichler et Wimmer, 2009).

Toutefois, dans cette tâche de lecture, nous n'avons pas obtenu davantage de bilatéralisation du langage, comme rapporté précédemment dans d'autres études en IRMf auprès d'enfants ayant une EPCT (Bedoin et al., 2011; Datta et al., 2013; Lillywhite et al., 2009). Mentionnons que ces études investiguaient le langage oral, et récemment, d'autres auteurs n'ont également pas mis en évidence ce patron d'activation plus bilatéral dans une tâche de lecture de paires de mots de chez ces enfants (Datta et al., 2013). Selon ces auteurs, cette différence pourrait être liée à la moins grande bilatéralisation retrouvée dans les tâches de lecture par rapport aux épreuves de langage oral (Mahdavi et al., 2011).

Ainsi, il est possible que notre tâche de compréhension de phrases n'ait pas non plus permis de mettre en évidence de latéralisation atypique chez les enfants ayant une EPCT.

En comparant les activations des enfants ayant une EPCT à celles des enfants du groupe contrôle, nous avons mis en évidence une activation significative du putamen et noyau caudé gauche chez les patients durant la réalisation de la tâche, ces régions ayant déjà été associées au traitement d'un matériel verbal complexe (Mestres-Misse, Turner et Friederici, 2012) et au fonctionnement exécutif (Grahn, Parkinson et Owen, 2008; McClure, Berns et Montague, 2003; Middleton et Strick, 2000; Nakano, 2000; Rolls, 1994; Salinas, Opris, Zainos, Hernandez et Romo, 2000). Ceci est particulièrement intéressant étant donné que l'activation du noyau caudé a récemment été démontrée comme étant spécifique aux tâches requérant un niveau de complexité élevé et n'était pas activé dans le traitement de tâches de plus bas niveau cognitif (Jeon, Anwender et Friederici, 2014). Ainsi, pour obtenir des performances équivalentes à celles des enfants sains, les enfants ayant une EPCT démontrent un patron d'activations cérébrales différent, comprenant à la fois des activations retrouvées chez les jeunes présentant des difficultés en lecture et le recours à des régions additionnelles par rapport aux enfants sains.

Par ailleurs, au niveau structurel, il est intéressant de noter qu'une hypertrophie du striatum a déjà été démontrée chez les enfants ayant une EPCT (Lin et al., 2012) et que cette particularité anatomique pourrait être envisagée comme constituant un mécanisme compensatoire, lié à la plasticité cérébrale.

Certains auteurs considèrent d'ailleurs les troubles de développement du langage et l'EPCT sur le même continuum (Billard, Fluss et Pinton, 2009) et plusieurs données en génétique supportent cette considération. En effet, des troubles du langage ont déjà été mis en évidence chez des enfants présentant des décharges épileptiques ou simplement des marqueurs EEG proches de ceux retrouvés dans l'EPCT (Addis, Lin, Pal, Hermann et Caplan, 2013; Pal, 2011; Pal, Li, Clarke, Lieberman et Strug, 2010; Roll et al., 2006; Roll et al., 2010; Royer-Zemmour et al., 2008; Rudolf, Valenti, Hirsch et Szepetowski, 2009; Scheffer, 2000; Scheffer et al., 1995). Nous avons aussi vu qu'une hypothèse génétique a été suggérée dans l'épilepsie à pointes centrotemporales (Bali, Kugler et Pal, 2005; Gkampeta et Pavlou, 2012; Heijbel, Blom et Rasmuson, 1975; Ishii et al., 2012; Neubauer, 2000; Smith et al., 2012; Strug et al., 2012; Strug et al., 2009; Vears et al., 2012). De plus, une transmission autosomique dominante des pointes ondes centrotemporales a été retrouvée dans des familles avec EPCT (Bali et al., 2005; Bali et al., 2007; Degen et Degen, 1990; Kugler et al., 2008), et dans des familles dans lesquelles un enfant présente une EPCT, les frères et sœurs non épileptiques ont un risque plus élevé de présenter des difficultés de langage (Clarke et al., 2007; Verrotti et al., 2013).

Ces auteurs suggèrent donc une base génétique commune pour les troubles du langage et l'EPCT mais d'autres auteurs n'ont pas retrouvé de résultats similaires dans une étude de jumeaux suggérant l'importance de facteurs non héréditaires dans cette épilepsie (Vadlamudi et al., 2006). Ainsi, la présence d'une influence génétique claire n'a pas encore été déterminée dans l'EPCT.

Durant la tâche de compréhension de lecture en IRMf, même si des réseaux cérébraux similaires sont activés, les variables qui permettent de prédire ces activations diffèrent entre les groupes. Nous avons également cherché à identifier les relations entre le fonctionnement cognitif et les activations cérébrales retrouvées durant la réalisation de la tâche. Nous avons ainsi mis en évidence une relation claire entre les performances à la tâche et l'âge des enfants sains. L'âge est en effet le meilleur prédicteur des activations pour les enfants sains alors que les activations cérébrales, chez les enfants ayant un EPCT, sont davantage prédites par les performances dans les fonctions cognitives sous jacentes. Chez les patients, elles ne semblent pas reliées à l'âge, témoignant d'une trajectoire maturationnelle différente entre les groupes.

Par ailleurs, les résultats neuropsychologiques en lecture et la performance à la tâche semblent constituer de bons prédicteurs des activations cérébrales retrouvées en IRMf au niveau temporal chez les patients alors que pour les enfants sains, ces variables prédisent davantage les activations cérébrales retrouvées au niveau frontal inférieur gauche. Cela pourrait être secondaire à une immaturité des réseaux frontaux pour l'intégration verbale chez les enfants ayant une épilepsie. Notons également que certains auteurs ont rapporté que les faiblesses en compréhension de lecture retrouvées chez les enfants ayant une EPCT pouvaient aussi être secondaires à des problèmes d'inattention (Cain et Bignell, 2014), étant donné que la sphère attentionnelle a été souvent notée comme étant déficitaire chez ces enfants épileptiques (Baglietto et al., 2001; Cerminara et al., 2010; D'Alessandro et al., 1990; Lindgren et al., 2004; Metz-Lutz et al., 1999; Piccinelli et al., 2008). Ces difficultés tant attentionnelles que davantage liées à l'intégration pourraient d'ailleurs aussi être en lien avec un délai de la maturation cérébrale au niveau frontal chez ces enfants.

Ensuite, nous avons démontré l'impact de certaines variables cliniques sur le fonctionnement des enfants ayant une EPCT. En effet, de moins bonnes performances en fluence verbale, en inhibition et coordination motrices sont associées avec l'apparition de l'épilepsie à un âge précoce chez l'enfant, ceci témoignant des liens entre atteintes cognitives et activité épileptique précoce. D'autres auteurs ont rapporté des résultats similaires en lien avec l'âge de l'enfant au moment de l'apparition de l'épilepsie et les atteintes cognitives subséquentes (Deltour, Quaglino, Barathon, De Broca et Berquin, 2007; Jurkeviciene et al., 2012; Piccinelli et al., 2008).

Dans notre quatrième article, après avoir détaillé les principes de l'imagerie pondérée en diffusion, nous avons réalisé un travail d'intégration des différentes applications à la fois dans des contextes cliniques et de recherche. Nous avons ainsi pu mettre en évidence les nombreuses applications de cette méthode dans la caractérisation des anomalies structurelles subtiles chez des enfants épileptiques, détectables parfois dès l'apparition de l'épilepsie (Hutchinson et al., 2010; Yang et al., 2012). Cela nous a aussi permis, premièrement, de nous orienter dans le choix des paramètres d'acquisition et des différentes méthodologies possibles pour notre étude structurelle avec les données pondérées en diffusion, et, deuxièmement, d'être pleinement conscients des enjeux et des biais potentiels relatifs aux traitements de ces données.

En lien avec les hypothèses génétiques et de délai au niveau de la maturation cérébrale, l'investigation des données structurelles des cerveaux des enfants ayant une EPCT était particulièrement pertinente et nous a permis de mettre en lumière la présence d'altérations subtiles et diffuses de la matière blanche dans le cerveau des enfants ayant une EPCT.

Une augmentation au niveau des indices de diffusivité moyenne et radiale dans le faisceau longitudinal supérieur droit est retrouvée chez les enfants ayant une EPCT. De plus, une diminution de FA a aussi été mise en évidence au niveau temporal inférieur/moyen dans l'hémisphère gauche, ainsi qu'au niveau frontal moyen droit et occipital inférieur droit chez les patients. Nos résultats concordent avec des études récentes auprès d'enfants épileptiques ayant aussi rapporté une diminution de l'anisotropie fractionnelle et une augmentation de la diffusivité chez leurs patients (Ciumas et al., 2014; Hutchinson et al., 2010; Yang et al., 2012). Par ailleurs, dans l'étude de la matière grise réalisée en VBM, aucune différence significative n'a pu être démontrée.

Certaines spécificités anatomiques pourraient alors être vues comme les corrélats structurels des particularités fonctionnelles présentes chez ces enfants épileptiques. Ainsi, même avec une faible occurrence de crises, la présence d'une activité épileptique dont la localisation du foyer est susceptible d'évoluer au cours de la phase active, semble être à l'origine de modifications dans le fonctionnement cérébral de ces enfants, et les marqueurs de ces modifications sont identifiables au niveau cognitif, fonctionnel et structurel.

2. Critiques et limites des études

Plusieurs limites sont à considérer dans cette thèse, en lien d'une part avec les caractéristiques de la population étudiée et d'autre part avec les méthodologies employées et le traitement des données.

2.1 Variables cliniques

L'évaluation d'une population clinique s'accompagne de divers défis pour obtenir une population la plus homogène possible permettant ensuite la généralisation des résultats à une population semblable. Tel que mentionné dans les discussions des articles 1 et 3, l'impact de diverses variables cliniques sur nos résultats est à considérer. En effet, nous nous sommes basés sur les dossiers médicaux afin d'établir l'âge de l'enfant au début de son épilepsie, mais ce moment correspond en réalité au moment du diagnostic. Il est possible que les enfants aient déjà eu des crises d'épilepsie, surtout étant donné que celles-ci surviennent généralement durant la nuit, avant le moment du diagnostic et cela vient introduire un biais dans nos données.

De plus, la présence d'une activité interictale sous-clinique a déjà été rapportée comme étant associée à davantage de déficits cognitifs (Binnie, 1996; Massa et al., 2001). Dans cette étude, nous n'avons pas effectué d'EEG afin de quantifier spécifiquement cette activité en fonction des enfants. Il aurait été intéressant de pouvoir réaliser une EEG de 24h, incluant ainsi des phases de sommeil pour étudier les caractéristiques retrouvées à l'EEG au cours de l'endormissement et du réveil. Nous aurions aussi pu envisager la passation d'EEG chez les enfants sains pour s'assurer de l'absence d'activité électrique anormale dans leurs cerveaux.

Dans cette étude, nous avons noté la localisation du foyer épileptique à partir du plus récent EEG de l'enfant présent dans son dossier médical. Toutefois, il a été rapporté que le foyer de l'épilepsie a tendance à évoluer au cours du temps, à changer de côté ou à devenir bilatéral. Ainsi, l'étude de la relation entre les caractéristiques EEG et les fonctions cognitives représente un défi sachant la variabilité retrouvée dans les décharges chez le même individu, que ce soit concernant la fréquence ou la localisation (Lindgren et al., 2004). Pour toutes ces raisons, dans notre étude, nous avons considéré l'ensemble des patients comme un groupe et non selon la localisation de leur foyer. De plus, il existe une certaine variabilité dans la durée depuis le diagnostic de l'épilepsie, les durées variant entre 1 mois et 6 ans 5 mois, avec une moyenne de 3 ans 1 mois (écart type: 2 ans), ce qui ajoute une hétérogénéité dans notre groupe de patients.

De même, la prise d'une médication anticonvulsive pour 13 de nos 15 enfants ayant une EPCT est aussi susceptible d'apporter un biais dans notre échantillon. Étant donné que la majorité de nos enfants recevait un traitement, nous n'avons pas pu étudier son effet potentiel car nous ne pouvions pas faire de sous-groupes. Jurkeviciene et al. (2012) ne rapportent pas de différences entre les patients avec/sans médication concernant les performances cognitives et d'autres études montrent des déficits chez des enfants non médicamenteux (D'Alessandro et al., 1990; Piccirilli et al., 1994). Toutefois, il reste très difficile de se prononcer sur l'effet spécifique des médicaments sur la cognition (Datta et al., 2013; Hughes, 2010; Oguni, 2011).

Certaines de ces variables cliniques auraient pu être mieux contrôlées et étudiées avec une population de patients plus nombreuse. En effet, même si cette épilepsie est relativement fréquente chez l'enfant, le recrutement par l'intermédiaire des services de neurologie a été assez difficile. Certains auteurs ayant eu les mêmes difficultés expliquent cela par le fait que les enfants sont souvent suivis uniquement par leurs médecins de famille et ne fréquentent pas les services hospitaliers pour le suivi de cette condition neurologique bénigne (Besseling et al., 2013; Hughes, 2010).

2.2 Méthodes en imagerie cérébrale et en statistiques

Plusieurs limites en lien avec les études en IRMf peuvent aussi être mentionnées, que ce soit concernant la tâche en tant que telle ou le traitement des données. En effet, il s'agissait d'une tâche complexe et la variabilité dans le niveau de lecture de nos participants a pu induire un biais et nuire à la réalisation de la tâche. Par contre, nous avons uniquement gardé les enfants avec une performance suffisante à la tâche de lecture (> 60%) et un nombre de réponses total supérieur à 75% des essais. Il aurait pu être intéressant d'ajuster la tâche au niveau de lecture de chaque enfant.

De plus, notre tâche contrôle était assez exigeante et sa réalisation nécessitait l'engagement de processus de mémoire de travail visuelle. En effet, bien que nous ayons mis en évidence la présence d'activations dans la région frontale inférieure gauche, il est possible que la soustraction des activations cérébrales liées à la tâche contrôle à celles liées à la tâche de compréhension de lecture de phrases ait annulé une partie de la variance en lien avec la mémoire de travail.

Concernant les analyses statistiques réalisées en régression hiérarchique, la contribution unique de chaque variable indépendante (VI) est étudiée et la part de variance partagée entre les VI n'est pas considérée. Il est donc possible qu'une VI soit hautement corrélée avec la variable dépendante (VD) mais que sa contribution semble négligeable car elle est partagée entre les autres VI. C'est la raison pour laquelle nous avons aussi effectué des corrélations partielles préalablement afin de pouvoir s'assurer des liens entre nos variables dépendantes et indépendantes. Bien que non rapportées dans les deux articles d'IRMf, les corrélations partielles ont permis de s'assurer que, dans un modèle de régression, lorsque la variance semblait partagée entre les différentes VIs, ces dernières avaient bien un lien avec la VD étudiée, en contrôlant pour l'âge.

Dans les investigations structurelles, plusieurs aspects ayant pu biaiser nos résultats peuvent aussi être mentionnés. Le recalage des données acquises dans différentes conditions représente un défi en imagerie en général, et en particulier avec des données d'enfants entre 8 et 14 ans, puisque qu'une certaine variabilité est retrouvée concernant la taille des cerveaux par exemple. C'est la raison pour laquelle nous avons mis un effort particulier à ajuster au mieux les différents recalages et à visualiser fréquemment nos résultats pour être certains de ne pas induire de biais. De plus, nous avons dû écarter de nos analyses les enfants présentant trop de mouvements dans l'IRM. L'immobilité nécessaire à l'acquisition de données exploitables est aussi un défi avec la population pédiatrique. Par ailleurs, nous n'avons pas pu rencontrer davantage de patients, ce qui peut peut-être expliquer l'absence de résultats significatifs, par manque de puissance.

3. Avenues de recherche futures et retombées cliniques

Dans ce travail de recherche, nous avons créé une tâche de compréhension de lecture de phrases qui pourrait avoir des applications cliniques au delà de l'EPCT, notamment en contexte pré-chirurgical d'évaluation des circuits impliqués dans la lecture. De plus, les paires de phrases de la tâche pourraient être ajustées au niveau de lecture de l'enfant, ce qui constitue une force de l'outil en offrant des retombées cliniques.

De plus, l'analyse des particularités anatomiques chez les enfants ayant une EPCT mérite d'être approfondie, étant donné que les anomalies sont subtiles et que les contraintes liées aux traitements des données, comme le recalage par exemple, sont susceptibles de masquer les différences en introduisant des biais. De plus, un nombre plus important d'enfants ayant une EPCT semble nécessaire pour la réalisation d'investigations complémentaires de la matière grise et de la matière blanche. Concernant la matière grise, des recherches s'intéressant aux aspects sulco-gyreaux, comme la mesure du degré de plissement du cortex dans les régions Rolandiques, seraient pertinentes. En effet, un index de gyrification local (IG) pourrait être calculé dans les régions centrales et temporales pour chaque enfant et ces index permettront une comparaison du degré de plissement cortical entre les participants ayant une EPCT et les enfants contrôles (Toro et al., 2008; Mietchen 2009, cf annexe 1).

Par ailleurs, l'étude de la forme et de la profondeur des sillons permettrait également de préciser l'existence de potentielles anomalies dans le développement et la maturation du cortex (Sun et al., 2008, Sun et al. 2012, cf annexe 1).

Cette méthode d'analyse a déjà été démontrée comme étant sensible aux différences morphologiques intergroupes, y compris chez des patients épileptiques (Regis et al., 2011). De plus, l'analyse de la forme de certaines structures sous corticales semble être une avenue prometteuse de recherche pour mieux comprendre le développement de cette épilepsie; en effet dans cette maladie, il semble que les différences se situent davantage au niveau de la forme des structures que de leur volume (Lin 2012). En effet, différentes hypothèses génétiques ont associé l'EPCT à des mutations génétiques, ces dernières agissant notamment sur des systèmes protéiniques responsables de la migration et de la maturation neuronale (E. M. Powell et al., 2003; Strug et al., 2009). Ainsi, elles pourraient être à l'origine d'anomalies subtiles dans le développement cérébral précoce (H. R. Powell & Duncan, 2005).

Par ailleurs, la littérature démontre que les enfants présentant des troubles cognitifs, et notamment en lien avec les capacités de lecture, présentent des particularités dans ces circuits thalamocorticaux (Fan 2014); cela rend particulièrement pertinente l'étude des liens entre ces régions, grâce à l'investigation de la matière blanche notamment. Ainsi, dans le but de mieux comprendre les connexions entre les différentes régions cérébrales corticales et sous-corticales, il serait intéressant de réaliser une étude de connectivité par tractographie probabiliste. À partir des données pondérées en diffusion, la tractographie des fibres de chaque enfant serait pertinente, dans le but d'investiguer l'organisation des faisceaux de fibres qui relie une ROI à une autre ROI.

Il serait aussi intéressant d'étudier les différences intergroupes par rapport aux faisceaux de fibres d'intérêt, ainsi que les relations entre ces données de connectivité et les caractéristiques neuropsychologiques et cliniques (durée de l'épilepsie, foyer...). La caractérisation des anomalies structurelles retrouvées dans le cerveau des jeunes ayant une épilepsie bénigne à pointes centrotemporales et leurs liens avec les caractéristiques cliniques et neuropsychologiques à long terme permettrait une meilleure compréhension de ce syndrome et aurait une utilité diagnostique et pronostique.

Apport de la thèse pour la pratique clinique

Nous connaissons les conséquences néfastes des troubles cognitifs et des apprentissages pour un enfant en développement. Ainsi, malgré une grande variabilité dans les résultats obtenus avec des mesures comportementales, il semble clair que les enfants présentant une EPCT doivent être soumis à une évaluation neuropsychologique complète dès le début de la phase active de l'épilepsie et après la rémission de l'épilepsie, afin de leur octroyer les services pertinents. De plus, les impacts affectifs et comportementaux devraient aussi être abordés dès le moment du diagnostic afin de mettre en place des interventions spécifiques chez ces enfants. En effet, certains auteurs rapportent que les troubles d'hyperactivité et d'inattention retrouvés chez les enfants ayant une EPCT seraient notamment liés à l'activité épileptique interictale et que les troubles du comportement diminuent en contrôlant bien les décharges (Kanemura 2013). Ainsi, un suivi attentif des enfants au niveau de leur profil électroencéphalographique et la mise en place d'une médication au besoin semblent très pertinents dans ce contexte.

Conclusion

Dans cette recherche réalisée auprès d'enfants ayant une EPCT, nous avons mis en évidence la présence de faiblesses cognitives spécifiques et démontré le recours à un réseau cérébral plus étendu chez les enfants épileptiques dans une tâche de compréhension de lecture de phrases. Par ailleurs, certaines anomalies structurelles subtiles ont pu être identifiées et d'autres recherches seraient fondamentales afin de mieux comprendre les processus en jeu dans l'apparition et la disparition de cette condition neurologique durant le développement de l'enfant.

Références bibliographiques

- Addis, L., Lin, J. J., Pal, D. K., Hermann, B. et Caplan, R. (2013). Imaging and genetics of language and cognition in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav*, 26(3), 303-312. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.09.014
- 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. et Pal, D. K. (2005). Genetic influence on rolandic epilepsy. *Ann Neurol*, 57(3), 464-465; author reply 465. doi: 10.1002/ana.20399
- Bali, B., Kull, L. L., Strug, L. J., Clarke, T., Murphy, P. L., Akman, C. I., . . . Pal, D. K. (2007). Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia*, 48(12), 2266-2272.
- Bedoin, N., Ciumas, C., Lopez, C., Redsand, G., Herbillon, V., Laurent, A. et Ryvlin, P. (2012). Disengagement and inhibition of visual-spatial attention are differently impaired in children with rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Behav*, 25(1), 81-91. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.05.025
- Bedoin, N., Ferragne, E., Lopez, C., Herbillon, V., De Bellecize, J. et des Portes, V. (2011). Atypical hemispheric asymmetries for the processing of phonological features in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21(1), 42-51. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.02.026
- Bedoin, N., Herbillon, V., Lamoury, I., Arthaud-Garde, P., Ostrowsky, K., De Bellecize, J., . . . Rousselle, C. (2006). Hemispheric lateralization of cognitive functions in children with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*, 9(2), 268-274. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.06.002
- Berg, A.T. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51, 676–685 (2010).
- Berl, M. M., Duke, E. S., Mayo, J., Rosenberger, L. R., Moore, E. N., VanMeter, J., . . . Gaillard, W. D. (2010). Functional anatomy of listening and reading comprehension during development. *Brain and Language*, 114(2), 115-125. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2010.06.002>
- Bernhardt, B. C., Rozen, D. A., Worsley, K. J., Evans, A. C., Bernasconi, N. et Bernasconi, A. (2009). Thalamo-cortical network pathology in idiopathic generalized epilepsy: insights from MRI-based morphometric correlation analysis. *NeuroImage*, 46(2), 373-381.

- Besseling, R. M. H., Jansen, J. F. A., Overvliet, G. M., van der Kruijs, S. J. M., Ebus, S. C. M., de Louw, A., . . . Backes, W. H. (2013). Reduced Structural Connectivity between Sensorimotor and Language Areas in Rolandic Epilepsy. *PLoS One*, *8*(12), e83568. doi: 10.1371/journal.pone.0083568
- Betting, L. E., Mory, S. B., Li, L. M., Lopes-Cendes, I., Guerreiro, M. M., Guerreiro, C. A. et Cendes, F. (2006). Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. *NeuroImage*, *32*(2), 498-502. doi: S1053-8119(06)00446-0 10.1016/j.neuroimage.2006.04.174
- Billard, C., Fluss, J. et Pinton, F. (2009). Specific language impairment versus Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, *50 Suppl 7*, 21-24. doi: EPI2213 10.1111/j.1528-1167.2009.02213.x
- Binnie, C. D. (1996). Les effets cognitifs des décharges EEG infracliniques. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*.
- Blumenfeld, H. K., Booth, J. R. et Burman, D. D. (2006). Differential prefrontal-temporal neural correlates of semantic processing in children. *Brain Lang*, *99*(3), 226-235. doi: 10.1016/j.bandl.2005.07.004
- Boxerman, J. L., Hawash, K., Bali, B., Clarke, T., Rogg, J. et Pal, D. K. (2007). Is Rolandic epilepsy associated with abnormal findings on cranial MRI? *Epilepsy Research*, *75*(2-3), 180-185. doi: 10.1016/j.eplesyres.2007.06.001
- Bulgheroni, S., Franceschetti, S., Vago, C., Usilla, A., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S. et Riva, D. (2008). Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Res*, *79*(1), 31-38. doi: S0920-1211(08)00004-110.1016/j.eplesyres.2007.12.016
- Cain, K. et Bignell, S. (2014). Reading and listening comprehension and their relation to inattention and hyperactivity. *Br J Educ Psychol*, *84*(1), 108-124. doi: 10.1111/bjep.12009
- Capovilla G, Berg AT, Cross JH, Moshe SL, Vigevano F, Wolf P, et al. (2009) Conceptual dichotomies in classifying epilepsies: Partial versus generalized and idiopathic versus symptomatic (April 18-20, 2008, Monreale, Italy). *Epilepsia*.
- Cavanna, A. E. et Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, *129*(Pt 3), 564-583. doi: 10.1093/brain/awl004
- Cerminara, C., D'Agati, E., Lange, K. W., Kaunzinger, I., Tucha, O., Parisi, P., . . . Curatolo, P. (2010). Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and the multicomponent model of attention: A matched control study. *Epilepsy & Behavior*, *19*(1), 69-77. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.07.008
- Chan, C. H., Briellmann, R. S., Pell, G. S., Scheffer, I. E., Abbott, D. F. et Jackson, G. D. (2006). Thalamic atrophy in childhood absence epilepsy. *Epilepsia*, *47*(2), 399-405. doi: EPI435 10.1111/j.1528-1167.2006.00435.x

- Christopher, M. E., Miyake, A., Keenan, J. M., Pennington, B., DeFries, J. C., Wadsworth, S. J., . . . Olson, R. K. (2012). Predicting word reading and comprehension with executive function and speed measures across development: a latent variable analysis. *J Exp Psychol Gen*, *141*(3), 470-488. doi: 10.1037/a0027375
- Ciomas, C., Saignavongs, M., Ilski, F., Herbillon, V., Laurent, A., Lothe, A., . . . Ryvlin, P. (2014). White matter development in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain*, *137*(Pt 4), 1095-1106. doi: 10.1093/brain/awu039
- Ciomas, C. et Savic, I. (2006). Structural changes in patients with primary generalized tonic and clonic seizures. *Neurology*, *67*(4), 683-686. doi: 10.1212/01.wnl.0000230171.23913.cf
- Clarke, T., Strug, L. J., Murphy, P. L., Bali, B., Carvalho, J., Foster, S., . . . Pal, D. K. (2007). High risk of reading disability and speech sound disorder in rolandic epilepsy families: Case-control study. *Epilepsia*, *48*(12), 2258-2265.
- Croona, C., Kihlgren, M., Lundberg, S., Eeg-Olofsson, O. et Eeg-Olofsson, K. E. (1999). Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *41*(12), 813-818. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0012162299001620>
- D'Alessandro, P., Piccirilli, M., Tiacci, C., Ibba, A., Maiotti, M., Sciarma, T. et Testa, A. (1990). Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children. *Italian Journal of Neurological Sciences*, *11*(3), 265-269.
- Danielsson, J. et 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 & Behavior*, *16*(4), 646-651. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.08.012
- Datta, A. N., Oser, N., Bauder, F., Maier, O., Martin, F., Ramelli, G. P., . . . Penner, I. K. (2013). Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, *54*(3), 487-494. doi: 10.1111/epi.12067
- Datta A.N., Oser N., Ramelli G.P., Gobbin N.Z., Lantz G., Penner I.K., et al. BECTS evolving to Landau-Kleffner Syndrome and back by subsequent recovery: a longitudinal language reorganization case study using fMRI, source EEG, and neuropsychological testing. *Epilepsy Behav.* 2013;27(1):107-14. Epub 2013/02/13.
- Degen, R. et Degen, H. E. (1990). Some genetic aspects of rolandic epilepsy: waking and sleep EEGs in siblings. *Epilepsia*, *31*(6), 795-801.
- Deltour, L., Quaglino, V., Barathon, M., De Broca, A. et Berquin, P. (2007). Clinical evaluation of attentional processes in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). *Epileptic Disorders*, *9*(4), 424-431.
- Deonna, T. (2000). Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. *Epileptic Disord*, *2 Suppl 1*, S59-61.

- Dimassi, S., Labalme, A., Lesca, G., Rudolf, G., Bruneau, N., Hirsch, E., . . . Sanlaville, D. (2014). A subset of genomic alterations detected in rolandic epilepsies contains candidate or known epilepsy genes including GRIN2A and PRRT2. *Epilepsia*, *55*(2), 370-378. doi: 10.1111/epi.12502
- Dronkers, N. F., Wilkins, D. P., Van Valin, R. D., Jr., Redfern, B. B. et Jaeger, J. J. (2004). Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition*, *92*(1-2), 145-177. doi: 10.1016/j.cognition.2003.11.002
- Dulac, O. (2001). Mechanisms, classification and management of seizures and epilepsies Dans K. Academic (dir.), *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. New York,: Plenum Publishers.
- Eeg-Olofsson, O., Lundberg, S. et Raininko, R. (2000). MRI in rolandic epilepsy. *Epileptic Disorders*, *2*(Supplément 1), 51-53.
- Fastenau, P. S., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Byars, A. W., deGrauw, T. J., Austin, J. K. et Dunn, D. W. (2009). Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology*, *73*(7), 526-534.
- Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol*, *31*(3-5), 373-385.
- 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 10.1016/j.eplepsyres.2006.02.005
- Gkampeta, A. et Pavlou, E. (2012). Emerging genetic influences in benign epilepsy with centro-temporal spikes - BECTS. *Epilepsy Res*, *101*(3), 197-201. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.06.011
- Gobbi, G., Boni, A. et Filippini, M. (2006). The Spectrum of Idiopathic Rolandic Epilepsy Syndromes and Idiopathic Occipital Epilepsies: From the Benign to the Disabling. *Epilepsia*, *47*(Suppl 2), 62-66. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00693.x>
- Goldberg-Stern, H., Gonen, O., Sadeh, M., Kivity, S., Shuper, A. et Inbar, D. (2010). Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*, *19*(1), 12-16. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2009.10.004>
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A. et Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol*, *86*(3), 141-155. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.09.004
- Gündüz, E., Demirbilek, V. et Korkmaz, B. (1999). Benign rolandic epilepsy: neuropsychological findings. *Seizure*, *8*(4), 246-249. doi: 10.1053/seiz.1999.0293
- Heijbel, J., Blom, S. et Rasmuson, M. (1975). Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci: a genetic study. *Epilepsia*, *16*(2), 285-293.

- Heijbel, J. et Bohman, M. (1975). Benign Epilepsy of Children with Centrottemporal EEG Foci: Intelligence, Behavior, and School Adjustment. *Epilepsia*, 6, 679-687.
- Hickok, G. et Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1-2), 67-99. doi: 10.1016/j.cognition.2003.10.011
- Holland, S. K., Plante, E., Weber Byars, A., Strawsburg, R. H., Schmithorst, V. J. et Ball, W. S., Jr. (2001). Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task. *Neuroimage*, 14(4), 837-843. doi: 10.1006/nimg.2001.0875
- 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.
- Hughes, J. R. (2010). Benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes (BECTS): To treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy & Behavior*, 19(3), 197-203. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.07.018>
- Hutchinson, E., Pulsipher, D., Dabbs, K., Myers y Gutierrez, A., Sheth, R., Jones, J., . . . Hermann, B. (2010). Children with new-onset epilepsy exhibit diffusion abnormalities in cerebral white matter in the absence of volumetric differences. *Epilepsy Res*, 88(2-3), 208-214. doi: S0920-1211(09)00351-9 10.1016/j.eplepsyres.2009.11.011
- Ishii, A., Miyajima, T., Kurahashi, H., Wang, J. W., Yasumoto, S., Kaneko, S. et Hirose, S. (2012). KCNQ2 abnormality in BECTS: Benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes following benign neonatal seizures resulting from a mutation of KCNQ2. *Epilepsy Res*, 102(1-2), 122-125. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.07.011
- Jeon, H. A., Anwender, A. et Friederici, A. D. (2014). Functional network mirrored in the prefrontal cortex, caudate nucleus, and thalamus: high-resolution functional imaging and structural connectivity. *J Neurosci*, 34(28), 9202-9212. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0228-14.2014
- Jurkeviciene, G., Endziniene, M., Laukiene, I., Saferis, V., RastenYTE, D., Plioplys, S. et Vaiciene-Magistris, N. (2012). Association of language dysfunction and age of onset of benign epilepsy with centrottemporal spikes in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 16(6), 653-661. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.03.011
- Kanemura, H., Hata, S., Aoyagi, K., Sugita, K. et Aihara, M. (2011). Serial changes of prefrontal lobe growth in the patients with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes presenting with cognitive impairments/behavioral problems. *Brain and Development*, 33(2), 106-113. doi: 10.1016/j.braindev.2010.03.005
- Kaufmann, R., Goldberg-Stern, H. et Shuper, A. (2009). Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol*, 24(6), 727-733. doi: 24/6/727 10.1177/0883073808330165

- Kibby, M. Y., Lee, S. E. et Dyer, S. M. (2014). Reading performance is predicted by more than phonological processing. *Front Psychol*, 5, 960. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00960
- Kim, J. H., Lee, J. K., Koh, S. B., Lee, S. A., Lee, J. M., Kim, S. I. et Kang, J. K. (2007). Regional grey matter abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy: a voxel-based morphometry study. *NeuroImage*, 37(4), 1132-1137. doi: S1053-8119(07)00542-3 10.1016/j.neuroimage.2007.06.025
- Kim, S., Hong, H., Jung, H., Lee, J. H. et Lee, H. W. (2014). Longitudinal changes of structural neural networks and cognitive function in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Communication présenté Epilepsy Currents. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Epilepsy Society, AES 2013 Washington, DC United States. , AES 2013 Washington, DC United States. .
- 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: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01517.x>
- Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nature genetics*. 2013;45(9):1067-72.
- Lerman, P. et Kivity, S. (1975). Benign focal epilepsy of childhood: a followup study of 100 recovered patients. *Archives of Neurology*, 32, 261-264.
- 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
- Lin, J. J., Riley, J. D., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., Dabbs, K., Becker, T., . . . Hermann, B. P. (2012). Striatal hypertrophy and its cognitive effects in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 53(4), 677-685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03422.x
- Lindgren, A., Kihlgren, M., Melin, L., Croona, C., Lundberg, S. et Eeg-Olofsson, O. (2004). Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5(6), 903-910. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.004>
- Loiseau, P. et Duche, B. (1988). Rolandic paroxysmal epilepsy or partial benign epilepsy in children. *Rev Prat*, 38(18), 1194-1196.
- Lundberg, S., Eeg-Olofsson, O., Raininko, R. et Eeg-Olofsson, K. E. (1999). Hippocampal Asymmetries and White Matter Abnormalities on MRI in Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. *Epilepsia*, 40(12), 1808-1815. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb01603.x

- Mahdavi, A., Houshmand, S., Oghabian, M. A., Zarei, M., Mahdavi, A., Shoar, M. H. et Ghanaati, H. (2011). Developing optimized fMRI protocol for clinical use: Comparison of different language paradigms. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 34(2), 413-419. doi: 10.1002/jmri.22604
- 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.
- McClure, S. M., Berns, G. S. et Montague, P. R. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*, 38(2), 339-346.
- Mestres-Misse, A., Turner, R. et Friederici, A. D. (2012). An anterior-posterior gradient of cognitive control within the dorsomedial striatum. *Neuroimage*, 62(1), 41-47. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.021
- Metz-Lutz, M.-N. et Filippini, M. (2006). Neuropsychological Findings in Rolandic Epilepsy and Landau-Kleffner Syndrome. *Epilepsia*, 47(Suppl 2), 71-75. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00695.x>
- Metz-Lutz, M. N., Kleitz, C., de Saint Martin, A., Massa, R., Hirsch, E. et Marescaux, C. (1999). Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci*, 21(3-5), 182-190. doi: 17397
- Middleton, F. A. et Strick, P. L. (2000). Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn*, 42(2), 183-200. doi: 10.1006/brcg.1999.1099
- Monjauze, C., Hommet, C., Khomsi, A. et Tuller, L. (2007). Linguistic disorders and long term effects in partial rolandic epilepsy. *Psychologie Francaise*, 52(1), 107-122. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psfr.2006.10.001>
- Monjauze, C., Tuller, L., Hommet, C., Barthez, M.-A. et Khomsi, A. (2005). Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: Rolandic epilepsy and language. *Brain and Language*, 92(3), 300-308. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2004.07.001>
- Mori, S., Kaufmann, W. E., Davatzikos, C., Stieltjes, B., Amodei, L., Fredericksen, K., . . . van Zijl, P. C. (2002). Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med*, 47(2), 215-223. doi: 10.1002/mrm.10074 [pii]
- Muftuler, L. T., Davis, E. P., Buss, C., Head, K., Hasso, A. N. et Sandman, C. A. (2011). Cortical and subcortical changes in typically developing preadolescent children. *Brain Research*, 1399(0), 15-24. doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.018
- Nakano, K. (2000). Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev*, 22 Suppl 1, S5-16.
- Neubauer, B. A. (2000). The genetics of rolandic epilepsy. *Epileptic Disord*, 2 Suppl 1, S67-68.

- Nicolai, J., Aldenkamp, A. P., Arends, J., Weber, J. W. et Vles, J. S. (2006). Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 8(1), 56-70. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.016>
- 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 10.1016/j.eplepsyres.2007.04.004
- 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: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.62304.x>
- Oguni, H. (2011). Treatment of benign focal epilepsies in children: When and how should be treated? *Brain and Development*, 33(3), 207-212. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2010.10.024>
- Overvliet, G. M., Besseling, R. M., Jansen, J. F., van der Kruijs, S. J., Vles, J. S., Hofman, P. A., . . . Backes, W. H. (2013). Early onset of cortical thinning in children with rolandic epilepsy. *Neuroimage (Amst)*, 2, 434-439. doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.008
- Pal, D. K. (2011). Epilepsy and neurodevelopmental disorders of language. *Curr Opin Neurol*, 24(2), 126-131. doi: 10.1097/WCO.0b013e328344634a
- Pal, D. K., Li, W., Clarke, T., Lieberman, P. et Strug, L. J. (2010). Pleiotropic effects of the 11p13 locus on developmental verbal dyspraxia and EEG centrotemporal sharp waves. *Genes Brain Behav*, 9(8), 1004-1012. doi: 10.1111/j.1601-183X.2010.00648.x GBB648
- Papavasiliou, A., Mattheou, D., Bazigou, H., Kotsalis, C. et Paraskevoulakos, E. (2005). Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 6(1), 50-58. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.09.008>
- Pardoe, H. R., Berg, A. T., Archer, J. S., Fulbright, R. K. et Jackson, G. D. (2013). A neurodevelopmental basis for BECTS: Evidence from structural MRI. *Epilepsy Res*, 105(1-2), 133-139. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.11.008
- Piccinelli, P., Borgatti, R., Aldini, A., Bindelli, D., Ferri, M., Perna, S., . . . Balottin, U. (2008). Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(5), 353-356. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02040.x
- 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.

- 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.
- Powell, E. M., Campbell, D. B., Stanwood, G. D., Davis, C., Noebels, J. L. et Levitt, P. (2003). Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction. *J Neurosci*, 23(2), 622-631. doi: 23/2/622
- Powell, H. W. et Duncan, J. S. (2005). Functional magnetic resonance imaging for assessment of language and memory in clinical practice: review. *Current Opinion in Neurology*, 18(2), 161-166.
- Pulsipher, D. T., Dabbs, K., Tuchsherer, V., Sheth, R. D., Koehn, M. A., Hermann, B. P. et Seidenberg, M. (2011). Thalamofrontal neurodevelopment in new-onset pediatric idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, 76(1), 28-33. doi: 76/1/28 10.1212/WNL.0b013e318203e8f3
- Regis, J., Tamura, M., Park, M. C., McGonigal, A., Riviere, D., Coulon, O., . . . Mangin, J. F. (2011). Subclinical abnormal gyration pattern, a potential anatomic marker of epileptogenic zone in patients with magnetic resonance imaging-negative frontal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 69(1), 80-93; discussion 93-84. doi: 10.1227/NEU.0b013e318212bb1a
- Reinthal, E. M., Lal, D., Lebon, S., Hildebrand, M. S., Dahl, H. H., Regan, B. M., . . . p11 2 European, C. (2014). 16p11.2 600 kb Duplications confer risk for typical and atypical Rolandic epilepsy. *Hum Mol Genet*, 23(22), 6069-6080. doi: 10.1093/hmg/ddu306
- Richlan, F., Kronbichler, M. et Wimmer, H. (2009). Functional abnormalities in the dyslexic brain: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 30(10), 3299-3308. doi: 10.1002/hbm.20752
- Riva, D., Vago, C., Franceschetti, S., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., Granata, T. et Bulgheroni, S. (2007). Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 10(2), 278-285. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.12.003>
- Roll, P., Rudolf, G., Pereira, S., Royer, B., Scheffer, I. E., Massacrier, A., . . . Szepetowski, P. (2006). SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet*, 15(7), 1195-1207. doi: ddl035 10.1093/hmg/ddl035
- Roll, P., Vernes, S. C., Bruneau, N., Cillario, J., Ponsolle-Lenfant, M., Massacrier, A., . . . Szepetowski, P. (2010). Molecular networks implicated in speech-related disorders: FOXP2 regulates the SRPX2/uPAR complex. *Hum Mol Genet*, 19(24), 4848-4860. doi: ddq415 10.1093/hmg/ddq415

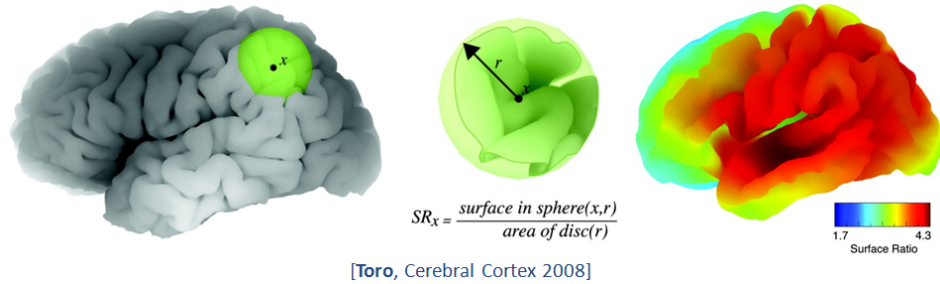
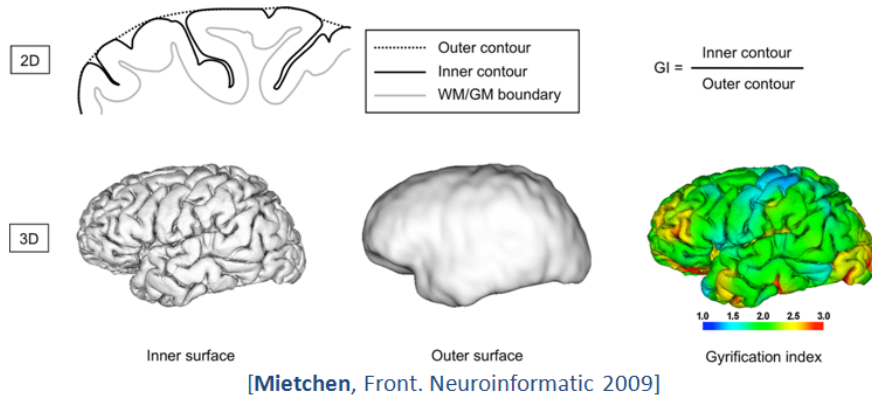
- Rolls, E. T. (1994). Neurophysiology and cognitive functions of the striatum. *Rev Neurol (Paris)*, 150(8-9), 648-660.
- Royer-Zemmour, B., Ponsolle-Lenfant, M., Gara, H., Roll, P., Leveque, C., Massacrier, A., . . . Szepetowski, P. (2008). Epileptic and developmental disorders of the speech cortex: ligand/receptor interaction of wild-type and mutant SRPX2 with the plasminogen activator receptor uPAR. *Hum Mol Genet*, 17(23), 3617-3630. doi: ddn256 10.1093/hmg/ddn256
- Rudolf, G., Valenti, M. P., Hirsch, E. et Szepetowski, P. (2009). From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. *Epilepsia*, 50(Suppl7), 25-28. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02214.x>
- Salinas, E., Opris, I., Zainos, A., Hernandez, A. et Romo, R. (2000). Motor and non-motor roles of the cortico-basal ganglia circuitry (*Brain Dynamics and the Striatal Complex: Conceptual Advances in Brain Research* (p. 237–256.). Amsterdam, Netherlands: Harwood Academic.
- Sarco, D. P., Boyer, K., Lundy-Krigbaum, S. M., Takeoka, M., Jensen, F., Gregas, M. et Waber, D. P. (2011). Benign rolandic epileptiform discharges are associated with mood and behavior problems. *Epilepsy & Behavior*, 22(2), 298-303. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.06.023
- Sarkis, R., Wyllie, E., Burgess, R. C. et Loddenkemper, T. (2010). Neuroimaging findings in children with benign focal epileptiform discharges. *Epilepsy Research*, 90(1-2), 91-98. doi: 10.1016/j.eplesyres.2010.03.012
- Scheffer, I. E. (2000). Autosomal dominant rolandic epilepsy with speech dyspraxia. *Epileptic Disord*, 2 Suppl 1, S19-22.
- Scheffer, I. E., Jones, L., Pozzebon, M., Howell, R. A., Saling, M. M. et Berkovic, S. F. (1995). Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: A new syndrome with anticipation. *Annals of Neurology*, 38(4), 633-642. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410380412>
- Sesma, H. W., Mahone, E. M., Levine, T., Eason, S. H. et Cutting, L. E. (2009). The contribution of executive skills to reading comprehension. *Child Neuropsychol*, 15(3), 232-246. doi: 10.1080/09297040802220029
- Sheth, R. D., Gutierrez, A. R. et Riggs, J. E. (1997). Rolandic epilepsy and cortical dysplasia: MRI correlation of epileptiform discharges. *Pediatric Neurology*, 17(2), 177-179. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00038-6
- Smith, A. B., Kavros, P. M., Clarke, T., Dorta, N. J., Tremont, G. et Pal, D. K. (2012). A neurocognitive endophenotype associated with rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 53(4), 705-711. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03371.x
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., . . . Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of

- multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487-1505. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
- Sowell, E. R., Trauner, D. A., Gamst, A. et Jernigan, T. L. (2002). Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol*, 44(1), 4-16.
- Strug, L. J., Addis, L., Chiang, T., Baskurt, Z., Li, W., Clarke, T., . . . Pal, D. K. (2012). The genetics of reading disability in an often excluded sample: novel loci suggested for reading disability in rolandic epilepsy. *PLoS One*, 7(7), e40696. doi: 10.1371/journal.pone.0040696
- Strug, L. J., Clarke, T., Chiang, T., Chien, M., Baskurt, Z., Li, W., . . . Pal, D. K. (2009). Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet*, 17(9), 1171-1181. doi: ejhg2008267 10.1038/ejhg.2008.267
- Sun, Z. Y., Riviere, D., Poupon, J., Régis, J-F et Mangin, J. F. (2007). Automatic inference of sulcus using 3D moment invariants. 10th MICCAI Proceedings, Springer Verlag (2007), pp. 515-522 LNCS-4791
- Sun, Z. Y., Kloppel, S., Riviere, D., Perrot, M., Frackowiak, R., Siebner, H. et Mangin, J. F. (2012). The effect of handedness on the shape of the central sulcus. *Neuroimage*, 60(1), 332-339. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.050
- Swanson, H. L., Xinhua, Z. et Jerman, O. (2009). Working memory, short-term memory, and reading disabilities: a selective meta-analysis of the literature. *J Learn Disabil*, 42(3), 260-287. doi: 10.1177/0022219409331958
- Thothathiri, M., Kimberg, D. Y. et Schwartz, M. F. (2012). The neural basis of reversible sentence comprehension: Evidence from voxel-based lesion-symptom mapping in aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(1), 212-222. doi: 10.1162/jocn_a_00118
- Toro, R., Perron, M., Pike, B., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z. et Paus, T. (2008). Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 18(10), 2352-2357. doi: 10.1093/cercor/bhm261
- Tovia, E., Goldberg-Stern, H., Ben Zeev, B., Heyman, E., Watemala, N., Fattal-Valevski, A. et Kramer, U. (2011). The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 52(8), 1483-1488. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03136.x
- Tyvaert, L., Chassagnon, S., Sadikot, A., LeVan, P., Dubeau, F. et Gotman, J. (2009). Thalamic nuclei activity in idiopathic generalized epilepsy: an EEG-fMRI study. *Neurology*, 73(23), 2018-2022. doi: 73/23/2018 10.1212/WNL.0b013e3181c55d02
- 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: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00466.x>
- Vannest, J., Szaflarski, J. P., Eaton, K. P., Henkel, D. M., Morita, D., Glauser, T. A., . . . Holland, S. K. (2013). Functional Magnetic Resonance Imaging Reveals Changes in Language Localization in Children With Benign Childhood Epilepsy With Centrottemporal Spikes. *Journal of Child Neurology*, 28(4), 435-445. doi: 10.1177/0883073812447682
- Vears, D. F., Tsai, M. H., Sadleir, L. G., Grinton, B. E., Lillywhite, L. M., Carney, P. W., . . . Scheffer, I. E. (2012). Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia*, 53(2), 319-324. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03368.x
- Verrotti, A., Matricardi, S., Di Giacomo, D. L., Rapino, D., Chiarelli, F. et Coppola, G. (2013). Neuropsychological impairment in children with Rolandic epilepsy and in their siblings. *Epilepsy Behav*, 28(1), 108-112. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.04.005
- Volkl-Kernstock, S., Bauch-Prater, S., Ponocny-Seliger, E. et Feucht, M. (2009). Speech and school performance in children with benign partial epilepsy with centrottemporal spikes (BCECTS). *Seizure*, 18(5), 320-326. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2008.11.011>
- Volkl-Kernstock, S., Willinger, U. et Feucht, M. (2006). Spacial perception and spatial memory in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes (BCECTS). *Epilepsy Res*, 72(1), 39-48. doi: S0920-1211(06)00260-9 10.1016/j.eplepsyres.2006.07.004
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., . . . Fischl, B. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiol Aging*, 26(9), 1261-1270; discussion 1275-1268. doi: S0197-4580(05)00167-3 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.020
- Weglage, J., Demsky, A., Pietsch, M. et Kurlmann, G. (1997). Neuropsychological, intellectual and behavioral findings in patients with centrottemporal spikes with and without seizures. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39, 646-651.
- Wirrell, E. C. et Hamiwka, L. D. (2006). Do Children with Benign Rolandic Epilepsy Have a Higher Prevalence of Migraine than Those with Other Partial Epilepsies or Nonpilepsy Controls? *Epilepsia*, 47(10), 1674-1681. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00639.x>
- Wolff, M., Weiskopf, N., Serra, E., Preissl, H., Birbaumer, N. et 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 10.1111/j.1528-1167.2005.00255.x

- Wood, A. G., Harvey, A. S., Wellard, R. M., Abbott, D. F., Anderson, V., Kean, M., . . . Jackson, G. D. (2004). Language cortex activation in normal children. *Neurology*, *63*(6), 1035-1044. doi: 63/6/1035
- Xiao, F., Chen, Q., Yu, X., Tang, Y., Luo, C., Fang, J., . . . Zhou, D. (2014). Hemispheric lateralization of microstructural white matter abnormalities in children with active benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): A preliminary DTI study. *J Neurol Sci*, *336*(1-2), 171-179. doi: 10.1016/j.jns.2013.10.033
- Yang, T., Guo, Z., Luo, C., Li, Q., Yan, B., Liu, L., . . . Zhou, D. (2012). White matter impairment in the basal ganglia-thalamocortical circuit of drug-naive childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res*, *99*(3), 267-273. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.12.006
- Yung, A. W. Y., Park, Y. D., Cohen, M. J. et Garrison, T. N. (2000). Cognitive and Behavioral Problems in Children With Centrotemporal Spikes. *Pediatric Neurology*, *23*(5), 391-395.

Annexe 1 : Étude du plissement cortical



Étude des sillons (Sun et al., 2007)

