



Ecole Doctorale 414 - Sciences de la vie et de la santé
Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives - UMR 7364
Université de Strasbourg
Thèse en vue de l'obtention du grade de Docteur en Neurosciences

Troubles cognitifs dans les épilepsies : de leur apparition à leur prise en charge

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2023 par

Natacha FORTHOFFER

Sous la co-direction du Pr. Olivier DESPRES et du Dr. Hélène BRISSART

Membres du jury

Pr. Olivier DESPRES	Université de Strasbourg	Directeur de thèse
Dr. Hélène BRISSART	Université de Lorraine	Co-encadrante
Pr. Séverine SAMSON	Université de Lille	Rapportrice
Pr. Agnès TREBUCHON-DA FONSECA	Université de Marseille	Rapportrice
Pr. Frédéric BLANC	Université de Strasbourg	Examineur
Pr. Louis MAILLARD	Université de Lorraine	Membre invité

« Nos connaissances sont une goutte, notre ignorance un océan »

Isaac Newton

« Aucun de nous ne sait ce que nous savons tous, ensemble »

Euripide

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier chaleureusement mes directeurs de thèse : Olivier Desprès et Hélène Brissart. Merci Olivier de m'avoir accompagné dans ce travail de thèse, d'avoir été présent, et pour tes relectures minutieuses. Les passages à Strasbourg auront toujours été très bénéfiques. Un grand merci, Hélène, de m'avoir permis de faire ce travail, de m'avoir fait confiance, et de m'avoir accompagné depuis mon année de Master 2 alors que je n'étais que stagiaire à tes côtés. En travaillant avec toi, tu m'as permis de progresser et de devenir la psychologue spécialisée en neuropsychologie que je suis aujourd'hui.

Je souhaite ensuite remercier les professeurs Séverine Samson, Agnès Trébuchon-Da Fonseca, et Frédéric Blanc pour avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Je remercie également les membres de mon comité de suivi de thèse, Anne Bonnefond et Ségolène Lithfous, pour le temps que vous m'avez accordé, votre bienveillance, et vos commentaires constructifs.

Un grand merci à tous les membres de la grande famille de l'épileptologie avec qui travailler est un réel plaisir. Il y a tant de choses à dire qu'il va être difficile de tout mettre en mots. Merci à tous les neurologues, Irina, Jacques, Jean-Pierre, Louis, Louise, Mickaël, Olivier, pour ces moments d'échanges autour de cognition et épilepsie, d'avoir « préconisé » dès le démarrage et encore aujourd'hui (toujours prête pour un BNP !). Merci aussi à tous les internes, et ceux qui ne le sont plus maintenant (que je ne pourrai pas tous nommer) qui ont aussi permis le recrutement des patients. Un mot particulier pour Louis pour avoir toujours trouvé du temps pour échanger sur ce travail et de m'avoir permis de progresser dans ma réflexion. Je n'oublierai pas que tu m'as fait confiance et orienté vers comme tu le dis, le « projet de toute une vie ». Jacques pour m'avoir écouté dans les moments de doutes autour d'un café (où est donc la tasse perdue ?!). Mickaël pour m'avoir aidé à y voir plus clair sur certains aspects obscurs des statistiques. Merci aussi aux psychiatres, Alexis et Coraline, pour avoir toujours répondu à mes nombreuses questions et m'avoir accompagné dans ce travail de thèse. Merci à l'équipe infirmière/aide-soignante, André, Anna, Cécilia, les Céline, Christèle, Christine, Emmanuelle, Fabienne, Guilaine, Julien, Justine, Karine, Ludivine, Sylvie, pour votre bonne humeur à toutes épreuves et de m'avoir accueilli pour « mes pauses ». Je suis ravie de continuer à travailler avec

vous tous, pour pouvoir mener de nouveaux projets professionnels, et aussi de se retrouver dans des contextes un peu moins formels (parce que c'est quand même bien sympa) !

Je remercie chaleureusement toutes mes collègues psychologues, Céline, Christel, Enola, Laura, les Laure, Marion, Mylène, Pascale, Séverine, qui m'auront soutenu dans cette aventure (que certaines connaissent bien !) par vos encouragements toujours positifs. Merci Laura pour ton aide des dernières semaines et pour les pauses « goûters » (promis la boîte à biscuits retrouvera son niveau habituel). Merci également à tous les stagiaires, Anaëlle, Bertille, Jean, Louise, Vincent, qui ont participé au recrutement des sujets contrôles.

Un grand merci aux « anciens » doctorants du labo d'à côté, Angélique, Pauline, Pierre, Samuel, Stéphanie, pour avoir partagé ces quatre dernières années avec moi. Mention spéciale à Angélique avec qui on aura aussi partagé une année en tant que stagiaire côte à côte, et pour qui j'ai essayé de relever un défi culinaire de haut niveau (on va rester sur les patates c'est plus sûr). Pauline pour avoir partagé cette dernière ligne droite ensemble, « we did it » !

Merci enfin à ma famille et mes proches qui n'ont jamais douté de l'aboutissement de ce travail et d'y avoir même participé pour certains ! Les escapades en Moselle et en Alsace m'ont toujours fait un grand bien. Attention particulière pour toi, Maman, pour m'avoir encouragé à aller toujours plus loin. Merci aux amis, Agathe, Céline, Claire, Deb, Manon, Marion, Vaness, Vincent, pour avoir toujours été là depuis de si longues années.

Merci encore une fois à tous d'avoir toujours cru en moi plus que je ne crois en moi. C'est grâce à vous que j'ai pu progresser et réaliser ce travail de thèse !

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	9
AVANT-PROPOS	10
INTRODUCTION THEORIQUE.....	11
Chapitre 1 - Épilepsies et cognition.....	12
1. Généralités sur les épilepsies	12
1.1. Définition.....	12
1.2. Classification des épilepsies	13
2. La cognition dans les épilepsies	14
2.1. Les troubles cognitifs selon le type de crises	15
2.1.1. Épilepsies focales.....	15
2.1.2. Épilepsies génétiques généralisées	17
2.2. Traitements antiépileptiques et cognition.....	18
2.3. Traitement chirurgical de l'épilepsie et cognition	20
2.4. La cognition dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées.....	22
2.4.1. Sujets jeunes avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée	22
2.4.2. Sujets âgés avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée	26
2.4.3. Limites de l'étude des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées	29
2.4.4. Intérêts de l'étude des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées	30
3. Résumé du chapitre 1	31
Chapitre 2 - Les comorbidités psychiatriques, cognition et épilepsies.....	32
1. Dépression et épilepsies.....	32
1.1. Impact de la dépression sur la cognition	32
1.2. Lien entre dépression et épilepsies	33
1.3. Lien entre dépression, épilepsies et cognition	37
2. Anxiété et épilepsies	40
2.1. Impact de l'anxiété sur la cognition	40
2.2. Anxiété dans les épilepsies	41
2.3. Lien entre anxiété, épilepsies et cognition.....	44
3. Résumé du chapitre 2	46
Chapitre 3 - Réserve cognitive et cognition	47
1. Définition.....	47
2. Outils d'évaluation	49
2.1. Évaluation globale de la réserve cognitive	50

2.2.	Évaluation des activités de loisirs.....	51
3.	Lien entre réserve cognitive et cognition	52
3.1.	La réserve cognitive et la maladie de type Alzheimer.....	53
3.2.	La réserve cognitive et la sclérose en plaques (SEP)	53
3.3.	La réserve cognitive et les épilepsies	54
3.4.	Réserve cognitive et remédiation cognitive.....	54
4.	Limites de l'étude de la réserve cognitive	55
5.	Intérêts d'étudier la réserve cognitive	56
6.	Résumé du chapitre 3	57
	Chapitre 4 – Remédiation cognitive	58
1.	Généralités	58
2.	Psychoéducation associée à la remédiation cognitive	60
3.	Efficacité avérée de la remédiation dans le cas de lésions acquises et de maladies chroniques.....	61
4.	Remédiation cognitive dans les épilepsies	63
5.	Résumé du chapitre 4	67
	PARTIE 2 – PARTIE EXPERIMENTALE.....	68
	Problématique générale	69
	Chapitre 1 – Prévalence et facteurs prédictifs des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées (projet PRECONISE).....	70
1.	Introduction générale.....	70
2.	Matériels et méthodes.....	71
2.1.	Participants	71
2.2.	Design de l'étude	72
2.3.	Données cliniques.....	72
2.4.	Bilan neuropsychologique	73
3.	Étude PRECONISE 1 - Prévalence des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées	76
3.1.	Objectifs et hypothèses.....	76
3.2.	Analyses statistiques.....	76
3.3.	Résultats.....	77
3.3.1.	Prévalence des troubles cognitifs de tous les patients	78
3.3.2.	Prévalence des troubles cognitifs selon le type d'épilepsie	79
3.4.	Discussion.....	81
4.	Étude PRECONISE 2 - Identification des facteurs prédictifs de la présence ou de l'apparition de troubles cognitifs dans les EGG	86
4.1.	Objectifs et hypothèses.....	86
4.2.	Analyses statistiques.....	86

4.3.	Résultats.....	87
4.3.1.	Troubles cognitifs au moment du diagnostic	88
4.3.2.	Evolution des troubles cognitifs entre la visite au diagnostic et à 3 ans.....	89
4.4.	Discussion.....	90
5.	Étude PRECONISE 3 - Identification des facteurs prédictifs de la présence ou de l'apparition de troubles cognitifs dans les épilepsies focales	95
5.1.	Objectifs et hypothèses	95
5.2.	Analyses statistiques.....	95
5.3.	Résultats.....	96
5.3.1.	Epilepsie focale présumée ou avérée qui a débutée avant l'âge de 50 ans .	97
5.3.1.	Epilepsie focale présumée ou avérée qui a débutée après l'âge de 50 ans	102
5.4.	Discussion.....	105
5.4.1.	Epilepsie focale présumée ou avérée débutée avant 50 ans.....	106
5.4.2.	Epilepsie focale présumée ou avérée débutée après 50 ans	109
5.4.3.	Limites et forces de l'étude.....	110
5.4.1.	Perspectives.....	113
5.4.2.	Conclusion	114
Chapitre 2 - Prévalence et influence des comorbidités psychiatriques sur la cognition dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées		115
1.	Introduction générale.....	115
2.	Étude 1 – Prévalence des comorbidités psychiatriques dans une cohorte de patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée	116
3.	Étude 2 - Identification de l'influence des comorbidités psychiatriques sur les scores cognitifs chez des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée	126
3.1.	Objectifs et hypothèses	126
3.2.	Analyses statistiques.....	126
3.3.	Résultats.....	127
3.3.1.	Impact des symptômes dépressifs sur la cognition	127
3.3.2.	Impact de la présence d'une anxiété trait sur la cognition.....	128
3.3.3.	Impact de la présence d'une anxiété état sur la cognition	130
3.4.	Discussion.....	131
3.4.1.	Symptômes dépressifs.....	131
3.4.2.	Symptômes anxieux	133
3.4.3.	Discussion générale	135
Chapitre 3 - Remédiation cognitive de la mémoire dans les épilepsies temporales.....		137
1.	Introduction générale.....	137
2.	Objectifs et hypothèses	139
3.	Méthodes	139

3.1.	Séances de remédiation cognitive.....	140
3.2.	Données médicales	141
3.3.	Évaluation neuropsychologique	141
3.4.	Troubles de l'humeur	142
3.5.	Qualité de vie.....	142
3.6.	Analyses statistiques.....	142
4.	Résultats.....	143
4.1.	Résultats neuropsychologiques.....	144
4.2.	Humeur	148
4.3.	Qualité de vie.....	149
4.4.	Retours des patients	149
5.	Discussion.....	150
5.1.	Limites	152
5.2.	Perspectives	153
PARTIE 3 – DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES		154
1.	Prévalence au diagnostic des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées.....	157
2.	Comorbidités psychiatriques, cognition et épilepsie nouvellement diagnostiquée .	159
3.	Cognition et facteurs prédictifs des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées.....	160
4.	Prise en charge des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée.....	165
5.	Perspectives	168
CONCLUSION		169
ANNEXES		171
LISTE DES FIGURES.....		193
LISTE DES TABLEAUX.....		195
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		197

ABRÉVIATIONS

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

AVC : accident vasculaire cérébral.

BDI : Beck depression inventory (inventaire de dépression de Beck).

BNP : bilan neuropsychologique.

BVMT-R : brief visuospatial memory test-revised.

CAS : cognitive activity scale.

CPP : comité de protection des personnes.

CRIq : cognitive reserve index questionnaire.

CRQ : cognitive reserve questionnaire.

CRS : cognitive reserve scale.

CTCG : crises tonico-cloniques généralisées.

DMS-V : diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux).

DO-80 : dénomination orale-80.

EAR : épilepsie d'apparition récente.

EEG : électroencéphalogramme.

EKG : épilepsie génétique généralisée.

ELT : épilepsie du lobe temporal.

EMJ : épilepsie myoclonique juvénile.

END : épilepsie nouvellement diagnostiquée.

EPR : épilepsie pharmacorésistante.

FCAS : florida cognitive activities scale.

GAD-7 : generalized anxiety disorder-7.

HAS : haute autorité de santé.

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

ILAE : international league against epilepsy (Ligue internationale contre l'épilepsie).

IMC : indice de masse corporelle.

IRC : index de réserve cognitive.

IRM : imagerie à résonance magnétique.

LEQ : lifetime of experiences questionnaire.

MA : maladie d'Alzheimer.

MCI : mild cognitive impairment.

NDDI-E : neurological disorders depression inventory for epilepsy.

PCAS : Echelle d'habilités cognitives prémorbide chez les personnes avec un faible niveau d'éducation.

PEC : prise en charge.

QI : quotient intellectuel.

RC : réserve cognitive.

RL/RI-16 : rappel libre/rappel indicé-16 items.

SEP : sclérose en plaques.

SF-36 : short form health survey-36

STAI : state-trait anxiety inventory.

TAG : trouble anxieux généralisé.

TC : traumatisme crânien.

TMT : trail making test.

TOC : trouble obsessionnel compulsif.

AVANT-PROPOS

Les études du profil cognitif des patients atteints d'une épilepsie sont nombreuses. Elles se sont souvent attachées à évaluer l'impact des traitements antiépileptiques, du type d'épilepsie, de la chirurgie ou encore de la fréquence des crises et de la durée de la maladie, sur les fonctions cognitives des patients. En réalité, de multiples facteurs coexistent et interagissent chez un même patient. Il est donc difficile de différencier l'impact propre de chacun de ces facteurs, ou encore de définir le moment d'apparition dans la vie du patient des troubles cognitifs. Les objectifs de cette thèse sont de déterminer la prévalence des troubles cognitifs chez les patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée, le profil cognitif de ces patients en fonction du type d'épilepsie, et d'identifier les facteurs prédictifs (âge, réserve cognitive, traitement antiépileptique, type d'épilepsie, etc.) de la présence et de la sévérité des troubles cognitifs.

Le second axe de travail cible la prise en charge cognitive des troubles de la mémoire dans les épilepsies. Actuellement, les études méthodologiquement robustes concernant spécifiquement la remédiation cognitive dans cette population sont rares (à peine plus d'une dizaine). Elles se sont surtout attachées à évaluer l'effet de la remédiation cognitive de la mémoire chez les patients avec une épilepsie temporale. Les études menées n'ont pas été randomisées, étaient majoritairement monocentriques et les patients inclus dans ces études ne l'étaient pas toujours sur des troubles cognitifs objectivés, mais pouvaient également l'être sur des troubles cognitifs subjectifs. Ainsi, le niveau de preuves apparaît insuffisant avec des résultats discutables mais encourageants. L'objectif de nos travaux sur ce type de prise en charge est de proposer aux patients présentant une épilepsie et des troubles objectivés de la mémoire, un programme de remédiation cognitive permettant de réduire significativement ces troubles mnésiques.



Chapitre 1 - Épilepsies et cognition

L'épilepsie est une affection neurologique chronique fréquente caractérisée par une activité cérébrale anormale transitoire qui provoque des crises d'épilepsie. Cette maladie a des conséquences neurobiologiques, psychiatriques, cognitives et sociales de gravité variable selon le type d'épilepsie : généralisée ou focale, génétique ou structurelle. Dans le cas des épilepsies focales et structurelles nous pouvons également rajouter l'ancienneté de l'épilepsie, la nature de la lésion causale et la répétition des crises (R. S. Fisher et al., 2005). Cette définition proposée par la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE) met bien en relief l'importance de la cognition qui fait partie des 5 axes de diagnostics des épilepsies. Parmi les axes diagnostiques, nous retrouvons celui du handicap qui est donc inclut dans la description de la pathologie et comprend les troubles cognitifs (Engel, 2001).

1. Généralités sur les épilepsies

1.1. Définition

En France, nous comptons aujourd'hui environ 650 000 personnes qui présentent une épilepsie. Une maladie épileptique est diagnostiquée dès lors qu'un des deux critères suivants est observé chez un patient : (1) la survenue d'au moins deux crises d'épilepsie qui sont non provoquées et espacées de minimum 24 heures ; (2) la survenue d'une crise d'épilepsie non provoquée avec un risque de récurrence supérieur à 60% dans les 10 ans selon l'histoire clinique du patient (R. S. Fisher et al., 2017; Maillard et al., 2012). Les caractéristiques de l'épilepsie sont souvent prises en compte dans les études sur la cognition dans cette pathologie. Il convient donc d'en dresser les généralités pour mieux appréhender la suite de cette introduction. Les causes sont variables et les éléments du diagnostic étiologique se décomposent en 6 grandes classes : (1) génétiques, (2) structurelles, (3) métaboliques, (4) infectieuses, (5) immunologiques, et (6) inconnues. Cette dernière classe est celle des épilepsies dites idiopathiques.

Le traitement utilisé en premier recours dans le cadre des épilepsies est le traitement antiépileptique. La plupart des patients répondent bien à ce type de traitement et ne font plus de crise : l'épilepsie de ces patients est dite pharmacosensible. Les 30% de patients restant ont une épilepsie pharmacorésistante (EPR). Cela correspond aux patients qui présentent toujours des

crises d'épilepsie après la mise en place d'un traitement antiépileptique (Kwan et al., 2009; Picot et al., 2008).

Au niveau des crises d'épilepsie, nous distinguons les crises focales des crises généralisées (Figure 1, (Scheffer et al., 2017)). Les crises focales sont le reflet d'une décharge électrique qui sollicite un réseau limité de neurones. Cette activité peut dans un second temps se propager sur un réseau plus étendu, incluant d'autres régions cérébrales. Dans le cas d'une crise généralisée, la décharge électrique concerne un réseau de neurones d'emblée plus étendu qui s'étend bilatéralement.

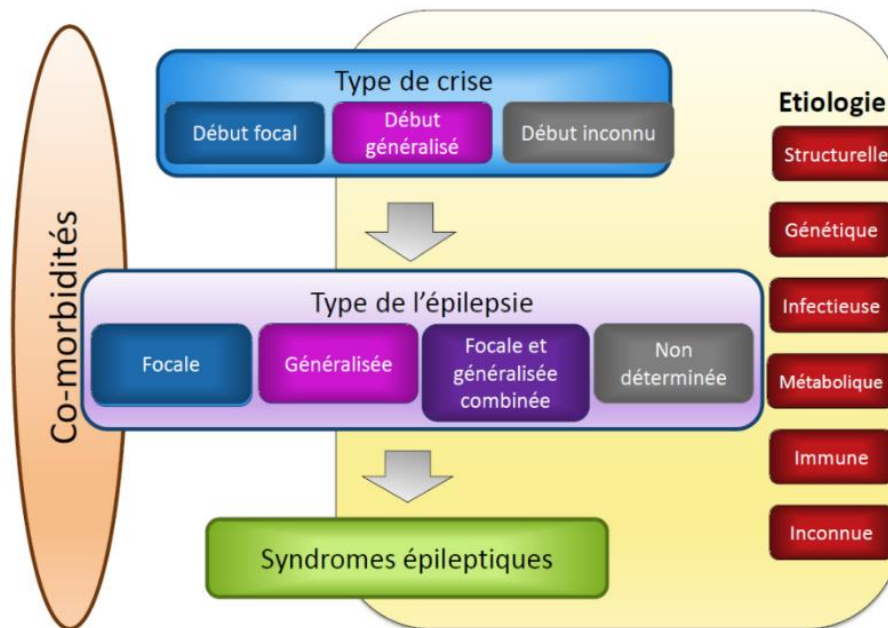


Figure 1 - Classification des épilepsies (Scheffer et al., 2017)

1.2. Classification des épilepsies

La classification syndromique de l'épilepsie revêt une importance primordiale dans la pratique clinique car elle va orienter les neurologues dans leur choix du traitement antiépileptique. La recherche étiologique va permettre quant à elle d'établir un pronostic de l'épilepsie. Les syndromes épileptiques sont définis par (1) l'âge de début des crises, (2) la phénoménologie clinique et le(s) type(s) de crise(s), (3) l'analyse des signaux obtenus lors d'un électroencéphalogramme (EEG) intercritique et critique, (4) les examens neurologiques et neuropsychologiques intercritiques. Ces syndromes sont représentés dans la Figure 2.

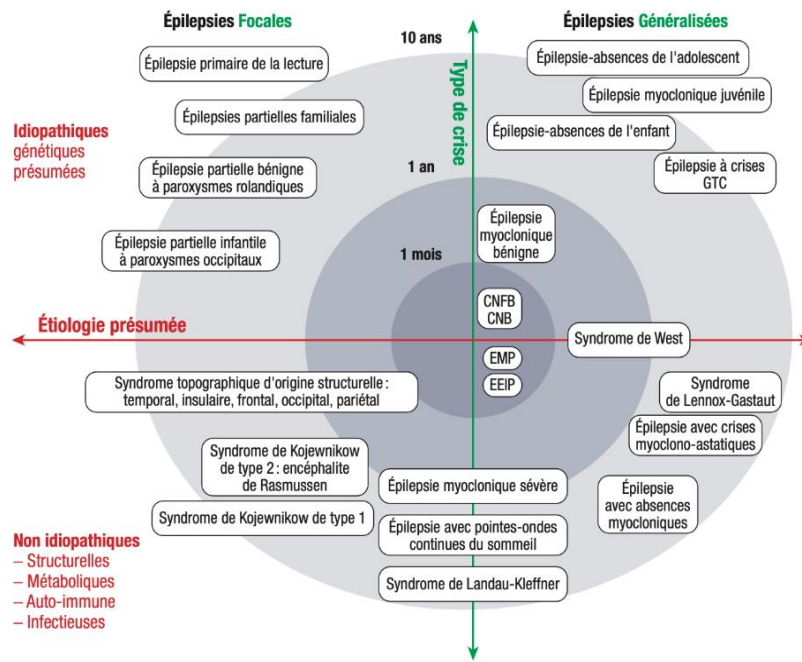


Figure 2 - Classification des syndromes épileptiques selon l'étiologie, le type de crise et l'âge de début (Source : CEN, 2019, illustration de Carole Fumat, d'après S. Nguyen)

2. La cognition dans les épilepsies

Les conséquences cognitives associées à l'épilepsie sont clairement exposées dans les descriptions les plus récentes des épilepsies (R. S. Fisher et al., 2005). Les études du profil cognitif des patients atteints d'une épilepsie sont nombreuses, mais se sont souvent attachées à analyser l'impact de quelques facteurs sur le fonctionnement cognitif du patient tels que : les traitements antiépileptiques, le type d'épilepsie, la chirurgie, la fréquence des crises, ou encore la durée de la maladie. Cependant, chez un même patient, ces multiples facteurs coexistent et peuvent interagir entre eux, rendant ainsi difficile l'analyse de l'effet d'un unique facteur sur les troubles cognitifs associés à une épilepsie.

De façon générale, il a été montré que les troubles cognitifs peuvent être fréquents et concerner jusqu'à 70% des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée (END) (Witt & Helmstaedter, 2012). Ce taux peut atteindre plus de 90%, dans les épilepsies pharmacorésistantes (Helmstaedter, 2013). Les fonctions affectées et la sévérité des troubles cognitifs présentent une hétérogénéité entre les patients, tous les domaines cognitifs n'étant pas affectés chez un même patient. Les troubles les plus sévères affectant de nombreux domaines sont souvent observés chez les enfants ayant une encéphalopathie épileptique, alors que chez les adultes, les troubles sont plus souvent spécifiques à un domaine.

Les troubles cognitifs peuvent être révélés par un bilan neuropsychologique (BNP), dont la durée peut varier de 1h30 à 7h. Le BNP sera alors réalisé en une ou plusieurs séances selon sa durée. Cette durée varie en fonctions de la problématique exposée et les plaintes subjectives du patient. En effet, le BNP peut être proposé dans le contexte chirurgical (évaluation pré et postopératoire), dans le cadre d'une plainte du patient et/ou de son entourage, ou encore dans le cadre d'une demande d'aménagements scolaires et/ou professionnels. Le BNP a pour objectifs de mettre en évidence les forces et les faiblesses cognitives des patients. Cela passe par l'évaluation de toutes les fonctions cognitives telles que la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives, la cognition sociale, les praxies, etc... Ce BNP va permettre au psychologue spécialisé en neuropsychologie de mettre en lien les troubles objectivés avec la plainte du patient et d'en apprécier les répercussions sur son quotidien. Ce BNP peut également conduire à une remédiation cognitive si les troubles cognitifs ont un impact négatif sur le fonctionnement quotidien du patient.

2.1. Les troubles cognitifs selon le type de crises

Cette partie du manuscrit a été développée dans un chapitre d'ouvrage (Brissart et al., 2018a) :
Brissart, H., Volfart A. et **Forthoffer, N.** (2018). Les troubles cognitifs des patients épileptiques. *Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte : Approche clinique et pratique*, 32.

Aborder les troubles cognitifs dans les épilepsies nécessite une description différenciée du profil cognitif dans le cas des épilepsies focales et celui des épilepsies généralisées.

2.1.1. Épilepsies focales

Chez les patients atteints d'une épilepsie focale, les troubles cognitifs peuvent varier au cours de la maladie, et surtout voir leur sévérité s'accroître avec le temps (Elger et al., 2004). Les troubles cognitifs sont souvent associés avec la localisation de la zone épileptogène et des répercussions de l'activité épileptogène sur le réseau neuronal (Samson, 2008).

Les épilepsies du lobe temporal (ELT) sont les épilepsies focales les plus fréquentes avec une prévalence de 60 à 80% (Ladino et al., 2014). Mémoire et langage sont les domaines cognitifs les plus fréquemment affectés, bien que des troubles puissent être retrouvés dans tous les domaines (Bora & Meletti, 2016; Lomlondjian et al., 2017; Witt & Helmstaedter, 2015). Entre 70 et 99% des patients avec une EPR temporale présentent des troubles mnésiques, majoritairement dans la modalité verbale (Helmstaedter, 2013; Helmstaedter & Kockelmann,

2006; Ravat et al., 2016). Les déficits mnésiques en modalité verbale sont plus sévères lorsque le foyer épileptogène est à gauche, alors que la sévérité des altérations de la mémoire en modalité non verbale ne semble pas être affectée par la latéralisation du foyer épileptogène (Hermann et al., 1997). Les patients avec un foyer latéralisé à droite n'ont donc pas plus de troubles cognitifs objectivés en mémoire non verbale que les patients avec un foyer latéralisé à gauche. Les troubles du langage sont également fréquents dans les ELT, avec une prévalence estimée entre 17 et 33% selon les études (Bartha-Doering & Trinkka, 2014). La prévalence des troubles du langage est plus importante dans les ELT avec un foyer épileptogène latéralisé à gauche comparativement à une latéralisation à droite. Les troubles du langage peuvent prendre différentes formes telles que des difficultés d'accès au lexique, des troubles de la compréhension ou encore une altération des fluences verbales (Bartha-Doering & Trinkka, 2014). La sévérité des troubles est très hétérogène entre les patients (SJ. Wilson & Baxendale, 2014) et dépend de nombreux facteurs tels que la fréquence des crises ou l'âge d'apparition des crises (Baxendale & Thompson, 2010; Dodrill & Matthews, 1992; Elger et al., 2004).

Les altérations cognitives dans les épilepsies à foyer frontal sont constatées essentiellement au niveau des fonctions exécutives. Ces fonctions incluent la flexibilité mentale, l'inhibition, l'initiation verbale ou encore la planification (Benge et al., 2014; Patrikelis et al., 2009; Verche et al., 2018). Dans les épilepsies frontales, des déficits peuvent également être relevés en mémoire de travail (Exner et al., 2002) ou encore sur les capacités de récupération en mémoire (Centeno et al., 2010). Les épilepsies du lobe frontal représentent 20 à 30% des épilepsies (M. M. Manford et al., 1992).

Les épilepsies focales postérieures sont plus rares, et leur rareté explique en partie le peu d'étude sur les déficits cognitifs associés à ce type d'épilepsie. Les épilepsies du lobe occipital représentent 5 à 8% des épilepsies focales (M. Manford et al., 1992; Williamson et al., 1992). Les troubles cognitifs associés à ces épilepsies affectent de nombreux domaines, cependant les BNP vont cibler pour ces patients une évaluation des fonctions visuospatiales et visuo-perceptives car il peut être objectivé des agnosies ou encore une simultagnosie (Coslett & Saffran, 1991; Sveinbjornsdottir & Duncan, 1993). Les épilepsies du lobe pariétal représentent quant à elle 5 à 6% des épilepsies (M. Manford et al., 1992; Williamson et al., 1992). Les études sur les troubles cognitifs associés à ce type d'épilepsie sont peu nombreuses, mais des troubles visuoconstructifs, praxiques, une négligence visuelle ou encore une anosognosie sont parfois retrouvés lorsque la zone épileptogène est à droite. (Sveinbjornsdottir & Duncan, 1993; Traianou et al., 2019). Lorsque le foyer épileptogène est à gauche, il peut être retrouvé des

troubles en calcul, en lecture ou encore en écriture (Sveinbjornsdottir & Duncan, 1993; Traianou et al., 2019). La description d'un profil cognitif spécifique des patients atteints d'une épilepsie focale pariétale ou occipitale est donc difficile à réaliser (Traianou et al., 2019). Dans la pratique clinique, les BNP menés auprès de ces patients centrent les évaluations sur la lecture, l'écriture, les praxies, le calcul ou encore la perception spatiale.

2.1.2. Épilepsies génétiques généralisées

Les épilepsies génétiques généralisées (EGG) représentent 15 à 20% des épilepsies (Jallon & Latour, 2005). La plupart des études analysant les troubles cognitifs chez les patients avec une EGG ont été réalisées chez des enfants (Fonseca Wald et al., 2019; Loughman et al., 2014) ou des patients adultes présentant une longue durée d'évolution de la maladie, plus de 10 ans en général (Ratcliffe et al., 2020). La sévérité des troubles dans le cas de ces épilepsies est très hétérogène d'un domaine cognitif à l'autre (Abarrategui et al., 2018; Almane et al., 2019; Jeppesen et al., 2023). Cette hétérogénéité constatée dans la littérature scientifique peut cependant être induite par la multitude des types d'EGG. En effet, parmi les EGG, nous retrouvons les épilepsies myocloniques juvéniles (EMJ), les épilepsies absence (absence de l'enfant ou absence juvénile), ou encore les crises tonico-cloniques généralisées (CTCG) seules. Récemment, Jeppesen et collaborateurs ont mené en 2023 une étude avec 106 patients avec une EGG âgés de 18 à 70 ans. La durée moyenne d'épilepsie était de 19,6 ans. Il était retrouvé des difficultés en fluences verbales et en vocabulaire. De plus, 26,4% d'entre eux présentaient des comorbidités psychiatriques mais il n'a pas été retrouvé d'influence de ces comorbidités sur les performances cognitives. Aucune différence significative n'est objectivée entre les différents syndromes d'EGG.

La plupart des études concernant les épilepsies généralisées ont porté leur intérêt sur les patients souffrant d'EMJ (Abarrategui et al., 2018; Ratcliffe et al., 2020). Les conclusions de ces études ne permettent pas d'établir un consensus, si ce n'est qu'elles révèlent la présence de troubles légers à modérés au niveau des fonctions exécutives chez ces patients (Abarrategui et al., 2018; Almane et al., 2019). Il est également parfois décrit un trait de personnalité impulsif plus marqué que dans la population de sujets sains (Almane et al., 2019). Les difficultés cognitives retrouvées dans l'enfance peuvent perdurer à l'âge adulte (Fonseca Wald et al., 2019). Plus précisément, il a été constaté que si les crises d'épilepsie se maintiennent au-delà de l'enfance chez les patients souffrant d'EMJ, le risque de troubles cognitifs perdurant à l'âge adulte est considérablement accru. Par ailleurs, plus l'âge d'apparition des crises est tardif, plus

les patients sont performants dans les tâches sollicitant la vitesse de traitement et les fonctions exécutives (Caciagli et al., 2022). Les auteurs de cette étude supposent que cela peut être en lien avec un impact de l'apparition de l'épilepsie sur le développement cérébral, notamment sur le développement des réseaux frontaux. Des études comparant les patients avec une EMJ, leur frères et sœurs et des sujets contrôles ont également été menées afin de constater la part de génétique dans ce type d'épilepsie. Il est retrouvé des difficultés plus importantes pour les EMJ et leurs frères et sœurs comparativement à des sujets contrôles en fluence verbale, vitesse de traitement et au niveau exécutif (Iqbal et al., 2009, 2015; Wandschneider et al., 2010). Les difficultés sont plus marquées pour les patients avec une EMJ que pour leurs frères et sœurs. Cela suggère qu'il y a une part génétique et/ou environnementale dans les troubles cognitifs de ces patients.

2.2. Traitements antiépileptiques et cognition

Il est clairement établi aujourd'hui que les traitements antiépileptiques peuvent avoir une influence, délétère ou plus rarement positive, sur les capacités cognitives des patients (Eddy et al., 2011; Witt et al., 2015). Il convient donc d'être vigilant sur la période choisie pour réaliser un BNP (e.g., éviter la période au cours d'un changement de traitement). Il est également nécessaire de connaître les effets de chaque traitement épileptique sur la cognition afin d'analyser les résultats du BNP avec justesse, en identifiant les troubles relevant de la pathologie (épilepsie), de ceux relevant des effets iatrogènes de ces traitements. Il faut également de tenir compte du fait que les traitements ont pour objectif de minimiser ou de supprimer l'occurrence des crises. Cette diminution de la fréquence des crises peut avoir un impact positif sur les troubles de l'humeur pouvant en conséquence améliorer les capacités cognitives des patients (Tolchin et al., 2020) Cependant, les études évaluant les répercussions cognitives des traitements antiépileptiques sont bien souvent réalisées avec des patients qui ne sont pas naïfs de tout traitement (c'est-à-dire que les patients ont déjà pris un ou plusieurs autres traitements antiépileptiques). De plus, les études réalisées sur un même traitement antiépileptique présentent des méthodologies très variées pour l'évaluation neuropsychologique des patients, ce qui peut induire des résultats très hétérogènes entre les différentes études (Tyvaert, 2018). Il semble néanmoins que les chercheurs concluent de manière unanime que la mise en place rapide d'un traitement antiépileptique, c'est-à-dire à des posologies importantes sans pallier, peut avoir des effets délétères sur certaines fonctions cognitives du patient (Mula & Trimble, 2009). La polythérapie augmente significativement le risque qu'un patient

développe des troubles cognitifs, et plus spécifiquement les fonctions exécutives (Witt et al., 2015). Les effets des traitements antiépileptiques sur la cognition sont donc à prendre en considération dans les études sur les troubles cognitifs dans les épilepsies, d'autant plus chez les patients souffrant d'une EPR qui bénéficient majoritairement d'une polythérapie. Le Tableau 1 propose une synthèse des effets délétères, neutres ou bénéfiques des différentes molécules antiépileptiques sur les domaines cognitifs que sont l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire et le langage, ainsi que sur l'humeur (Helmstaedter & Witt, 2020; Tyvaert, 2018). Ce tableau a été actualisé avec quelques données récentes de la littérature.

Tableau 1 - Effets cognitifs et psychiatriques attendus pour la prise de molécules antiépileptiques. Adapté de (Helmstaedter & Witt, 2020; Tyvaert, 2018) et actualisé.

	Attention et fonctions exécutives	Mémoire	Langage	Comportement et thymie
1^{ère} génération				
Ethosuximide	(↓)			↓
Phenobarbital	↓	(↓)		↓
Phénytoïne	↓	↓		↓/(↑)
2^{ème} génération				
Carbamazépine	↓	↓	(↓)	↑
Clobazam	↓	0		(↓)/↑
Valproate	↓	0/(↓)	0	↑
3^{ème} génération				
Brivaracetam ^{a,b}	↑	0		0
Cannabidiol ^c				
Cenobamate ^d	0/(↑)		0/(↑)	
Eslicarbazépine	(↓)	0		
Felbamate	(↓)			↓
Gabapentine	0/(↓)	0/(↓)	0	(↓)/↑
Lacosamide	0			0
Lamotrigine	0/↑	0	0	(↓)/↑
Leviteracetam	0/↑	0/(↑)		↓/(↑)
Oxcarbamazépine	(↓)/(↑)	0		(↑)
Perampanel ^e	0	0	0	↓
Pregabaline	0	(↓)	0	↓/↑
Rufinamide	0			
Tiagabine	0	0/(↓)	0	↓
Topiramate	↓	↓	↓	↓/(↑)
Vigabatrin	0	0	0	↓
Zonisamide	(↓)	(↓)	(↓)	↓

↓ : effet négatif ; ↑ : effet positif ; () : effet possible ; 0 : pas d'effet ; les cases grisées correspondent à l'insuffisance de données dans la littérature. ^a(Witt et al., 2018), ^b(Feyissa, 2019), ^c(Gaston et al., 2021), ^d(Schuetz et al., 2022), ^e(Witt & Helmstaedter, 2022).

2.3. Traitement chirurgical de l'épilepsie et cognition

Pour les patients souffrant d'une EPR (30% des cas d'épilepsie), la prise en charge s'oriente le plus souvent vers une chirurgie consistant en une résection du foyer épileptogène. La plupart des études ayant permis une analyse de l'effet d'une neurochirurgie de l'épilepsie sur la cognition ont ciblé les patients présentant une ELT. Les résultats de ces études montrent que le risque d'une altération des performances cognitives après une neurochirurgie s'accroît lorsque (1) le patient a des scores cognitifs préservés et dans les normes hautes au BNP préopératoire (Andersson-Roswall et al., 2012; Hermann et al., 1995; Rausch et al., 2003), (2) il existe une persistance des crises en postopératoire (Giovagnoli et al., 2016; Jokeit & Ebner, 1999), (3) le foyer épileptogène opéré est latéralisé à gauche (Andersson-Roswall et al., 2012; Rausch et al., 2003), ou encore lorsque (4) l'hippocampe réséqué présentait une intégrité structurelle et fonctionnelle (Bell & Davies, 1998; Chelune, 1995; Witt & Helmstaedter, 2015). Concernant les données sur l'évolution postopératoire des fonctions cognitives, l'interprétation des résultats est plus difficile à réaliser, car certains troubles cognitifs, le plus souvent mnésiques, étaient déjà présents lors de la période préopératoire. Il est alors difficile de rendre compte en période postopératoire d'une amélioration ou d'une diminution significative des performances cognitives (Baxendale, 2015).

Sherman et collaborateurs (2011) ont réalisé une méta-analyse de 23 études, associant plus de 2000 patients atteints d'ELT, ayant subi une chirurgie et ayant bénéficié d'un suivi postopératoire de leurs capacités cognitives (Sherman et al., 2011). Une synthèse des résultats de ces études est présentée dans le Tableau 2. Les résultats révèlent une stabilité globale du quotient intellectuel chez les patients après chirurgie. Un maintien des performances en mémoires verbale et non verbale est également observé chez les patients opérés dans l'hémisphère droit. Les épreuves utilisées pour évaluer les fonctions langagières ne sont pas exhaustives et ne mesurent pas des aspects fins du langage, tel que cela peut être évalué dans le cadre d'une évaluation orthophonique. Par contre, la majorité des études proposent une évaluation fine des fonctions exécutives, et montre une stabilité des performances dans ce domaine pour la majorité des patients, à l'exception des fluences verbales qui peuvent présenter une altération après neurochirurgie. Cela peut s'expliquer par le fait que les fluences verbales soient à chevauchement sur le domaine des fonctions exécutives et du langage. Globalement, ces travaux mettent en évidence une stabilité du profil cognitif des patients avec une EPR temporale après une opération.

Tableau 2 - Étude du devenir cognitif postopératoire des patients atteints d'une EPR temporale (Sherman et al., 2011).

	Epilepsie du lobe temporal Gauche	Epilepsie du lobe temporal Droite
Quotient intellectuel	=	=
Mémoire verbale	↘ 44% = 49% ↗ 7%	↘ 20% = 66% ↗ 14%
Mémoire non verbale	↘ 21% = 64% ↗ 15%	↘ 23% = 67% ↗ 10%
Langage	↘ 30% = 70% ↗ 0%	=
Fonctions exécutives	=	=

Des suivis longitudinaux pour étudier l'évolution des capacités cognitives après neurochirurgie d'une ELT sont également présentés dans la littérature. Nous dénombrons 12 études correspondant à un suivi longitudinal sur plus de 5 ans (Forthoffer, Brissart, et al., 2020), dont 8 se sont intéressées au devenir cognitif postopératoire. Les 4 autres études ne donnaient pas de résultats sur le plan cognitif. Ces suivis montrent sur le fonctionnement mnésique (1) une diminution de performances en mémoire épisodique après une chirurgie du côté du lobe temporal dominant (i.e. hémisphère dominant au langage), (2) une altération rapide, lorsqu'elles sont présentes, des fonctions mnésiques après chirurgie, (3) une stabilité des performances mnésiques à long terme après la diminution postopératoire initiale, et (4) une amélioration possible des performances mnésiques à très long terme (Helmstaedter et al., 2018). Les analyses sur l'évolution des fonctions exécutives et attentionnelles dans les différentes études de suivi longitudinal postopératoire n'ont pas permis de statuer sur une conclusion consensuelle, les résultats de ces études montrant soit une détérioration, soit une amélioration de ces fonctions cognitives (Forthoffer, Brissart, et al., 2020).

2.4. La cognition dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées

Cette partie du manuscrit a été développée dans un chapitre d'ouvrage (Brissart et al., 2018b) :
Brissart, H., Volfart A. et **Forthoffer, N.** (2018). L'évaluation des troubles cognitifs chez les patients épileptiques. *Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte : Approche clinique et pratique*, 23.

De nombreux travaux ont permis d'évaluer l'évolution des troubles cognitifs des patients avec une épilepsie lors d'un suivi longitudinal de plusieurs années, parfois au-delà de 10 ans (Forthoffer, Brissart, et al., 2020). Ces études ont majoritairement porté sur les EPR, qui sont souvent associées : à une fréquence de crise plus élevée que pour les épilepsies pharmacosensibles, une longue durée d'évolution de la maladie (évoluant depuis plusieurs dizaines d'années avec souvent la persistance de crises d'épilepsie), et/ou une polythérapie. Or, ces différentes caractéristiques d'une épilepsie peuvent mener à l'apparition, et à accentuer, des troubles cognitifs. Cependant, dans la plupart de ces études de suivi longitudinal des troubles cognitifs, l'épilepsie était déjà diagnostiquée chez les patients depuis plusieurs années. D'autres chercheurs ont proposé un suivi de l'évolution du profil cognitif de patients dès le diagnostic de l'épilepsie. En France, la proposition d'un BNP initial précoce au patient est aujourd'hui recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS, 2020, 2023) et facilite donc la mise en place d'un suivi longitudinal du profil cognitif dans les END. Ce suivi est d'autant plus important que Witt & Helmstaedter (2012) ont déjà montré que des troubles cognitifs peuvent être présents dès le diagnostic de la maladie. Dans l'analyse des profils cognitifs des END, il convient de distinguer l'âge du patient lors du diagnostic, les problématiques liées à l'épilepsie et les étiologies sous-jacentes étant différentes selon l'âge du patient.

2.4.1. Sujets jeunes avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée

L'épilepsie est une maladie chronique pouvant se manifester à tout âge. Cependant, il existe des périodes plus propices à l'apparition de cette pathologie, notamment celle de l'adolescence et au début de l'âge adulte. Notre propos va se focaliser ici sur les patients avec une END âgés de 16 à 55 ans. Une revue de la littérature a montré que les déficits cognitifs sont fréquents dès la manifestation d'une première crise d'épilepsie (Witt & Helmstaedter, 2012), avec une prévalence pouvant atteindre 70%. Plus précisément, ces déficits touchent les domaines de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire (Aikiä et al., 1995; Äikiä et al., 2001; Kälviäinen et al., 1992; Taylor et al., 2010; Witt & Helmstaedter, 2012). Cette prévalence

élevée reste cependant à prendre avec précaution en raison des différences méthodologiques entre les études. Ces différences portent sur le délai entre le diagnostic et le BNP, la prise en compte du traitement antiépileptique ou non, ou encore la présence ou non d'un groupe contrôle. De plus, les groupes de patients pouvaient être hétérogènes, regroupant des patients présentant différents antécédents neurologiques (e.g., traumatismes crâniens, accident vasculaire cérébral) et différentes épilepsies (focales ou EGG). Or, identifier l'étiologie de l'épilepsie est déterminant pour pouvoir prédire l'évolution du profil cognitif des patients.

Taylor et collaborateurs (2010) ont tenté de contrer ces biais méthodologiques en incluant dans leur étude un groupe de sujets sains, et en excluant les patients présentant des antécédents neurologiques (Taylor et al., 2010). Le BNP proposé aux patients incluait l'évaluation de différents domaines cognitifs, tels que l'attention, la vitesse de traitement, la mémoire et les fonctions exécutives. Les résultats montrent que les patients avec une END avaient des performances significativement altérées en mémoire épisodique, en fluence verbale et en vitesse de traitement. Les auteurs ont également mis en évidence une diminution significative de la vitesse de traitement chez les patients atteints d'une EGG comparativement aux mesures faites chez les patients souffrant d'une épilepsie focale ou d'une épilepsie de nature indéterminée (i.e., non définie, non classable). Raatikainen et collaborateurs (2020) n'ont pas relevé quant à eux de déficits cognitifs chez des patients atteints d'une EGG en comparant leurs performances à des tests cognitifs à celles de sujets contrôles appariés. Cependant, les scores des patients étaient systématiquement inférieurs à ceux des sujets sains. À noter que dans cette étude, 61% des patients inclus ne suivaient pas de traitement antiépileptique au moment du BNP initial. Il y a ainsi 39% des patients qui prenaient un traitement antiépileptique. Ces derniers patients ont donc pu avoir des résultats sur le plan cognitif influencés en partie par les traitements antiépileptiques. De plus, contrairement à ce qui est retrouvé dans la littérature scientifique sur la cognition dans les épilepsies, ces auteurs n'observent aucune corrélation entre la durée de la maladie ou encore l'âge d'apparition des crises et les performances cognitives. Dans une récente étude, Jackson-Tarlton et collaborateurs (2020) ont étudié le profil cognitif de patients ayant eu une unique crise d'épilepsie dans leur vie, de patients avec une END et de patients atteints d'une épilepsie d'apparition récente (EAR). La différence entre une END et une EAR se fait sur le délai entre le diagnostic et la 1^{ère} crise d'épilepsie retrouvée lors de l'interrogatoire clinique. Une END correspond à une épilepsie dont la 1^{ère} crise a eu lieu plus d'un an avant le diagnostic, alors qu'une EAR correspond à une épilepsie dont la 1^{ère} crise a eu lieu dans les 12 mois qui précèdent le diagnostic (Pohlmann-Eden et al., 2012). Les résultats montrent que les patients

ayant présenté une unique crise d'épilepsie présentent des performances significativement supérieures à celles des autres patients qui ont reçu un diagnostic d'épilepsie (END et EAR) dans le domaine de l'attention, la mémoire de travail et la vitesse de traitement. Le profil cognitif ne diffère pas entre les patients avec une END et les patients avec une EAR. A noter que 18,6% de l'échantillon était consommateur régulier de cannabis et que 62,8% de l'échantillon était sous monothérapie au moment du BNP. Ces derniers points constituent des points faibles de l'étude car cela peut être des facteurs confondants pour évaluer la présence de troubles cognitifs en lien avec l'épilepsie. Cependant, le point fort de cette étude était que le BNP était exhaustif avec une durée de près de 3h et qu'il est donc important de prendre en considération cette étude (Jackson-Tarlton et al., 2020).

De plus, une autre étude importante dans ce domaine est celle de Witt & Helmstaedter (2012). Le nombre de patients suivis était de 247, ce qui est très important dans ce type d'étude. Cette étude avait pour objectif de donner une prévalence des troubles cognitifs objectivés chez les patients atteints d'une END, ainsi qu'une prévalence des plaintes subjectives de ces mêmes patients. Les fonctions cognitives évaluées incluaient l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire. Les résultats montrent des troubles de l'attention et des fonctions exécutives dans 49% des cas, et des troubles mnésiques dans près de 48% des cas. Ces prévalences sont significativement plus importantes que celles des plaintes subjectives, puisque seulement 29% des patients rapportent des troubles en attention, et 25% des difficultés dans le domaine de la mémoire. Le défaut de cette étude était d'avoir inclus tous les patients avec une END. En effet, les patients inclus présentaient une grande hétérogénéité de comorbidités, certains patients avaient des antécédents neurologiques vasculaires, d'autres des lésions traumatiques, etc... Ces résultats montrent que la plainte du patient pourrait conduire à une sous-estimation de la réalité des troubles cognitifs, étant donné que bien souvent le BNP est réalisé suite à la plainte du patient. Ce fait souligne la nécessité de réaliser systématiquement un BNP dès le diagnostic d'épilepsie.

Par ailleurs, une autre étude s'est attachée aux performances cognitives des patients souffrant d'une ELT nouvellement diagnostiquée avec lésion cérébrale uniquement exprimée par une sclérose hippocampique (Bjørke et al., 2021). Les altérations cognitives sont observées en mémoire non verbale, avec un rappel différé déficitaire, et au niveau des fonctions exécutives, avec une altération de la flexibilité mentale. Ces auteurs qualifient ces déficits de subtil, car ils ont pris comme seuil pathologique aux tests neuropsychologiques un z-score de -1. Habituellement, le score seuil est situé à -1,65. Sur les 21 patients de cette étude, seuls 33% ne

suivaient pas de traitement antiépileptique au moment du BNP initial. Or, des analyses statistiques menées par les auteurs montrent que les patients sous traitement à des doses efficaces avaient des performances cognitives significativement inférieures à celles des patients avec un traitement sous titration ou sans traitement. La phase de titration d'un traitement correspond à la période où les posologies de la molécule prise sont augmentées progressivement jusqu'à la posologie minimale efficace. Si dans cette étude les BNP ont été proposés aux patients peu de temps après le diagnostic (i.e., médiane de 2 mois post-diagnostic), les histoires cliniques des patients révélaient que la médiane d'apparition des premières crises était de 7 ans avant le diagnostic. Cela met en évidence que les patients avec une sclérose de l'hippocampe peuvent être diagnostiqués tardivement après leur première crise d'épilepsie.

Concernant le suivi à long terme des patients atteints d'une END, peu d'études sont à notre disposition à ce jour. Baker et collaborateurs (2011) ont réalisé des suivis sur le long terme de patients avec une END, en comparant le BNP réalisé peu de temps après le diagnostic, à des évaluations réalisées à 3 et 12 mois après la mise en place d'un traitement antiépileptique. Dans les domaines cognitifs de l'attention, de la vitesse de traitement, de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives, les performances des patients diminuent au cours de l'année qui suit le diagnostic. La mortalité de l'échantillon était importante dans cette étude (e.g., décès d'un patient, sorties d'étude) et la taille de cet échantillon a significativement diminué au-delà de la première année du suivi longitudinal. Pour cette même raison, des analyses n'ont pu être conduites concernant l'effet de chaque traitement antiépileptique, ou encore du type d'épilepsie sur les fonctions cognitives des patients. Cependant, le suivi de l'échantillon restant 5 années après le diagnostic de l'épilepsie a mis en évidence une diminution significative des performances cognitives en comparaison aux mesures réalisées 12 mois après le diagnostic. Ces altérations sont observées dans le domaine de la vitesse de traitement et de la mémoire verbale (Taylor & Baker, 2010), alors que les performances restent stables dans les autres domaines cognitifs, à savoir l'attention, la mémoire non verbale et les fonctions exécutives. A noter que pour ce suivi à 5 ans, les performances des patients n'ont pas été comparées à celles d'un groupe contrôle (i.e. de sujets sains). Ainsi, il semble y avoir une majoration des troubles cognitifs des patients avec une END dans les années suivant le diagnostic.

2.4.2. Sujets âgés avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée

L'épilepsie est une maladie chronique qui peut se déclencher à tout âge. Cependant, il existe des périodes plus propices à l'apparition de cette pathologie, notamment celle entre l'adolescence et l'âge de jeune adulte, ou encore une période après l'âge de 50 ans avec près de 30% de début des crises d'épilepsie qui surviendraient après cet âge (Beghi et al., 2023; Cloyd et al., 2006). Contrairement aux sujets plus jeunes, les patients âgés de 50 ans et plus ont majoritairement pour diagnostic une épilepsie focale. Cette population n'a fait l'objet que d'une seule étude, celle de (Witt et al., 2014), qui incluait des patients âgés de 60 à 95 ans (70 ans en moyenne). Près de 58% d'entre eux rencontraient des difficultés dans la sphère exécutive, dont 43% de façon marquée et 15% de façon modérée. Dans cette même étude, les résultats montrent que les patients qui ont une épilepsie associée à une étiologie vasculaire, des comorbidités neurologiques et/ou un indice de masse corporelle (IMC) élevé ont des performances inférieures à celles des autres patients. Ces résultats suggèrent que d'autres facteurs ne relevant pas de la lésion cérébrale sont impliqués dans l'expression des troubles cognitifs. Une critique que nous pouvons émettre à cette étude est que le BNP était bref et n'incluait pas d'évaluation des capacités mnésiques. Or, les patients âgés de plus de 50 ans rapportent souvent une plainte en mémoire, et il n'est pas exclu que la prévalence des troubles objectifs soit en réalité bien plus élevée que celle suggéré par ces plaintes. En effet, Witt et collaborateurs (2014) ont montré que des patients âgés de plus de 60 ans sous-estiment leurs difficultés dans un questionnaire de plainte cognitive et somatomotrice. Ces patients décrivent une meilleure qualité de vie comparativement à la plupart des patients avec une épilepsie (tout type et durée confondus). Cela peut s'expliquer par le fait que ces patients mettent en relation leur baisse de qualité de vie, si elle est présente, avec leurs comorbidités vasculaires et non pas avec leur épilepsie. Ce résultat peut également être relié au fait que les normes des questionnaires de qualité de vie pour cette classe d'âge sont méthodologiquement faibles.

Le faible nombre d'études portant sur les patients avec une END âgés de plus de 60 ans peut relever du fait de l'augmentation avec l'âge de nombreux facteurs confondants agissant sur la cognition. Ces facteurs limitent l'interprétation des résultats et leur généralisation. Ce sont également des patients qui sont diagnostiqués plus tardivement car les crises ont tendance à passer inaperçues pour le patient et son entourage pendant plusieurs mois ou années (Hoppe et al., 2007). Il y a donc une réelle complexité méthodologique à mener des études dans ce domaine avec cette population.

Toutes ces études soulignent bien l'intérêt d'un BNP suite au diagnostic, d'autant plus si le patient est âgé de plus de 50 ans. En effet, il a été recommandé par certains auteurs qu'à minima un screening cognitif soit réalisé au diagnostic afin de permettre une comparaison des performances cognitives dans le temps et de ne pas méconnaître une origine neurodégénérative de ces troubles (Piccenna et al., 2022). En effet, les épilepsies à début tardif peuvent être associées à une maladie neurodégénérative, telle que la maladie de type Alzheimer (MA) (Vossel et al., 2017). Les patients avec une épilepsie d'apparition tardive sont plus à risque de développer une pathologie neurodégénérative dans les 5 années qui suivent le diagnostic (Breteler et al., 1995). Parmi toutes les causes possibles d'épilepsie chez le sujet âgé, les maladies neurodégénératives représentent 10 à 20% de ces causes (Cheng et al., 2015; Cook et al., 2015; Hommet et al., 2007). De plus, il semble y avoir un lien entre la MA et l'épilepsie. En effet, les patients atteints d'une MA ont 8 à 10 fois plus de risque de développer une épilepsie que les personnes saines âgées de plus de 60 ans (Hauser et al., 1986; Scarneas et al., 2009; Vossel et al., 2016, 2017). De plus, une personne âgée de plus de 60 ans qui se voit poser un diagnostic d'épilepsie présente un risque multiplié par 1,6 de développer une MA (Schnier et al., 2020). Une revue de la littérature récente (DiFrancesco et al., 2022) met en évidence que chez 25 à 53% des patients, il n'est pas retrouvé de cause à l'apparition de cette épilepsie tardive (Hauser et al., 1993; Lühdorf et al., 1986; Sarkis et al., 2019). Toujours dans cette même population, les troubles cognitifs ne sont pas toujours objectivés au BNP initial, mais ils apparaissent par la suite dans les années qui suivent le diagnostic (DiFrancesco et al., 2022). Pour toutes ces spécificités mentionnées ci-dessus, il apparaît donc important de conduire des études sur le profil cognitif des patients âgés de plus de 50 ans avec une END.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur l'évaluation cognitive à réaliser au moment du diagnostic d'une épilepsie. Un suivi longitudinal nécessiterait des BNP peu rapprochés (i.e., un intervalle de 6 à 12 mois minimum) afin d'éviter un effet test-retest des évaluations. Une synthèse des résultats des études sur la cognition dans les END est présentée dans le Tableau 3.

Tableau 3 - Résumé des études portant sur le profil cognitif des patients présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

		Initialement		Un an	De 3 à 5 ans
		Jeunes ($\mu=40$ ans)	Âgés ($\mu=70$ ans)	Jeunes ($\mu=40$ ans)	Jeunes ($\mu=40$ ans)
Attention et fonctions exécutives	-2 e.t	10% ^b 30% ^a 30% ^c	43% ^f	Majoration minimale des troubles par rapport à la ligne de base ^g	Stable ^h
	-1 e.t	19% ^c 19% ⁱ	15% ^f		
Mémoire	-2 e.t	11% ^b 23% ^d 30% ^a 32% ^c 36% ^e	-	Majoration minimale des troubles par rapport à la ligne de base ^g	Majoration de 17% des troubles au RAVLT ¹ par rapport à la ligne de base ^h
	-1 e.t	16,2% ^c 17,5% ⁱ 48,3% ^j 52% ^d 56% ^e			
Vitesse de traitement		18% ^b 19% ⁱ	-	Majoration minimale des troubles par rapport à la ligne de base ^g	Majoration de troubles jusqu'à 15% ^h
Plainte	-2 e.t	Attention 4 % ^c Mémoire 2,4% ^c	17% ^f	-	-
	-1 e.t	Attention 24,7% ^c Mémoire 22,7% ^c	10% ^f	-	-

^aKälviäinen et al., 1992 ; ^bTaylor et al., 2010a ; ^cWitt et al., 2012 ; ^dÄikiä et al., 1995 ; ^eÄikiä et al., 2001 ; ^fWitt et al., 2014 ; ^gBaker et al., 2011 ; ^hTaylor & Baker, 2010b ; ⁱJackson-Tarlton et al., 2020 ; ^jGorny et al., 2021 ; ¹Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

μ représente la moyenne. Les pourcentages expriment la proportion de patients présentant des scores cognitifs déficitaires dans les sphères cognitives évaluées de la population étudiée. Les troubles sont qualifiés de légers à modérés pour – 1 e.t et qualifiés de sévères pour – 2 e.t.

2.4.3. Limites de l'étude des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées

Quel que soit l'âge des patients, les études portant sur la cognition dans les END sont peu nombreuses. La complexité de ces études tient au fait qu'il y a de nombreuses difficultés à les mener et à la présence de facteurs confondants telles que : (1) la présence d'une lésion cérébrale ou d'antécédents neurologiques, (2) l'influence des traitements antiépileptiques, et (3) la présence de comorbidités psychiatriques.

La présence d'une lésion cérébrale ou d'antécédents neurologiques chez un patient peut conduire à l'apparition d'une épilepsie non idiopathique. Or, des troubles cognitifs peuvent être présents dans de tels contextes sans l'apparition d'une épilepsie. Il est alors difficile de distinguer si les troubles cognitifs sont induits par l'épilepsie, par la lésion cérébrale et/ou par les antécédents neurologiques. Le niveau d'efficacité des fonctions cognitives peut également être modulé par la prise de traitements antiépileptiques comme nous avons pu le voir dans la section 2.2. Il est donc important de tenir compte de ces traitements lors du suivi des patients avec une END. Afin de limiter ce facteur confondant, il est nécessaire de faire un BNP avant-même l'introduction d'un traitement antiépileptique. Seules deux études ont intégré une évaluation neuropsychologique chez des patients avec END, avant la mise en place d'un traitement épileptique (Taylor et al., 2010; Witt & Helmstaedter, 2012). En effet, la prévalence des troubles cognitifs élevée dès le début de l'épilepsie montre que la mise en place d'un traitement antiépileptique n'explique pas, à elle seule, l'intégralité des troubles cognitifs (Taylor et al., 2010). La réalisation d'un tel bilan permettrait de déterminer avec plus de précision l'impact des traitements antiépileptiques sur la cognition (Witt & Helmstaedter, 2012).

Il est également important de prendre en compte l'expression de symptômes anxiodépressifs chez les patients atteints d'une épilepsie, car ils peuvent moduler leurs performances cognitives (Ettinger et al., 2010). Ces comorbidités sont souvent sous-évaluées car peu évaluées malgré leur présence au moment des premières crises. Ceci peut être mis en lien avec un manque d'évaluation systématique de cet aspect chez les patients avec une END (Pohlmann-Eden et al., 2015). Ces aspects seront plus détaillés dans le Chapitre 2 - Les comorbidités psychiatriques, cognition et épilepsie.

2.4.4. Intérêts de l'étude des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées

La majorité des études sur les profils cognitifs des patients avec une épilepsie concernent des patients atteints d'une EPR qui ont intégré un parcours chirurgical pour traiter leur épilepsie. Peu nombreuses sont les études avec des patients présentant une épilepsie pharmacosensible. Les résultats de ces études ne permettent pas de répondre à toutes nos questions, notamment celles de savoir comment et quand les troubles cognitifs se développent au cours de l'évolution de la maladie (Baker et al., 2011).

Pour répondre à cette problématique il convient d'évaluer cognitivement dès l'établissement du diagnostic, les patients avec une END pour mieux comprendre l'influence de la prise en charge sur le développement, l'intégration sociale ou encore la santé de ces patients avec leur avancée en âge (Helmstaedter & Witt, 2017). L'identification précoce des troubles cognitifs pourrait permettre de limiter les conséquences psychosociales négatives que ces troubles engendrent, telles que l'isolement social, les répercussions sur la sphère professionnelle/scolaire ou encore sur la pratique des loisirs (Witt & Helmstaedter, 2012). La restitution du BNP au patient, en lui exposant clairement les fonctions cognitives qui sont altérées et celles qui sont préservées, permettrait au patient de mieux cerner sa situation sur le plan cognitif, de prendre conscience et de verbaliser ses difficultés, ainsi que de sensibiliser ses proches à ce sujet.

3. Résumé du chapitre 1

L'épilepsie concerne 650 000 personnes en France.

La plupart des épilepsies répondent aux traitements antiépileptiques et sont dites pharmacosensibles. Les 30% restant sont dites pharmacorésistantes (EPR).

Les troubles cognitifs dans les épilepsies concernent jusqu'à 70% des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée (END) et 90% des patients avec une EPR.

Les épilepsies focales les plus fréquentes se situent dans le lobe temporal (60-80 %), suivi du lobe frontal (20-30 %), du lobe occipital (5-8 %) et du lobe pariétal (5-6 %). Dans les épilepsies du lobe temporal, les troubles cognitifs sont principalement marqués au niveau de la mémoire et du langage, tandis que les épilepsies du lobe frontal affectent davantage les fonctions exécutives. Pour les autres localisations, les troubles cognitifs sont plus variés.

Les épilepsies génétiques généralisées sont moins fréquentes (15-20%) que les épilepsies focales. Elles regroupent les épilepsies myocloniques juvéniles, les épilepsies absences (enfance et juvénile) et les épilepsies avec crises tonico-cloniques généralisées seules. Les performances cognitives de ces patients restent dans les normes, mais sont souvent inférieures à celles des individus témoins.

Dans les END, les troubles cognitifs concernent principalement les domaines de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire. Il existe peu d'études sur la cognition de ces patients avant introduction d'un traitement antiépileptique et sur le suivi à long terme. Cependant, il a été observé que les performances cognitives diminuent avec le temps à 1 et 5 ans de suivi.

Trente pourcent des patients qui débute une END ont plus de 50 ans et présentent principalement une épilepsie focale. Le diagnostic est plus difficile et l'étude de la cognition complexe en raison de nombreux facteurs confondants. Ces patients sont plus exposés à risque de développer une pathologie neurodégénérative de type Alzheimer dans les 5 années suivant le diagnostic. Chez ces patients, les troubles peuvent apparaître plusieurs années après le diagnostic.

Chapitre 2 - Les comorbidités psychiatriques, cognition et épilepsies

Nous avons évoqué précédemment que la prévalence des troubles cognitifs était très élevée (i.e., 70% (Witt & Helmstaedter, 2012)) dans les épilepsies, que cela soit lors du diagnostic de la pathologie ou au cours de son évolution (voir la section : La cognition dans les épilepsies). Nous savons également que les troubles anxiodépressifs sont présents à une prévalence plus importante chez les patients avec une épilepsie que dans la population générale bien que souvent sous-estimée (Hingray, 2018). Dans ce chapitre, nous aborderons les comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie, et leurs implications dans les troubles cognitifs chez les patients avec une épilepsie.

1. Dépression et épilepsies

Cette partie du manuscrit a été développée dans un article (Forthoffer et al., 2020) :

Forthoffer, N., Kleitz, C., Bilger, M., & Brissart, H. (2020). Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy. *Revue Neurologique*, 176(6), 456-467. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.03.015>

1.1. Impact de la dépression sur la cognition

La dépression peut induire des troubles cognitifs (Lee et al., 2012; Snyder, 2013) et cela dans la phase dépressive (Morey-Nase et al., 2019) mais aussi dans la phase de rémission (Myklebost et al., 2022). Cet impact peut être retrouvé dès le premier épisode de dépression majeure (Lee et al., 2012). Plus le 1^{er} épisode dépressif survient tardivement dans la vie du patient, plus la sévérité des troubles cognitifs est importante et touche des domaines variés (Bora et al., 2013). Les domaines cognitifs les plus impactés sont l'attention soutenue et les fonctions exécutives (i.e., raisonnement et inhibition). Ces altérations subsistent même si les symptômes dépressifs s'amenuisent (Bhalla et al., 2006; Bora et al., 2013; Hasselbalch et al., 2011). Les troubles cognitifs peuvent donc persister après la rémission d'un épisode dépressif (Rock et al., 2014).

Plus particulièrement dans les syndromes dépressifs majeurs, il est retrouvé une prévalence de 25 à 70% de troubles cognitifs (Tran et al., 2021; Wagner et al., 2012). Plusieurs facteurs sont responsables de cette variation dans la prévalence entre les études comme la variabilité selon les études des critères diagnostics de la dépression, de la sévérité de la dépression, ou encore de la prise d'un traitement médicamenteux ou non (Douglas et al., 2018; Snyder, 2013; Tran et al., 2021).

Nous allons donc maintenant présenter brièvement les troubles cognitifs retrouvés chez les personnes déprimées par domaine cognitif. Au niveau de la mémoire, il est fait objet dans plusieurs méta-analyses de troubles dans ce domaine (Ahern & Semkovska, 2017; Lee et al., 2012).

Au niveau des fonctions exécutives, les patients rapportent régulièrement des difficultés à finir les tâches entamées, résoudre des problèmes ou encore à inhiber leurs pensées (Joormann & Gotlib, 2010; Morey-Nase et al., 2019). Il est majoritairement retrouvé un trouble en inhibition dans ce domaine cognitif (Lee et al., 2012; Schmid & Hammar, 2013). Ce trouble peut persister à long terme, soit après la rémission de la dépression (Ronold et al., 2020).

Dans le domaine de l'attention, il peut être retrouvé des troubles cognitifs dans la phase dépressive (Hammar, 2009; Lee et al., 2012) et dans la phase de rémission (Hasselbalch et al., 2011; Preiss et al., 2009; Shimizu et al., 2013).

Pour la vitesse de traitement, il est souvent retrouvé un trouble dans les phases actives de la dépression (Saragoussi et al., 2017; Vasavada et al., 2017). Chakrabarty et collaborateurs montrent que ce ralentissement peut persister à plus long terme si les patients ont également des antécédents de psychotraumatismes (Chakrabarty et al., 2020). En dehors de ces cas particuliers, il semble d'après plusieurs méta-analyses que ce déficit disparaît chez la plupart des patients lorsqu'ils sont en rémission d'un premier épisode dépressif (Ahern & Semkovska, 2017; Pu et al., 2018).

La dépression semble donc avoir un impact sur plusieurs sphères cognitives et plus particulièrement sur les fonctions exécutives (inhibition), l'attention, la vitesse de traitement et la mémoire. Ces troubles sont plus importants lors de la phase active de la dépression, peuvent disparaître ou s'atténuer à sa rémission, mais ils peuvent aussi parfois se maintenir à plus long terme.

1.2. Lien entre dépression et épilepsies

Les symptômes dépressifs et/ou le syndrome dépressif dans les épilepsies peuvent être associés à une baisse de la qualité de vie (Micoulaud-Franchi et al., 2015), une augmentation du risque suicidaire (Jones et al., 2003), une altération de la capacité du patient à contrôler ses crises (Thapar et al., 2005), une majoration des effets indésirables des traitements antiépileptiques (Luoni et al., 2011), une baisse de l'efficacité du traitement chirurgical (Kanner et al., 2009), et une augmentation des coûts des soins (Cramer et al., 2004). La diminution de

la qualité de vie ressentie par les patients épileptiques est souvent associée à la présence de symptômes dépressifs (Boylan et al., 2004).

La prévalence de la dépression chez les patients atteints d'une épilepsie varie entre 19 et 60% selon les études (Bazil, 2004; Kanner et al., 2009; Lu et al., 2021; Mula, 2019b). En moyenne, il y a environ 35% des patients atteints d'une épilepsie qui vont être touchés par la dépression contre 5% dans la population générale (Lu et al., 2021). Cette grande variabilité dans les prévalences retrouvées vient du fait que les critères diagnostiques utilisés étaient différents et que le mode d'évaluation l'était également (auto-questionnaire ou entretien semi-dirigé). Les populations évaluées sont également hétérogènes avec des patients pharmacosensibles, pharmacorésistants ou parfois les 2. De plus, il a été montré que les patients qui ont une ELT sont plus sujets à présenter une dépression (53,8%) que les patients avec une épilepsie extra-temporale (25%) (Lu et al., 2021). L'incidence de la dépression chez les patients avec une épilepsie sur leur vie entière est de 5 à 20 fois plus élevée que dans la population normale (Josephson & Jetté, 2017). Les symptômes dépressifs peuvent également prendre des formes particulières dans le contexte de l'épilepsie dans leur durée (plus courte), ou de leur type (moins sévère et chronologiquement reliés aux crises d'épilepsie, Figure 3) (Mula, 2019a). Nous pouvons distinguer : (1) les affects dépressifs ictaux qui sont brefs, stéréotypés et qui surviennent au moment d'une crise (Kanner, 2009), (2) les symptômes dépressifs péri-ictaux qui précèdent de plusieurs heures/jours une crise (pré-ictale) ou pouvant succéder (post-ictale) à une crise 24 à 72 heures plus tard (Elger et al., 2017), (3) la dépression interictale avec des symptômes dépressifs entre les crises et qui est surtout présente dans les EPR (Mula & Sander, 2007), (4) et la dépression iatrogène qui peut être induite par certains traitements antiépileptiques (voir section 2.2). Il est donc nécessaire que les cliniciens qui évaluent ces patients soient informés de ces spécificités afin de faire la différence entre les symptômes dépressifs comme retrouvés dans la population générale, et les symptômes dépressifs interictaux/préictaux/ictaux/postictaux, et iatrogènes des épilepsies pour accompagner et prendre en charge les patients de la façon la plus adéquate possible (Fiest et al., 2013; Josephson & Jetté, 2017). Les symptômes dépressifs interictaux et postopératoires les plus fréquents sont la dysphorie et l'anhédonie (Koch-Stoecker et al., 2013). Par ailleurs, les critères diagnostiques de la dépression du DSM-V sont peu adaptés aux personnes avec une épilepsie. En effet, ce diagnostic nécessite la présence de critères tels que l'insomnie, la variation de poids et des troubles de l'attention qui sont des symptômes qui peuvent être également reliés, dans le cas des épilepsies, à des effets secondaires des traitements antiépileptiques. Les caractéristiques de

l'épilepsie telles que, la durée de la maladie, la localisation du foyer épileptogène et le type de crise n'ont pas d'influence sur la présence d'une dépression (Babu et al., 2009; Rayner et al., 2010). Le seul facteur qui semble avoir une influence sur la prévalence de la dépression dans les épilepsies est le fait que les patients soient libres de crise ou non (Bazil, 2004). Ainsi, si un patient continue de faire des crises d'épilepsie, il est plus à risque d'avoir une dépression qu'un patient qui est libre de crise.

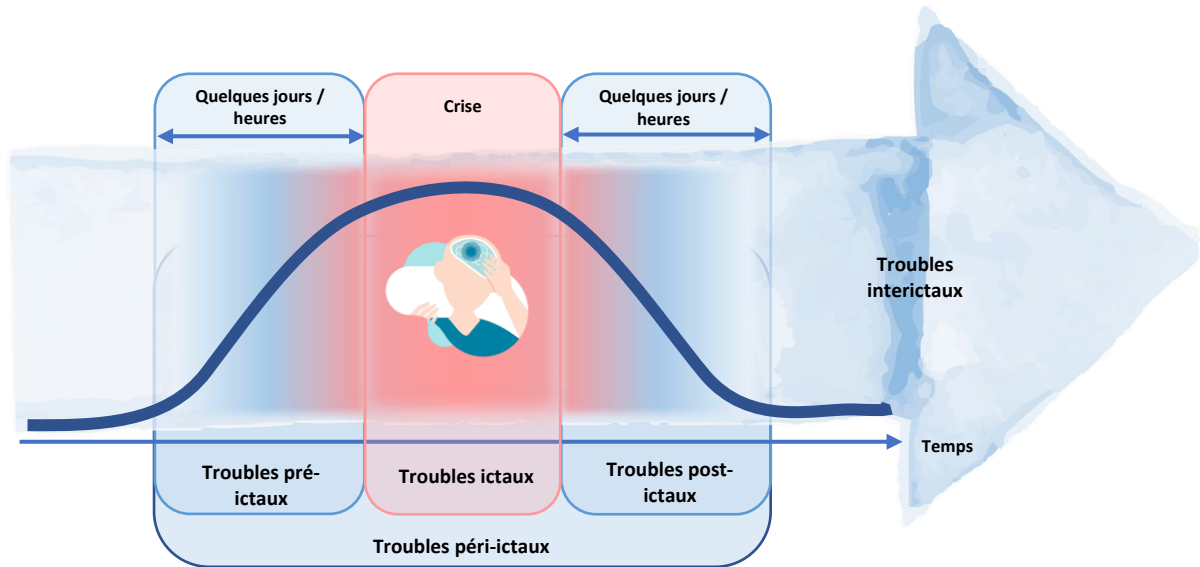


Figure 3 - Chronologie des troubles en lien avec une crise d'épilepsie. Adapté de Tarrada et al., 2022.

Une étude sur l'incidence des comorbidités psychiatriques a été menée chez 3 773 patients épileptiques en évaluant leur caractère dépressif les 3 années précédant et les 3 années suivant le diagnostic d'épilepsie, en comparaison à des données recueillies chez plus de 14 000 sujets contrôles (Hesdorffer et al., 2012). Les sujets contrôles ont été choisis dans une base de données médicales. Ils étaient appariés sur l'âge, le genre et le délai en années entre le recueil des données médicales et le diagnostic d'une pathologie (toutes pathologies chroniques confondues). Hesdorffer et collaborateurs (2012) montrent une augmentation de l'incidence de la dépression chez les patients avec une épilepsie les 3 années avant le diagnostic. Sur un principe similaire que la dernière étude mentionnée, Bølling-Ladegaard et collaborateurs ont identifié dans une base de données médicales de personnes adultes danoises suivies entre 1980 et 2016 : 139 014 patients avec une épilepsie, 219 990 personnes avec une dépression, et 358 821 patients avec un asthme (Bølling-Ladegaard et al., 2023). Les analyses ont montré un risque plus important de développer une dépression après avoir eu un diagnostic d'épilepsie (hazard ratio à 1,88 contre 1,63 après un diagnostic d'asthme) et un risque plus important de développer une épilepsie après un diagnostic de dépression (hazard ratio à 2,35 contre 1,48 après un diagnostic d'asthme). Il a été montré que ce lien entre épilepsie et dépression, plus fort

que dans le cas de l'asthme, persiste dans le temps. Les auteurs mentionnent également qu'il n'y a pas d'impact du type d'épilepsie, et que le risque de développer une dépression après un diagnostic d'épilepsie, ou inversement, est le plus important les années précédant et suivant le diagnostic. Il est à noter que la prévalence des dépressions varie selon les études entre 11 et 45% chez les patients avec une END (Kanner et al., 2022; Lane et al., 2018; Lee et al., 2018; Velissaris et al., 2012; Xu et al., 2017; Zhong et al., 2022). Cette disparité dans l'estimation de la prévalence entre les études, pourrait s'expliquer par le type de patients étudiés (i.e., patients atteints d'une END, d'une AER, ou ayant présenté une crise unique), aux différents outils d'évaluation de la dépression et aux normes utilisées pour ces tests.

Une autre étude retrouve des résultats similaires, en mettant en évidence que des patients atteints d'une épilepsie ont 43% plus de risque de développer une dépression que les personnes saines (Fuller-Thomson & Brennenstuhl, 2009). D'autres études ont montré que les personnes qui sont atteintes d'une dépression ont 7 fois plus de risques de développer une épilepsie que les personnes sans symptômes dépressifs (Adelow et al., 2012; Forsgren & Nyström, 1990; Hesdorffer et al., 2000, 2006; Josephson et al., 2017). Ainsi, la dépression pourrait être chez certains patients une phase précurseur de l'épilepsie. De plus, il semble que traiter la dépression chez les personnes atteintes d'une épilepsie a souvent pour effet de diminuer la fréquence des crises d'épilepsie (Josephson et al., 2017). Il est également important de prendre en compte la dépression dans les épilepsies car cela peut être associé à un risque plus important de pharmacorésistance (de Araújo Filho et al., 2012; Hitiris et al., 2007).

La prévalence importante des symptômes dépressifs dans l'épilepsie pourrait s'expliquer par des mécanismes neurobiologiques communs aux deux pathologies (Ribot & Kanner, 2019). Ces mécanismes impliquent un hyperfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) (Singh & Goel, 2021) ou encore une diminution des récepteurs sérotoninergique 5-HT_{1A} (Ribot & Kanner, 2019) qui sont retrouvés aussi bien chez les patients déprimés sans épilepsie que chez les patients avec une épilepsie, notamment temporale. Au niveau anatomique, il est retrouvé une diminution du volume des hippocampes de façon bilatérale chez les patients déprimés sans épilepsie (Sheline et al., 2003), ainsi qu'une modification de l'épaisseur du cortex et une réduction de la densité des cellules neuronales dans le lobe frontal (Cotter, 2002; D. R. Cotter et al., 2001). Or, des changements similaires au niveau cérébral ont également été objectivés chez les personnes avec une épilepsie (Pope et al., 2019; Stretton et al., 2015). Bien qu'il existe des similitudes au niveau physiopathologique entre la dépression et l'épilepsie, nous ne savons pas pourquoi certains patients développent les 2 pathologies ou une

seule (Mula, 2019b). Une des hypothèses avancées par certains auteurs est que ces réorganisations cérébrales dépendent des prédispositions génétiques et de l'exposition à certains facteurs de stress environnementaux (Kanner et al., 2017). Le tout serait alors à prendre en compte dans un modèle de vulnérabilité-stress (Belsky & Pluess, 2009). Les recherches dans ce domaine sont au commencement et il n'y a pas de consensus sur ce point.

1.3. Lien entre dépression, épilepsies et cognition

Afin de faire le point sur cette interaction entre dépression, épilepsie et cognition, nous avons mené une revue de la littérature en sélectionnant 20 articles portant sur un total de 1 968 patients avec une épilepsie, dont 64% avaient une épilepsie du lobe temporal (ELT) (Forthoffer, Kleitz, et al., 2020). La synthèse de cette revue de la littérature est présentée dans le Tableau 4.

L'analyse des données proposée dans ces différentes études comparait soit (1) les patients en fonction de la latéralisation de leur zone épileptogène (ELT gauche, 53% ou ELT droit, 47%), soit (2) en fonction de la présence (35% de l'échantillon total) ou de l'absence de dépression (65% de l'échantillon total) chez les patients. Dix-sept des 20 études ont démontré une interaction entre la cognition et la dépression (Busch et al., 2011; Dulay et al., 2004, 2006, 2013; Galioto et al., 2017; Helmstaedter et al., 2004; Hermann et al., 1991; Liik et al., 2009, 2013; Paradiso et al., 2001; Pope et al., 2019; Rayner et al., 2016b, 2016a; Rösche et al., 2012; Tang et al., 2013; Tedrus et al., 2016; Vaccaro et al., 2018), alors que 3 études ne montrent aucun lien de causalité entre la présence d'une dépression et la présence de troubles cognitifs (Demin et al., 2018; Shehata & Bateh, 2009; Tracy et al., 2007). Les diverses analyses mettent en évidence que les mémoires verbale et non verbale, ainsi que les fonctions exécutives sont les domaines cognitifs les plus impactés par la dépression (Forthoffer, Kleitz, et al., 2020). Plus les symptômes de la dépression sont importants et plus les troubles en mémoire sont importants (Dulay et al., 2004). Bien que des troubles des fonctions exécutives et de la mémoire soient observés aussi bien chez les patients déprimés sans épilepsie, que chez des patients atteints de dépression et d'épilepsie, les déficits cognitifs observés chez les patients avec une ELT diffèrent de ceux observés chez les patients atteints de dépression. Alors que la dépression chez les patients présentant une ELT induit une altération de la fluence verbale et de la vitesse de lecture, la vitesse de traitement et la fluence graphique sont plus fréquemment affectées chez les patients déprimés sans épilepsie (Galioto et al., 2017).

Tableau 4 - Synthèse des résultats des études de l'impact de la dépression sur les performances cognitives dans les épilepsies (Forthoffer, Kleitz, et al., 2020).

Auteurs	Epilepsie	Quotient intellectuel	Mémoire	Fonctions exécutives	Attention	Langage	Vitesse de traitement
Hermann et al. (1991)	ELT	↔		↓ (ELTg)			
Paradiso et al. (2001)	ELT	↓	↓ (non-verbale)	↓		↓	↔
Helmstaedter et al. (2004)	ELT		↓ (ELTg)				
Dulay et al. (2004)	ELT		↓ (ELTg)	↔			↔
Dulay et al. (2006)	ELT	↔	↓ (ELTg)				
Tracy et al. (2007)	ELT	↔	↔			↔	
Busch et al. (2011)	ELT	↔	↓ (ELTg)				
Galioto et al. (2017)	ELT			↓			
Demin et al. (2018)	ELT		↔	↔	↔		
Vaccaro et al. (2018)	ELT		↓	↔			
Pope et al. (2019)	ELT		↔	↓		↔	
Liik et al. (2009)	Epilepsie focale et EGG		↓	↓		↔	
Shehata et al. (2009)	Epilepsie idiopathique		↔	↔			
Rösche et al. (2012)	Tout type épilepsie		↓ (dépression modérée à sévère)				
Liik et al. (2013)	Epilepsie focale et EGG		↓	↓ (EGG)			↓
Dulay et al. (2013)	Epilepsie lobe frontal			↓			
Tang et al. (2013)	Tout type épilepsie	↔	↓	↔		↔	
Rayner et al. (2016)	Tout type épilepsie		↓				
Rayner et al. (2016)	Tout type épilepsie		↓				
Tedrus et al. (2016)	Tout type épilepsie		↔	↓			

ELT : Epilepsie du lobe temporal ; EGG : Epilepsie génétique généralisée

Notre revue de la littérature (Forthoffer, Kleitz, et al., 2020) révèle également que la dépression a une plus grande influence sur les scores cognitifs chez les patients avec une ELT gauche que droite. La probabilité de développer une dépression postopératoire est plus importante lorsque le volume hippocampique controlatéral préopératoire est réduit (Wrench et al., 2009). Ces résultats indiquent un effet de latéralité de la zone épileptogène, même si les preuves scientifiques restent faibles. L'étude de Liik et al. (2013) avait pour objectif de comparer les patients selon leur type d'épilepsie (i.e., focale vs. EGG). Les résultats de cette étude montrent qu'il existe dans le groupe des épilepsies focales une corrélation négative entre, les scores d'une dépression et les scores aux tests de mémoire verbale (en rappel différé) et de vitesse de traitement. Alors que dans le groupe des EGG, une corrélation négative est retrouvée entre les scores de fluences verbales et les scores de dépression. Il semble également que les patients déprimés avec une EGG aient de moins bonnes performances d'encodage et de stockage en mémoire verbale et non verbale, que les patients avec une épilepsie focale.

La généralisation des résultats de notre revue de la littérature (Forthoffer, Kleitz, et al., 2020) est difficilement envisageable compte-tenu de la grande variabilité des méthodologies utilisées dans les études, notamment en ce qui concerne l'évaluation de la dépression. Ainsi, le moment de l'évaluation des patients était très variable, et il ne pouvait être pris en compte que les troubles dépressifs majeurs. Il est donc nécessaire de réaliser des études prospectives avec un suivi à long terme et des critères diagnostics bien définis, et cela dès le diagnostic d'épilepsie. De plus, une autre méthodologie importante à appliquer est celle d'évaluer de façon plus exhaustive les fonctions cognitives, notamment l'attention et le langage, fonctions très peu évaluées dans les études jusqu'à ce jour. Ce lien entre cognition, épilepsie et dépression doit être pris en considération d'autant plus que les troubles de l'humeur peuvent expliquer 17 à 58% des plaintes cognitives (Hall et al., 2009) et que la dépression a un impact sur la qualité de vie des patients avec une épilepsie (Boylan et al., 2004).

2. Anxiété et épilepsies

Les troubles anxieux ont une prévalence de 7,3% dans la population générale et concernent tous les âges, même si une diminution de ces troubles est observée avec l'avancée en âge (Stein et al., 2017). Dans les troubles anxieux nous retrouvons une grande variété de formes, telles que le trouble anxieux généralisé (TAG), le trouble de panique avec ou sans agoraphobie, et la phobie spécifique/anxiété sociale. Les troubles anxieux comportent plusieurs catégories de symptômes telles que les distorsions cognitives en lien avec une appréhension (catastrophisme, évitement), une hyperactivité neurovégétative (i.e. troubles du sommeil), et des manifestations comportementales réactionnelles à des facteurs environnementaux (i.e. accélérations du rythme cardiaque). Nous décrivons ici l'impact de l'anxiété sur la cognition, afin d'évoquer les spécificités de l'anxiété dans les épilepsies.

2.1. Impact de l'anxiété sur la cognition

De nombreuses études ont été menées sur l'impact de l'anxiété sur les troubles cognitifs, mais ces travaux sont souvent focalisés sur des troubles bien spécifiques, comme les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) qui étaient encore considérés comme un trouble anxieux à part entière dans le DSM-IV (Airaksinen et al., 2005). La plupart des études (Airaksinen et al., 2005) révèlent que l'anxiété affecte de façon préférentielle la mémoire épisodique, et cela quel que soit le type de troubles anxieux. Par contre, la vitesse de traitement et les fluences verbales ne semblent pas être modulées par l'anxiété. Les fonctions exécutives semblent être affectées au niveau de la flexibilité par les troubles anxieux tels que les troubles panique et les TOC, mais semblent être préservées dans les TAG et dans les phobies.

Les TAG sont les troubles anxieux les plus fréquents chez les patients avec une épilepsie avec une prévalence allant de 3 à 13% (Brandt et al., 2010). Cette prévalence est encore plus importante dans les épilepsies pharmacorésistantes (Brandt et al., 2010). Dans la population générale mondiale, la prévalence est estimée à 3,7% (Ruscio et al., 2017). Il y a peu d'études détaillant les répercussions du TAG sur les fonctions cognitives (Hallion et al., 2017). Il semble que les fonctions mnésiques verbales soient relativement bien préservées chez les patients présentant ce trouble anxieux (Airaksinen et al., 2005; Becker et al., 1999; Zalewski et al., 1994). Cependant, les observations sont contradictoires pour les fonctions mnésiques non verbales (Tempesta et al., 2013; Zalewski et al., 1994) et peu d'études ont évalué l'impact des TAG sur les fonctions cognitives non mnésiques de façon exhaustive. La plupart de ces études

présentent également des faiblesses méthodologiques en ne tenant pas compte de facteurs confondants qui peuvent avoir un effet sur la cognition, tels que la présence ou non d'une dépression associée. De plus, les BNP réalisés dans ces travaux sont bien souvent succincts. Une étude a intégré un BNP plus complet et la population ciblée était des étudiants âgés en moyenne de 20 ans (Leonard & Abramovitch, 2019). L'échantillon final comptait 20 étudiants présentant un TAG et 23 sujets contrôles. Cette étude ne met en évidence aucune différence de performances entre les sujets avec un TAG et les sujets contrôles. Il est évoqué par certains auteurs tels que Eysenck et al. (2007), que l'influence de l'anxiété sur les performances cognitives peut être annihilée si le sujet utilise des stratégies de compensation. Les stratégies de compensation correspondent ici au fait de mobiliser volontairement son attention sur la tâche à réaliser. Une étude de Tempesta et al. (2013) a montré que les patients jeunes âgés entre 20 et 35 ans avec un TAG avaient de moins bonnes performances que des sujets contrôles en mémoire non verbale, ainsi que pour des tests de fonctions exécutives. Cependant, nous pouvons noter que dans cette étude, l'épreuve de mémoire non verbale utilisée, le test de la figure de Rey, fait appel à un apprentissage incident. L'apprentissage de l'information est donc très dépendant de l'attention du sujet, or nous avons vu précédemment que la mobilisation volontaire de l'attention conduisait à supprimer l'effet de l'anxiété sur la cognition. Les performances cognitives diminuées dans les TAG ont également été mises en lien par certains auteurs avec la présence de ruminations mentales (Price & Mohlman, 2007) et une attribution des ressources attentionnelles plus importante pour les tâches plus difficiles (Davis & Nolen-Hoeksema, 2000; Sumner et al., 2011).

2.2. Anxiété dans les épilepsies

Les troubles anxieux sont fréquents dans les épilepsies, avec une prévalence estimée entre 20% et 27% (Jansen et al., 2019; Lu et al., 2021; Scott et al., 2017). Les données de ces études ne différencient pas les types d'épilepsie. Or certaines épilepsies semblent être associées à un risque accru de troubles anxieux, telle que l'épilepsie pharmacorésistante où les patients ont 4 fois plus de risque de développer des comorbidités psychiatriques (Nogueira et al., 2017; Stevelink et al., 2019). D'autres travaux rapportent une prévalence de l'anxiété allant de 19 à 42,6 % chez les personnes ayant reçu un diagnostic récent d'épilepsie (Kanner et al., 2022; Lane et al., 2018; Lee et al., 2018; Velissaris et al., 2012; Xu et al., 2017; Zhong et al., 2022). Ainsi, la prévalence de l'anxiété dans les END est équivalente ou plus importante que chez les patients avec une épilepsie évoluant depuis plusieurs années. Cependant, cette prévalence est peut-être

sous-estimée car l'anxiété est beaucoup moins évaluée que la dépression qui elle l'est de façon plus fréquente. Une sous-estimation des troubles anxieux dans les études sur l'épilepsie pourrait provenir du fait que l'anxiété est bien souvent jugée comme étant une réaction normale à la maladie chronique (Kanner, 2011). Plusieurs raisons peuvent expliquer ce dernier point telles que les crises d'épilepsie sont considérées comme un événement stressant, ou encore la perte d'autonomie imposée par l'épilepsie (i.e. interdiction de conduire). De plus, l'interprétation des scores à l'auto-questionnaire GAD-7, qui évalue les symptômes anxieux, diffère entre les études. En effet, Lane et al. (2018) considèrent la présence d'un trouble lorsque le score à l'auto-questionnaire atteint 14, alors que la référence utilisée en France pour suspecter un trouble anxieux généralisé est de 7 (Micoulaud-Franchi et al., 2015). Dans le premier cas, le score de correspond plutôt à un seuil diagnostique alors que dans le deuxième cas, il s'agit plutôt d'un seuil de suspicion de troubles anxieux.

Comme dans la dépression, l'anxiété, peut survenir de façon chronologique en lien avec la survenue des crises (Figure 3): avant, c'est-à-dire dans les heures ou les jours qui précèdent la crise, pendant ou après, c'est-à-dire dans les heures ou les jours qui suivent une crise (Hingray et al., 2019). Des troubles anxieux spécifiques à la pathologie qu'est l'épilepsie peuvent être observés chez les patients (Figure 4 ; Tarrada & Hingray, 2022) :

- (1) L'anxiété ictale est présente dans 10 à 15% des cas chez les patients avec des crises focales (Brandt et al., 2010). Il peut y avoir un sentiment de peur ictale qui peut aller jusqu'à l'angoisse qui est directement relié à une décharge épileptique focale dans l'amygdale. Il peut également y avoir une anxiété subjective avec la crainte d'être en danger, le sentiment de mort imminente ou la peur du regard des autres.
- (2) La phobie de la crise correspond à une peur excessive de faire une crise. Le patient a alors tendance à utiliser l'évitement comportemental, des lieux où il a eu (ou pourrait avoir) une crise, ou sur un versant cognitif, c'est-à-dire, éviter de parler de ses crises et de son épilepsie.
- (3) Le trouble de stress post-traumatique épileptique peut survenir les semaines suivant une crise traumatique marquée par un risque de blessure grave ou fatale. L'évènement traumatique est alors la crise qui peut revenir au patient sous la forme de flash-backs, de cauchemars ou encore de reviviscences.
- (4) La phobie sociale épileptique correspond à la peur excessive des relations sociales du fait de l'épilepsie et/ou à la peur de faire une crise devant d'autres personnes.

- (5) Le trouble de panique épileptique correspond à une attaque de panique en lien avec la peur de faire une crise. Il peut être confondu avec des crises et amène alors à une majoration des traitements antiépileptiques.
- (6) L’anxiété anticipatoire des crises d’épilepsie est une appréhension transdiagnostique aux 4 derniers troubles susmentionnés et correspond à la crainte persistante de la survenue d’une autre crise associée à des conduites d’évitement excessives. Elle est retrouvée chez 6,2% des patients avec une EPR (Brandt et al., 2010).

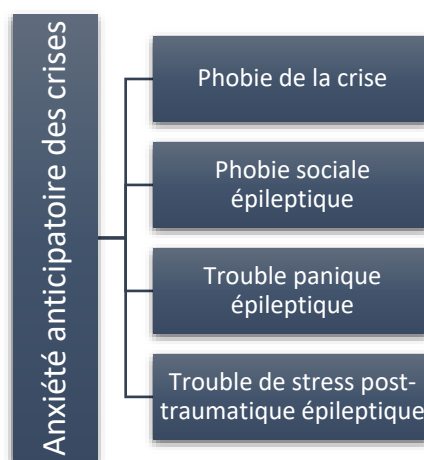


Figure 4 - Troubles anxieux spécifiques à l'épilepsie. Adapté de Tarrada et al., 2022.

La détection des troubles anxieux chez les patients avec une épilepsie est d’une importance capitale, car une anxiété induit chez les patients une diminution de la qualité de vie, peut avoir un impact sur la scolarité des plus jeunes patients, et induire indirectement un niveau d’étude bas et un risque accru d’être sans emploi (Kwon & Park, 2016; Mula, 2019a; Pham et al., 2017). Cependant, une détection de ces troubles n’est pas à ce jour systématique dans le bilan diagnostique des patients (Kanner, 2015). Les patients qui continuent régulièrement à faire des crises d’épilepsie sont plus à risque de développer une phobie sociale en lien avec la stigmatisation reliée à la pathologie (Tantik Pak et al., 2021). Ainsi, l’épilepsie est encore fortement associée à une stigmatisation des personnes qui en souffrent et peut amener à des discriminations (Moshé et al., 2015). Lors de la prise en charge des patients, il convient d’intégrer dans la pratique clinique de l’épilepsie, le vécu et les plaintes éventuelles des aidants. En effet, Zhu et al. (2022) ont pu montrer grâce à la passation de questionnaires proposés à des

patients avec une épilepsie et leurs aidants, que la présence d'une anxiété chez les aidants semble être associée à la présence de symptômes anxieux chez les patients (Zhu et al., 2022). Il est également retrouvé un surrisque de troubles du stress post-traumatique (TSPT) chez les parents d'enfants atteints d'épilepsie (Carmassi et al., 2020). Ces évaluations sont aujourd'hui fortement recommandées par (HAS, 2020, 2023) qui préconise de réaliser une évaluation des comorbidités psychiatriques dans les épilepsies, et cela dès le diagnostic, à chaque changement de traitement pharmacologique, ainsi qu'une fois par an lors du suivi des patients.

2.3. Lien entre anxiété, épilepsies et cognition

La majorité des études évaluant le lien entre anxiété et cognition dans l'épilepsie a été réalisée auprès de patients atteints d'EPR (pour revue Monteagudo-Gimeno et al., 2020). L'anxiété, lorsqu'elle est évaluée, est souvent regroupée avec la dépression sous l'entité de « troubles de l'humeur ». Ainsi, il est parfois difficile de faire la part des choses entre l'influence de la dépression ou de l'anxiété. Une des premières études à s'intéresser à ce lien fut celle de Tang et al. (2013), qui a été menée auprès de 186 patients, dont 102 cas d'épilepsie pharmacosensible, et 84 cas d'épilepsie pharmacorésistante. Les auteurs observent des corrélations négatives entre les scores d'anxiété et les scores cognitifs dans les domaines de la mémoire verbale, non verbale, en dénomination orale, ainsi qu'au niveau des fonctions exécutives (plus précisément pour des tests de mémoire de travail, d'inhibition et de fluence verbale) et du quotient intellectuel. Cependant, les corrélations retrouvées étaient très faibles (la plus importante est à 0,276) et les auteurs encourageaient à réaliser d'autres études pour confirmer ou non les résultats de ces analyses corrélationnelles (Tang et al., 2013).

Walsh et al. (2014) observent quant à eux chez des patients atteints d'EMJ pharmacorésistantes, une corrélation négative entre les scores à un test d'anxiété et ceux de subtests évaluant le quotient intellectuel (QI) et les fluences verbales. Plus le patient avait des scores d'anxiété élevés, plus les scores cognitifs étaient bas. Miller et al. (2016) montrent que l'anxiété diminue les performances cognitives en mémoire non verbale des patients âgés de plus de 55 ans avec une épilepsie. Cette étude avait l'avantage de comparer les performances de 38 sujets à 29 contrôles et ainsi de ne pas passer par les normes des tests utilisés. Cependant, l'échantillon était très hétérogène avec des durées de maladie allant de 1 à 60 ans. Comme nous l'avons vu précédemment, la prévalence de l'anxiété peut être plus importante chez les END comparativement à des patients avec une maladie évoluant depuis plusieurs années et les répercussions de l'anxiété sur les scores cognitifs pourrai alors être différentes.

Par contre, une autre étude réalisée chez 82 patients adultes avec une épilepsie âgés de 18 à 76 ans montre que l'anxiété n'a aucune influence sur les scores exécutifs obtenus par Epitrack (Samarasekera et al., 2015). Epitrack est un outil de screening cognitif constitué de 6 tâches différentes évaluant les capacités d'inhibition (tâche d'interférence), de flexibilité (alternance de chiffres et de lettres), d'anticipation visuomotrice (labyrinthe), d'initiation verbale (fluence verbale), de mémoire de travail (empan de chiffres envers) et de vitesse. Wang et al. (2020) n'observent également pas de profils cognitifs distincts entre les patients avec une épilepsie présentant ou non des troubles anxieux. A noter cependant que dans cette dernière étude citée, les auteurs ne présentaient pas en détails les caractéristiques médicales des patients et nous n'avons donc pas la durée de maladie ou encore le type d'épilepsie exacte. Une étude rétrospective plus récente de Monteagudo Gimeno et al. (2022) réalisée auprès de patients atteints d'EPR n'a également pas mis en évidence de lien entre la présence de troubles anxieux et une dégradation accrue des performances cognitives. Nous constatons ainsi qu'à ce jour, les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à l'influence ou non de l'anxiété sur les performances cognitives dans les épilepsies.

En résumé, de nombreuses études ont précisé le tableau clinique des patients avec une épilepsie dans les différentes formes de la maladie, aussi bien dans la sphère cognitive que dans le domaine psychiatrique, en identifiant chez certains patients des comorbidités psychiatriques telles que la dépression ou l'anxiété. Cependant, peu d'auteurs ont étudié le poids des troubles psychiatriques concomitants à l'épilepsie sur les troubles cognitifs. Ce constat souligne d'une part la nécessité d'explorer les corrélations potentielles entre la sévérité des troubles cognitifs et celle des symptômes psychiatriques, et, d'autre part le besoin d'études prospectives avec des méthodes standardisées pour évaluer avec précision ce sous-groupe de patients. Il faut également tenir compte du fait que les troubles dépressifs et anxieux sont très hétérogènes et qu'il faudrait étudier ces différents troubles séparément. Une attention particulière devrait être accordée à la détermination d'un suivi précis avec une évaluation protocolisée de la cognition et des symptômes psychiatriques dans la pratique clinique quotidienne.

3. Résumé du chapitre 2

Dépression

Les troubles cognitifs peuvent être présents dès le premier épisode de dépression, dans 25 à 70% des cas lors d'un épisode dépressif majeur. Ces troubles peuvent persister après rémission de la dépression. L'inhibition et l'attention sont les domaines les plus impactés. La prévalence de la dépression chez les patients atteints d'épilepsie varie 19 à 60%, et de 11 à 45% dans les cas d'épilepsie nouvellement diagnostiquée (END). Il existe des symptômes spécifiques à l'épilepsie tels que les symptômes ictaux, péri-ictaux, interictale et iatrogène des traitements antiépileptiques. Il existe un lien fort entre dépression et épilepsie, car les patients atteints d'une dépression sont plus susceptibles de développer une épilepsie, et inversement. Parfois, l'apparition d'une dépression peut précéder de plusieurs années le diagnostic d'épilepsie, et les patients avec une END présentent un risque accru de développer une dépression les années suivantes le diagnostic. Des questionnements persistent concernant des mécanismes neurobiologiques communs aux deux pathologies.

Dans les épilepsies, ce sont principalement la mémoire et les fonctions exécutives qui sont les fonctions cognitives les plus altérées par la dépression. Les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal gauche semblent être les plus touchés par cet effet. La présence d'une dépression a un impact sur la manifestation de plaintes cognitives et sur la qualité de vie des patients.

Anxiété

L'anxiété concerne environ 7% de la population générale et 20 à 27% des patients atteints d'épilepsie. Sa prévalence chez les patients avec une END varie de 19 à 43%. Le trouble anxieux généralisé (TAG) est le trouble anxieux le plus fréquemment observé chez les patients avec une épilepsie. Dans la population générale, l'anxiété a un impact sur la mémoire. Il existe peu d'étude sur l'impact d'un TAG sur la cognition et il n'y a pas de consensus sur les résultats obtenus. Il est possible que l'effet de l'anxiété puisse être compensé par une mobilisation volontaire de l'attention du sujet lors de la réalisation des tâches cognitives. Aucun consensus n'a été atteint quant à l'effet de l'anxiété sur les scores cognitifs dans le contexte des épilepsies.

L'évaluation de l'anxiété est moins fréquente dans la pratique clinique que celle de la dépression, car l'anxiété est souvent considérée comme une réaction liée à la présence d'une maladie chronique. Il existe des formes spécifiques d'anxiété associées à l'épilepsie, telles que l'anxiété ictale, la phobie de la crise, le syndrome post-traumatique épileptique, la phobie sociale épileptique, le trouble de panique épileptique et l'anxiété anticipatoire des crises.

Chapitre 3 - Réserve cognitive et cognition

1. Définition

La réserve cognitive (RC) est un terme qui est apparu au début des années 2000 (Stern, 2009). La RC correspond à la plasticité cérébrale des sujets adultes qui permettrait de limiter les effets de l'âge ou des pathologies sur le fonctionnement cognitif. Selon la théorie de la RC, le système nerveux central aurait la capacité de maintenir un bon niveau de performances plus longtemps si l'individu présente des caractéristiques telles qu'un niveau scolaire élevé, un mode de vie sain ou encore une profession intellectuelle de haut niveau, entre autres.

La théorie de la RC a été proposée à la suite des observations répétitives d'expression clinique différente de celles attendues dans une pathologie neurologique donnée. Ainsi, chez certaines personnes âgées, il n'existe pas de signes cliniques telles que des troubles cognitifs alors qu'elles présentent une pathologie neurologique. Pour exemple, Katzman et collaborateurs (1989) ont analysé le cas de 10 personnes âgées de plus de 80 ans, qui ne présentaient aucun signe de déclin cognitif, alors qu'à leur autopsie, les analyses des tissus cérébraux révélaient que ces patients étaient atteints avant leur décès d'une maladie de type Alzheimer (MA) avancée. De façon similaire, Ince (2001) montre que sur 209 cerveaux autopsiés, 19% remplissaient les critères diagnostiques neuropathologiques de la MA, alors que les patients de ces autopsies ne montraient aucun signe clinique de cette pathologie avant leur mort. La RC pourrait expliquer pourquoi pour certains patients il n'est pas retrouvé de troubles cognitifs alors qu'une pathologie peut être diagnostiquée ou alors que certaines personnes ne soient diagnostiquées que très tardivement car il n'y a pas de signes observables pendant une longue période.

Stern (2002) suggère l'existence de 2 types de réserve pouvant contrer les effets du vieillissement sur la cognition : la réserve passive et la réserve active :

- (1) La réserve passive est également nommée « réserve cérébrale ». Les sujets bénéficiant de cette RC auraient des structures cérébrales plus adaptées pour affronter les effets du vieillissement (e.g., plus de neurones, synapses) que les sujets ne bénéficiant pas d'une telle réserve. Des études ont montré que le volume cérébral prémorbide (mesuré par le volume intracrânien et la circonférence de tête) est associé au profil cognitif. Farias et al. (2012) ont notamment montré que chez les personnes âgées, plus le volume cérébral est important, meilleures sont les performances cognitives du sujet (Farias et al., 2012). Stern propose un seuil critique identique et présent chez tous les individus à partir

duquel les signes cliniques apparaissent (Stern, 2002, 2009), c'est-à-dire qu'à partir d'un certain niveau d'avancé au niveau cérébral de la maladie, que la réserve soit haute ou faible, il y aura des signes cliniques observables.

(2) La réserve active est celle qui correspond à la RC. Les sujets en bénéficiant solliciteraient des réseaux cérébraux différents pour les fonctions cognitives que ceux ne disposant pas d'une RC. Ainsi, les réseaux cérébraux perturbés par l'avancé d'une maladie conduisent à un retentissement moins important car d'autres réseaux cérébraux prennent le relais. Nous pouvons prendre pour exemple le manque du mot qui est plus facile à compenser chez les personnes avec une bonne réserve cognitive car ils arrivent à trouver plus facilement des synonymes. La RC résulterait de deux types de compensation (Stern, 2009) :

- la réserve neuronale qui correspond aux différences interindividuelles dans les processus cognitifs qui sont présents dans le fonctionnement cérébral normal. Ainsi, les personnes qui ont un réseau neuronal performant ont plus de capacité à utiliser les capacités résiduelles de ce réseau, même s'il est impacté par une pathologie cérébrale.
- la compensation neuronale qui correspond à la modification des processus cognitifs qui ont pour objectif de diminuer l'impact de la pathologie cérébrale. Ces modifications correspondent au fait que les personnes avec une bonne réserve utilisent un réseau cérébral qui n'est normalement pas impliqué pour une fonction donnée. Cela permet de compenser une activation d'un réseau cérébral moins efficace du fait d'une pathologie normalement sollicitée pour cette fonction.

Les modèles passif et actif sont complémentaires et sont à prendre en combinaison (Stern et al., 2019). La Figure 5 présentent l'ensemble des facteurs qui peuvent accroître ou diminuer la réserve cognitive et cérébrale ainsi que les manifestations observables qui en dépendent (Hachinski & Avan, 2022; Rosenich et al., 2020).

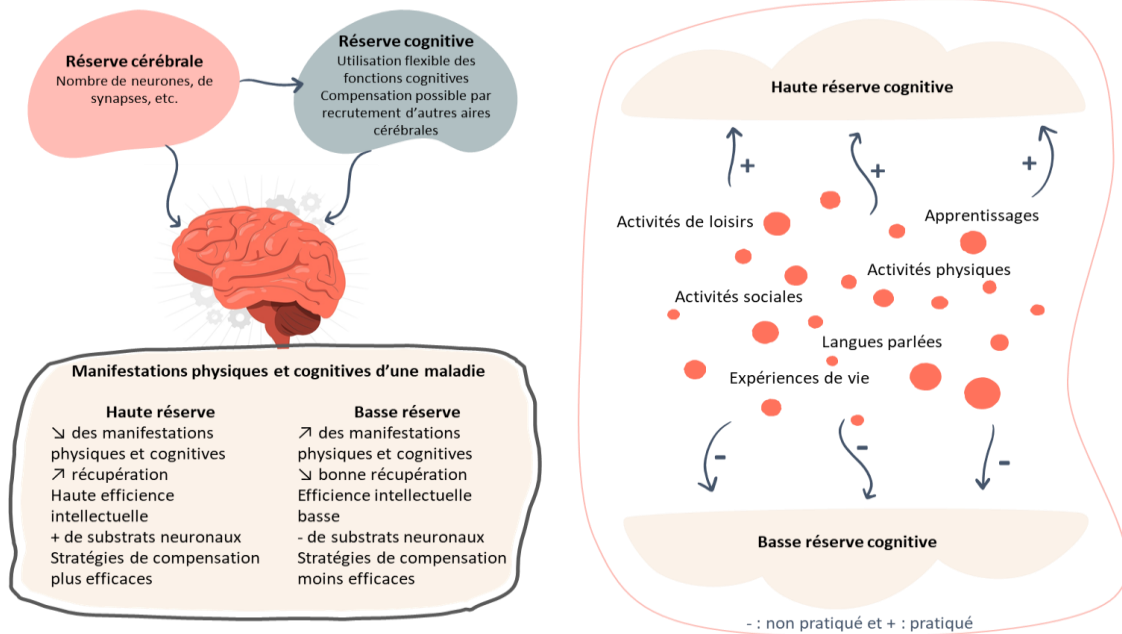


Figure 5 – Facteurs pouvant diminuer ou augmenter les réserves cérébrales et cognitives. Figure adaptée de Hachinski et al., 2022 et Rosenich et al., 2020.

2. Outils d'évaluation

La RC ne peut être estimée qu'à partir de l'évaluation chez le sujet des facteurs pouvant accroître ou diminuer cette réserve tels que le niveau scolaire (Anstey & Christensen, 2000), ou encore les loisirs et la participation à différentes activités au quotidien (Andel et al., 2007). Les facteurs les plus souvent pris en compte dans l'évaluation de la RC sont présentés dans le Tableau 5. Reste en débat aujourd'hui, la pondération de chacun de ces facteurs. Par exemple, Grotz et al. (2017) se questionne sur le facteur le plus pertinent pour estimer la RC entre le niveau d'éducation, le nombre d'années d'étude ou encore le grade du diplôme le plus élevé obtenu par un individu. (Grotz et al., 2017).

Tableau 5 - Facteurs le plus fréquemment pris en compte pour l'évaluation de la réserve cognitive. Inspiré de Rosenich et al., 2020.

Activités / Environnement Mode de vie	Quotient intellectuel
Nombres d'année d'étude Type d'emploi occupé/réalisé Activités cognitives Activités de loisirs Activités sociales Activités physiques Langues parlées Niveau d'étude des parents Statut socio-économique	Indice de compréhension verbale Subtest Vocabulaire Intelligence pré-morbide

2.1. Évaluation globale de la réserve cognitive

Pour une évaluation globale de la réserve cognitive d'un sujet, nous avons répertorié dans la littérature scientifique portant sur ce sujet 4 outils développés à ce jour :

- (1) Le « *Cognitive Reserve Index questionnaire* » (CRIq) qui permet d'évaluer trois indices, sur l'éducation, le travail et les loisirs (Nucci et al., 2012). L'évaluation ne porte que sur la période de vie adulte, c'est-à-dire que le sujet n'est interrogé que sur les éléments de sa vie à partir de ses 18 ans. Un index de réserve total est calculé à partir des 3 indices. Ce questionnaire présente l'avantage de pouvoir être réalisé à tout âge de la vie adulte, alors que la plupart des autres questionnaires ciblent les personnes âgées de plus de 60 ans.
- (2) L'Index de Réserve Cognitive (IRC) inspiré du questionnaire CRIq de Nucci et al. (2012). Il donne 2 mesures, un index standard reprenant uniquement le nombre d'année d'étude qui est la mesure la plus fréquente de la RC, et un index détaillé qui prend en considération un indice scolaire, d'éducation et de loisirs de façon plus précise (Grotz et al., 2017). Cependant, les 3 indices sont utilisés ensemble et non pas de façon individuelle ne permettant pas de savoir la part de chacun d'eux sur la RC. Il a été montré par Grotz et al., que l'index détaillé explique plus la RC que l'index standard.

- (3) Le « *Cognitive Reserve Scale* » (CRS) est une échelle sur 3 périodes de vie (León et al., 2014). Cette échelle a pour désavantage d'être relativement longue à passer (environ 30 minutes) car il faut demander à la personne de développer chaque type d'activités sur chaque période de vie. Cela nécessite également de bonnes capacités en mémoire. Le tout amène à un indice général en sommant ceux obtenus pour chaque période de vie.
- (4) Le « *Cognitive Reserve Questionnaire* » (CRQ, Rami et al., 2011) qui est basé sur des questions à répondre sous forme d'échelle de Lickert sur plusieurs périodes de vie (25 items en tout). La passation se voulait rapide pour qu'il puisse être utilisé dans les études portant sur les pathologies neurodégénératives (Rami et al., 2011).

Ces différents questionnaires présentent l'avantage de tenir compte de nombreux facteurs pour le calcul d'un indice de RC. Plus de détails sur chacun de ces outils sont mentionnés en Annexes 1.

2.2. Évaluation des activités de loisirs

Pour l'évaluation des activités de loisirs, 4 outils ont été développés :

- (1) Le « *Florida Cognitive Activities Scale* » (FCAS) (Schinka et al., 2005) a été créé pour la population âgée et est composée de 25 items. Les réponses sont données sur une échelle de Lickert en 6 points. Il ne peut donc être utilisé que chez les personnes de plus de 60 ans.
- (2) Le « *Cognitive Activity Scale* » (CAS) (R. S. Wilson et al., 2003) a été créé pour prendre en considération tous les âges de la vie. Le score obtenu à la CAS est un indicateur de la réserve cognitive qui peut être dissocié du statut socioéconomique selon ses auteurs. Les auteurs ont essayé de prendre en compte les activités les plus communes qui ne demandent pas trop d'efforts physiques ou sociaux pour correspondre au plus grand nombre.
- (3) Le « *Lifetime of Experiences Questionnaire* » (LEQ) (Valenzuela & Sachdev, 2007) a été développé pour prendre en considération les aspects épidémiologiques et comportementaux de la réserve cognitive. Il est composé de 42 questions réparties sur 3 périodes de vie. La durée de passation est d'environ 30 minutes. Il ne peut être utilisé que chez les personnes de plus de 60 ans.
- (4) L'« *Echelle d'habilités cognitives prémorbide chez les personnes avec un faible niveau d'éducation* » (PCAS) (Apolinario et al., 2013). C'est le premier outil pour

les populations à faible niveau scolaire. Les items se sont donc concentrés sur les activités qui n'ont pas un coût financier important. Le questionnaire a été développé de telle façon qu'il peut être rempli par une personne proche qui doit connaître la personne depuis au moins 10 ans et peut donc être utilisé de façon post-mortem.

Des informations complémentaires concernant ces outils d'évaluation sont présentées en Annexe 2.

3. Lien entre réserve cognitive et cognition

La RC est une théorie supposant une plasticité cérébrale chez le sujet âgé qui assurerait un effet protecteur contre le déclin cognitif lié à une maladie neurodégénérative telle que la MA (Alvares Pereira et al., 2022). En effet, une fois que la maladie a des signes observables, le déclin cognitif et fonctionnel est plus rapide chez les personnes avec une haute RC que chez les personnes qui ont une RC plus basse (R. S. Wilson et al., 2003). Ainsi, une haute RC permet aux personnes de mieux compenser leur pathologie et de retarder les manifestations cliniques de cette maladie. Une fois que le point seuil est atteint, soit celui où une compensation n'est plus possible et où il y a des signes observables de la maladie, la régression est plus rapide chez ces patients. L'étude européenne SHARE (Survey on Health, Ageing, and Retirement in Europe, Adam et al., 2013) menée dans plus de 10 pays, et l'étude américaine HRS (Health and Retirement Study, Bonsang et al., 2012) montrent que les pays où les seniors cessent toute activité professionnelle tardivement, sont les pays où les seniors ont un niveau cognitif qui se maintient à un haut niveau plus longtemps. Leurs performances en mémoire diminuent moins rapidement dans ces pays que dans ceux où la retraite arrive plus précocement. L'étude HRS montre notamment qu'une baisse des performances cognitives en mémoire est observée seulement un an après le début de la cessation d'activité. Les études révèlent également que la pratique d'une activité physique chez les seniors présente un bénéfice sur le fonctionnement cognitif (Wirth et al., 2014), et un effet protecteur sur le déclin cognitif chez les personnes âgées (Voss et al., 2013).

Au départ la RC était uniquement étudiée dans le cadre du vieillissement et de la MA, puis le concept de RC s'est développé dans d'autres pathologies comme la sclérose en plaques, les patients avec un mild cognitive impairment (MCI) ou la schizophrénie.

3.1. La réserve cognitive et la maladie de type Alzheimer

Plusieurs études montrent que dans la MA, les personnes présentant en début de maladie une RC élevée, ont une espérance de vie plus faible et une progression plus rapide de la maladie que les patients avec une faible RC (C. B. Hall et al., 2007). Les études de neuroimagerie montrent que les patients avec une haute RC en début de pathologie ont des lésions cérébrales plus étendues pour un profil clinique similaire en termes de signes observables de la maladie que les personnes avec une faible RC (Vemuri et al., 2011). Une étude a testé l'hypothèse qu'à n'importe quel niveau de sévérité clinique de la MA (quantifié par les signes observables de la maladie), une personne avec une haute RC devrait avoir une MA plus avancée au niveau cérébral. Scarmeas et al. (Scarmeas et al., 2009) évoquent toutefois le fait qu'un faible niveau d'activité peut représenter une manifestation du début d'une démence. Ainsi, il faut être attentif lors de l'évaluation de la RC que le faible niveau de pratique de loisirs soit en lien avec une habitude de vie et non à un changement en lien avec la perte de capacités cognitives du patient. Olazarán et al. (2004) montrent que les patients atteints d'une MA avec un niveau d'éducation plus faible bénéficiaient de façon plus importante de la RC car cela leur permet de développer plus de réseaux cérébraux (Olazarán et al., 2004). Les auteurs expliquent cela par le paradigme de la RC qui est de dire que pour une manifestation clinique identique, les patients avec une MA et un haut niveau d'éducation peuvent avoir une maladie plus avancée au niveau cérébral que les patients avec un plus bas niveau scolaire. Ainsi, les patients avec une haute RC seraient plafonnés dans leur capacité d'apprentissage.

3.2. La réserve cognitive et la sclérose en plaques (SEP)

Une haute RC est un facteur protecteur des dysfonctionnements cognitifs dans la SEP (Sumowski et al., 2010). Sumowski et al. (2010) indiquent que chez les personnes avec une haute RC, l'effet délétère d'une atrophie cérébrale serait atténué. Les dernières études montrent qu'une haute RC limite en partie le déclin cognitif, et plus particulièrement de la mémoire, pendant l'évolution de la maladie (pour revue Sumowski, 2015). Cependant, Nunnari et al. (2016) n'ont pas obtenu les mêmes résultats et montrent que la RC mesurée par le questionnaire CRIq est un facteur protecteur dans les dysfonctionnements cognitifs en lien avec la SEP. De plus, d'autres études montrent que l'effet protecteur de la RC diminue avec l'avancée de la maladie (Amato et al., 2013; Rocca et al., 2019). Des méta-analyses plus récentes suggèrent que la réserve cognitive a bien un effet protecteur en limitant l'impact des lésions cérébrales

sur la cognition, plus spécifiquement pour l'accès au lexique sémantique et la flexibilité mentale (Santangelo et al., 2019).

3.3. La réserve cognitive et les épilepsies

Toutes les études sur la RC dans l'épilepsie ont estimé cette RC uniquement par le niveau d'étude (Helmstaedter & Witt, 2012; Jokeit & Ebner, 1999; Oyegbile et al., 2004; Pai & Tsai, 2005; Witt & Helmstaedter, 2012). Nous pouvons citer également l'étude de Reyes et al. (2018) qui a montré un effet protecteur du bilinguisme sur la cognition dans l'épilepsie (Reyes et al., 2018). Plus récemment, des études s'attachent à étudier le lien entre épilepsie, activité physique et cognition (Hansen & Allendorfer, 2022). Il y a peu de risque de la pratique sportive sur la fréquence des crises. En effet, la pratique sportive ne vient pas augmenter la fréquence des crises avec une épilepsie de tout type, au contraire, elle peut la diminuer (Häfele et al., 2021; Johnson et al., 2020). Ce constat a également été fait chez les patients plus spécifiquement chez les patients avec une EPR (Åkerlund et al., 2021). Une méta-analyse récente montre que l'activité sportive chez les patients avec une épilepsie permet une amélioration des performances cognitives, excepté en mémoire de travail (Duñabeitia et al., 2022). Une revue de la littérature récente de Alexander & Allendorfer (2023) confirme également l'effet bénéfique de la pratique sportive sur la cognition chez les patients avec une épilepsie (Alexander & Allendorfer, 2023). Les données disponibles sont limitées par l'hétérogénéité des populations (regroupement de tous les types d'épilepsie), la petite taille des échantillons et le manque d'études publiées dans ce domaine de recherche. Il est nécessaire de réaliser des études plus solides sur des échantillons plus importants afin de constater s'il existe des influences spécifiques de chaque domaine de la RC (loisirs, travail, éducation) sur la cognition.

3.4. Réserve cognitive et remédiation cognitive

Mondini et al. (2016) ont montré que seule la RC peut prédire un changement significatif des performances cognitives chez des patients avec une démence après une remédiation cognitive (Mondini et al., 2016). Les changements se manifestent sous la forme d'une amélioration chez les sujets avec un faible niveau de RC pour un même niveau de signes observables de la maladie. Les résultats de l'étude de Mondini et al. (2016) révèlent que le niveau d'amélioration des performances cognitives après remédiation cognitive est inversement proportionnel au score total de RC mesurée chez le patient avant les séances de remédiation.

Cependant, dans cette étude 80% de l'échantillon a réalisé 6 ans d'études scolaires, ce qui correspond à un très faible niveau d'étude (sans diplôme). La remédiation cognitive se basant sur l'apport de stratégies internes (e.g moyens mnémotechniques, imagerie mentale) et externes (e.g utilisation de carnet mémoire, prise de notes) nous pouvons supposer que les patients avec un faible niveau d'étude sont moins enclins à utiliser ce type de stratégie.

4. Limites de l'étude de la réserve cognitive

L'évaluation de la RC peut perdre de sa représentativité par le fait qu'il peut y avoir un décalage entre ce que la personne veut faire et ce qu'elle peut faire. En effet, une personne peut ne pas faire certaines activités du fait de son niveau d'accès aux activités aussi bien sur le plan physique (comme les activités sportives) que social (comme la participation à des associations, clubs de loisirs). Une autre limitation des études évaluant les RC de patients est que les outils utilisés pour évaluer ces réserves diffèrent et rendent la comparaison des résultats difficile entre les différents travaux (Opdebeeck et al., 2016). Pour exemple, la méta-analyse d'Opdebeeck et al. (2016) souligne que la plupart des études évaluent la RC des patients à partir du niveau d'éducation, et ignorent majoritairement les autres facteurs pouvant influencer sur la réserve. Les auteurs relèvent que seules 6 études sur les 135 ayant fait l'objet de la méta-analyse, ont inclus plus d'un facteur pour évaluer la RC des patients. Certaines études n'ont pris en compte que les loisirs par l'intermédiaire de questionnaires ou encore seulement le niveau d'études.

Les questionnaires évaluant les RC présentent également des caractéristiques hétérogènes pouvant induire des différences dans l'estimation de la RC d'un patient. Par exemple, seules les années après 18 ans sont prises en compte dans le CRIq alors que dans d'autres études, seuls les 6 derniers mois sont pris en considération (souvent dans les études en lien avec des pathologies neurodégénératives). Le CRIq peut donc être utilisé à tous les âges adultes contrairement à d'autres outils, tel que les questionnaires LEQ et le FCAS. Opdebeeck et al. (2016) pointent le fait qu'il est difficile de mesurer la RC chez les sujets jeunes car cette RC est encore en pleine élaboration alors que chez les personnes de plus de 60 ans, la RC est plus riche de toutes les expériences de la vie (Opdebeeck et al., 2016). Grotz et collaborateurs (Grotz et al., 2017) retrouvent que c'est le dernier loisir effectué au moment où la RC est évaluée qui a le plus d'influence sur cette dernière. Ce résultat est en contradiction avec ceux de Richards & Sacker (2003) qui ont montré que la RC se développe tout au long de la vie de l'individu (Richards & Sacker, 2003).

5. Intérêts d'étudier la réserve cognitive

La RC est importante pour comprendre le fonctionnement cognitif d'un patient car elle peut notamment venir moduler les résultats d'une remédiation cognitive. En effet, les stratégies données et les bénéfices obtenus des programmes de remédiation cognitive semblent influencés par le niveau de la RC (Contador et al., 2016). Le niveau de RC pourrait également expliquer la variabilité des conséquences de certains troubles neurologiques comme la SEP (Sumowski, 2015) ou encore dans les lésions acquises (Levi et al., 2013). Evaluer le niveau de RC pourrait permettre d'améliorer le pronostic d'évolution dans certaines pathologies en retardant les manifestations cliniques observables de la pathologie et donc leurs répercussions sur le quotidien. L'évaluation de la RC est un enjeu clinique important car elle peut permettre d'affiner les normes existantes, d'éviter la sous-estimation des troubles chez les personnes avec une haute RC, d'éviter des faux positifs chez les personnes avec une faible RC, et de prédire l'évolution dans un contexte de maladie neurodégénérative (Grotz et al., 2017).

Bien que la RC soit encore en élaboration chez les sujets jeunes (Opdebeeck et al., 2016), son estimation chez les jeunes patients avec une épilepsie pourrait être envisagée en prenant en compte les activités extra-scolaires ainsi que les professions des parents pour moduler l'interprétation des résultats obtenus au BNP. Cela est d'autant plus à prendre en compte dans les épilepsies, car nous avons vu que les activités sportives peuvent être bénéfiques pour la cognition dans cette population.

6. Résumé du chapitre 3

La notion de réserve cognitive (RC) introduite par Stern (2009), fait référence à la capacité de plasticité cérébrale chez les individus adultes, leur permettant de limiter les effets du vieillissement ou d'une pathologie sur le fonctionnement cognitif. Ainsi, une personne dotée d'une RC élevée peut compenser plus longtemps les conséquences d'une maladie et ne pas présenter de signes observables pendant une période plus étendue.

On distingue deux types de RC :

- La réserve passive, également appelée réserve cérébrale, englobe les aspects liés au volume des structures cérébrales (comme le cortex) ou encore au nombre de neurones et de synapses.
- La réserve active, ou réserve cognitive, comprend à la fois la réserve neuronale, c'est-à-dire la capacité à utiliser les capacités résiduelles d'un réseau neuronal affecté par une pathologie, et la compensation neuronale, qui se réfère à la capacité à mobiliser un autre réseau cérébral que celui habituellement utilisé pour une fonction donnée.

Divers outils ont été développés pour évaluer la RC, souvent sous la forme de questionnaires. Ces outils portent généralement sur des domaines tels que la scolarité, le travail et les loisirs. L'évaluation de la RC chez les sujets jeunes est plus complexe en raison de son développement continu.

La RC semble avoir un effet protecteur sur la cognition dans des pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (MA) et la sclérose en plaques (SEP). En ce qui concerne les épilepsies, les études sont encore limitées et se sont principalement concentrées sur le niveau d'éducation. Cependant, des études récentes mettent en évidence l'effet bénéfique de la pratique sportive sur la cognition chez les patients atteints d'épilepsie.

Chapitre 4 – Remédiation cognitive

Nous avons précisé dans les chapitres précédents que les troubles cognitifs chez les patients avec une épilepsie étaient fréquemment constatés, et que leur présence avait des répercussions négatives sur la qualité de vie du patient (Chapitre 2 - section 2). A ce jour, il n'existe pas de traitements médicamenteux qui permettent d'améliorer les capacités cognitives des patients et les différents travaux sur ces traitements pharmacologiques révèlent qu'au contraire, ils ont dans leur grand majorité un impact délétère sur la cognition (Chapitre 2 - section 2.2). Il existe cependant des outils qui peuvent aider les patients avec une épilepsie à mieux comprendre leur fonctionnement cognitif et surtout à compenser leurs difficultés. Ces outils sont ceux proposés par la remédiation cognitive, dont les résultats peuvent être très efficaces dans le cas des épilepsies.

Cette partie a fait l'objet d'un chapitre de livre (Brissart & Forthoffer, 2018) :

Brissart, H., & **Forthoffer, N.** (2018). La remédiation cognitive chez les patients présentant une épilepsie. *Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte : Approche clinique et pratique*, 183.

1. Généralités

Les premières techniques de remédiation cognitive sont apparues dans les années 1940 (Butfield & Zangwill, 1946). La remédiation cognitive était à l'origine proposée dans les troubles acquis après une lésion cérébrale afin de faciliter la récupération du langage. L'objectif de la remédiation cognitive est de permettre aux patients de limiter, voire supprimer, la gêne occasionnée par leurs troubles cognitifs au quotidien (Baxendale, 2020). Actuellement, le modèle expliquant les améliorations cognitives induites par la remédiation cognitive est celui de la neuroplasticité, également nommée « plasticité cérébrale » (S. C. Cramer et al., 2011). Selon ce modèle, le cerveau est capable de se réorganiser structurellement et fonctionnellement suite à des lésions acquises et d'utiliser des aires cérébrales intactes pour prendre le relais des aires cérébrales lésées. Cette réorganisation nécessite une régénération de synapses qui permettent le développement de mécanismes de compensation fonctionnelle par le recrutement d'aires neuronales qui étaient reliées à d'autres fonctions. En d'autres termes, le cerveau est capable de réorganiser ses connexions structurelles et fonctionnelles dans le but de maximiser sa capacité fonctionnelle et d'ajuster ses ressources pour faire face aux changements sur le plan cognitif. La remédiation cognitive peut être proposée à la plupart des patients, peu importe la pathologie, et peut cibler différentes fonctions cognitives : le langage, la mémoire, l'attention

et/ou les fonctions exécutives, la cognition sociale etc. Les cas où la remédiation cognitive est plus difficile à mettre en place dès lors qu'une démence est présente, qu'il y a une déficience intellectuelle sévère, que le patient n'a pas accepté les changements apparus dans ses performances cognitives ou encore qu'il ne soit pas motivé à effectuer une telle démarche.

Les prises en charge proposées en remédiation cognitive sont variées, et dépendent de la sévérité des troubles cognitifs et des souhaits des patients. Chaque prise en charge est idéalement individualisée. Les stratégies apportées aux patients peuvent être internes ou externes (Seron & Van der Linden, 2000). Les stratégies internes font appel aux capacités cognitives des patients et peuvent prendre 2 formes :

- (1) Le rétablissement de la fonction : la fonction cognitive altérée par la lésion cérébrale retrouve le niveau de fonctionnement cognitif antérieur. C'est ce qui s'approche d'un entraînement intensif sur une fonction ciblée comme ça peut être le cas dans les troubles de l'attention. En effet, il est alors possible de proposer des exercices ciblant spécifiquement cette fonction pour retrouver des performances identiques à celles du niveau antérieur. Cette forme de prise en charge va plutôt être proposée pour les patients avec des troubles légers à modérés et sur une durée limitée.
- (2) La réorganisation fonctionnelle et l'exploitation des fonctions cognitives intactes : la remédiation consiste à proposer aux patients de nouvelles stratégies pour obtenir des résultats similaires à ceux obtenus avant que la fonction cognitive ne soit altérée. Cette technique correspond à aider le patient à apprendre à utiliser des stratégies de facilitation résiduelle encore intactes. Si le patient avait pour point fort sa mémoire non verbale, il s'agit d'appuyer encore plus cet aspect pour compenser un trouble apparu avec le temps. Par exemple, expliquer au patient qu'il est possible de compenser un trouble de l'encodage en mémoire verbale par l'utilisation d'un support visuel ou par l'imagerie mentale.

Les stratégies externes font quant à elles appel à des éléments extérieurs permettant de compenser des difficultés cognitives telles que l'utilisation d'un agenda, d'un carnet mémoire ou encore de rappels. L'utilisation et l'automatisation de telles stratégies va permettre aux patients de réorganiser leurs environnements et de limiter la gêne occasionnée au quotidien par leurs troubles cognitifs. L'ensemble des aides qui peuvent être apportées par le thérapeute sont mentionnées dans la Figure 6 (Baxendale, 2020). Il est rare qu'une seule de ses méthodes soit utilisée lors d'une prise en charge d'un patient en remédiation cognitive. Le plus souvent, les

stratégies utilisées choisies par le thérapeute sont multiples et adaptées au profil du patient et à ses demandes.

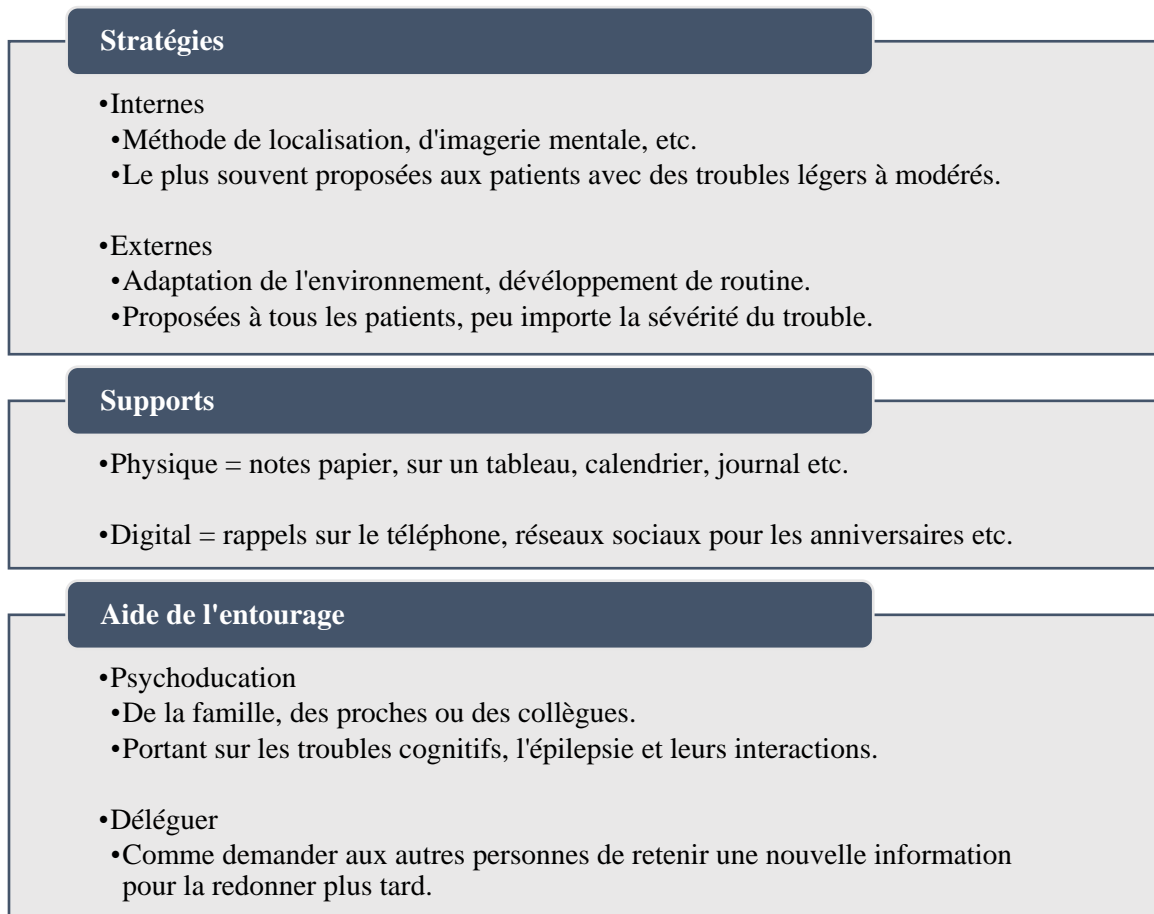


Figure 6 - Résumé des aides proposées lors d'une remédiation cognitive. Adapté de Baxendale, 2020.

2. Psychoéducation associée à la remédiation cognitive

Il est important de mentionner la psychoéducation car elle vient en complément et est régulièrement associée à la remédiation cognitive. La remédiation cognitive propose aux patients différentes stratégies internes et externes afin de limiter la gêne occasionnée au quotidien par leurs troubles cognitifs (Baxendale, 2020). Pour que le patient puisse choisir les stratégies qui lui conviennent le mieux, il est important qu'il ait une bonne métacognition, et donc une idée concrète de son fonctionnement cognitif. La métacognition est donc la connaissance personnelle d'un individu sur ses capacités et ses fonctionnements cognitifs. La psychoéducation est un bon moyen pour aider les patients à améliorer leur métacognition. Une meilleure compréhension de ses troubles peut également permettre au patient d'informer ses proches sur les conséquences de sa pathologie sur sa cognition. Il est également nécessaire de

sensibiliser les patients sur les facteurs non spécifiques à l'épilepsie qui peuvent venir moduler les performances cognitives, tels que la présence de symptômes anxiodépressifs, une mauvaise qualité de sommeil ou encore de la prise régulière de substances psychoactives (alcool, drogues). De plus, il a été montré qu'une restitution des résultats d'un BNP avec les explications associées avait des effets bénéfiques sur la qualité de vie ou encore l'adhésion aux traitements proposés lors de la prise en charge des patients (Gorske, 2008; Gruters et al., 2022).

3. Efficacité avérée de la remédiation dans le cas de lésions acquises et de maladies chroniques

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des remédiations cognitives chez les patients cérébrolésés, tels que dans le cas de traumatismes crâniens (TC, Cicerone et al., 2019; Rohling et al., 2009), d'accidents vasculaires cérébraux (AVC, Cicerone et al., 2019), de scléroses en plaques (SEP, Brissart et al., 2020), ou encore d'une maladie de type Alzheimer (MA, Clare et al., 2010; Graff et al., 2006). Par exemple, Coyette & Van der Kaa-Delvenne (1995) ont montré dans une étude de cas d'un patient TC une amélioration des performances en mémoire de travail, sans pour autant que les performances soient normalisées après 15 mois, de prise en charge (Coyette & Van der Kaa-Delvenne, 1995). Une étude de groupe sur une cohorte de patients TC (n=98) a montré une amélioration des performances des patients au niveau des fonctions exécutives après un programme ciblant ce domaine (Cantor et al., 2014). Dans le cas de 9 patients qui ont présentés un AVC, Stablum et al. (2000) ont mis en évidence qu'une remédiation cognitive ciblée sur la mémoire de travail induisait une amélioration des performances après une prise en charge de 5 séances au rythme d'une séance par semaine (Stablum et al., 2000). Cette amélioration se maintenait à 12 mois de la prise en charge. Une autre étude de cas, rapporte également une amélioration des composantes de la mémoire de travail, après un programme de remédiation centré spécifiquement sur ces éléments, à savoir la boucle phonologique, le calepin visuospatial ou l'administrateur central (Vallat et al., 2005). Dans cette population qui a présenté un AVC, une revue de la littérature souligne le bénéfice de la remédiation cognitive de la mémoire épisodique verbale bien que les résultats ne soient pas toujours significatifs (das Nair et al., 2016).

Plus d'une soixantaine travaux portant sur l'efficacité des remédiations cognitives ont été réalisés auprès de patients atteints de SEP. Les bénéfices de ces remédiations peuvent être constatés en mémoire de travail, en mémoire verbale, ou encore pour les processus attentionnels (Rosti-Otajärvi & Hämäläinen, 2014). En France, nous pouvons citer l'étude de Brissart et

collaborateurs (Brissart et al., 2020) qui a montré l'efficacité de la remédiation cognitive à travers l'utilisation du programme PROCOG-SEP avec une amélioration des performances cognitives des patients atteints d'une SEP en mémoire verbale et en mémoire de travail. Cette étude a l'avantage d'avoir une méthodologie robuste avec une randomisation des patients : patients dans un groupe placebo versus groupe de remédiation cognitive. Cela permet d'évaluer de façon spécifique l'influence du programme de remédiation cognitive sur les performances cognitives.

Les études portant sur les remédiations cognitives dans le cas des maladies neurodégénératives, et plus spécifiquement dans le cas de la MA, présentent des résultats contradictoires, l'efficacité de ces programmes sur les fonctionnement cognitif des patients étant plus rarement démontrée (Cafferata et al., 2021).

Quelles que soient les conditions neurologiques considérées, telles que les TC, les AVC ou encore la SEP, les auteurs des différentes études mentionnées précédemment évoquent souvent des difficultés à démontrer statistiquement l'efficacité des programmes de remédiation, alors que les observations cliniques semblent confirmer les effets bénéfiques de ces programmes chez les patients. Il est à noter que souvent ces études sont réalisées sur un faible effectif de patients, rendant la démonstration statistique plus périlleuse. Nous pouvons également noter que les méthodologies employées manquent parfois de rigueur, avec des randomisations rarement réalisées (tous les patients font alors le programme de remédiation), pas de bras contrôle (ne permet donc pas d'éliminer la présence d'un effet test/retest du BNP) ou encore des critères d'évaluation très variés. Dans les études ainsi menées, il est difficile de savoir si les bénéfices observés sont en lien avec le programme de remédiation, à l'effet test retest du BNP, ou à l'effet thérapeute. Ainsi, la généralisation de ces résultats est difficile.

Certaines études observant des améliorations suite à des programmes de remédiation cognitive ont également étudié l'impact de ces programmes sur les structures cérébrales, afin d'observer d'éventuelles modifications structurelles ou fonctionnelles du cerveau. En effet, il a été constaté qu'il était possible de voir une différence dans les structures anatomiques au niveau des hippocampes en comparant le fonctionnement cérébral des chauffeurs de taxi londoniens à des sujets sains ne l'étant pas (Maguire et al., 2000). Les chauffeurs de taxi avaient un volume plus important de leur hippocampe postérieur avec une densité de l'hippocampe droit plus importante. La densité était d'autant plus importante que le chauffeur avait des années d'expérience professionnelle. De telles modifications structurelles cérébrales ont également été observées dans le cas de jongleurs. Une étude a analysé les changements sur le plan anatomique

après plusieurs mois de pratique du jonglage (Draganski et al., 2004). La pratique du jonglage amenait des changements au niveau des régions temporales médianes, et de la scissure intrapariétale postérieure gauche. Ces changements disparaissaient après l'arrêt de la pratique du jonglage, indiquant que les modifications cérébrales structurelles étaient réversibles. Une étude réalisée auprès de patients présentant une SEP a mis en évidence un effet d'une remédiation cognitive ciblant la mémoire verbale sur des structures cérébrales (Dobryakova et al., 2014). Les résultats ont montré une activation plus importante du lobe temporal médian, du lobe pariétal inférieur et des régions préfrontales après remédiation cognitive de la mémoire verbale comparativement à avant la remédiation cognitive. L'ensemble des résultats de ces études montrent que la remédiation cognitive a des bénéfices sur le plan clinique mais a aussi un potentiel impact sur le versant anatomique, bien que les études soient encore peu nombreuses à ce sujet, avec une plasticité cérébrale qui s'opère après la remédiation.

4. Remédiation cognitive dans les épilepsies

Les troubles cognitifs dans les épilepsies sont fréquents et s'expriment dès le début de la maladie (Witt & Helmstaedter, 2012). Les patients avec une épilepsie ont pour la plupart une ELT, qui se caractérise par un profil cognitif particulier affectant plus spécifiquement les aspects mnésiques. Les troubles sont d'une sévérité moins importante que dans les pathologies neurodégénératives, et sont plus homogènes que pour les patients qui ont subi un AVC ou un TC. En effet, dans les ELT, les troubles en mémoire concernent plus particulièrement les capacités de stockage et de consolidation, alors que dans les AVC ou les TC, les troubles peuvent concerner toutes les dimensions de la mémoire (encodage, stockage, consolidation, récupération). Bien que présentant des troubles cognitifs, majoritairement des troubles mnésiques, les patients avec une épilepsie restent souvent insérés dans la vie active : cette caractéristique de ces patients au premier abord positive, rend la mise en place d'une remédiation cognitive plus complexe, car elle nécessite pour les professionnels de santé d'adapter le rythme de la prise en charge au rythme de vie du patient. La remédiation cognitive proposée doit donc être spécifique à ces patients.

Les études en remédiation cognitive dans le cadre des épilepsies sont peu nombreuses. La première étude date de 1972 (Patten, 1972). Il est mentionné dans cette étude l'utilisation de l'imagerie mentale pour compenser des troubles en mémoire verbale chez 4 patients. Cette même technique a été étudiée chez des patients après une lobectomie temporale antérieure montrant une amélioration possible des performances des patients (Jones, 1974). Des bénéfices

sont retrouvés aussi bien dans les études de groupe (Aldenkamp & Vermeulen, 1991; Engelberts et al., 2002; Helmstaedter et al., 2008; Koorenhof et al., 2012; Thompson et al., 2016), que dans les études de cas (Gupta & Naorem, 2003; Humphries et al., 2001).

Pour les études de groupe, nous pouvons citer celle d'Engelberts et al. (2002) qui a porté sur 44 patients avec une épilepsie focale. La remédiation cognitive ciblait l'attention et les patients devaient avoir un trouble objectivé en attention divisée pour être inclus dans cette étude. Les patients étaient randomisés en 3 groupes : un groupe où les patients bénéficiaient d'une méthode de réentraînement, un groupe bénéficiant d'une méthode de compensation, et un groupe contrôle se présentant sous forme d'une liste d'attente. Les patients bénéficiant de la remédiation cognitive avaient 6 séances par semaine. Il a été retrouvé des bénéfices dans les 2 groupes proposant une remédiation cognitive. L'amélioration ne concernait pas les mêmes points selon la méthode utilisée. Les patients du groupe de réentraînement faisaient moins d'erreurs lors de l'épreuve d'attention divisée, alors que les patients du groupe de compensation amélioraient leurs scores en mémoire. En dehors de l'effet du groupe, il était aussi retrouvé un bénéfice plus important pour les patients qui continuaient de faire de crises comparativement à ceux libre de crises depuis 4 ans. Les patients avec un faible niveau socio-éducatif bénéficiaient également plus fortement de la remédiation cognitive. Cela va dans le sens de ce qui a été montré dans les études en lien avec la réserve mentale dans d'autres pathologies (Contador et al., 2016).

Une autre étude de groupe incluait 112 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie du lobe temporal (Helmstaedter et al., 2008). Les patients ont été divisés en 2 groupes : 55 ont bénéficié d'une remédiation cognitive ciblant la mémoire et l'attention 3 mois après la chirurgie, et 57 patients n'en n'ont pas bénéficié. Les patients ont été indirectement randomisés dans cette étude. En effet, 2 centres participaient à cette étude et selon le centre où le patient était recruté, le patient faisait partie d'un bras ou l'autre de l'étude. Les résultats ont mis en évidence une amélioration des capacités d'attention et une stabilité des performances en mémoire dans le groupe avec la prise en charge (PEC), par rapport au groupe sans PEC. Les patients qui ont subi une chirurgie du lobe temporal droit bénéficient plus fortement de la remédiation cognitive que ceux opérés du lobe temporal gauche. De plus, les auteurs évoquent un risque plus important de déclin en mémoire verbale chez les patients qui ne bénéficient pas de la remédiation cognitive.

Thompson et al. (2016) ont testé différents types de remédiation chez 77 patients avec une épilepsie répartis en 4 groupes : (1) remédiation cognitive standard, (2) utilisation de Lumosity, (3) combinaison des 2 méthodes précédentes, et (4) groupe contrôle (Thompson et al., 2016). Dans le 1^{er} groupe, les patients avaient 2 séances de 4 heures afin que leur soient présentées les stratégies internes et externes pour compenser leurs troubles. Dans le 2^{ème} groupe, les patients devaient utiliser Lumosity qui est une application téléphonique. Cette application a été créée en étroite collaboration entre des chercheurs et des concepteurs de jeux vidéo. Ce programme est composé de 25 jeux permettant de travailler la mémoire, la vitesse, l'attention, la flexibilité et la résolution de problème. Les patients étaient libres de choisir la fréquence d'utilisation du programme mais ils étaient encouragés à l'utiliser le plus souvent possible. Les résultats mettent en évidence des améliorations plus marquées dans le groupe bénéficiant des deux méthodes.


Enfin, des revues concernant la remédiation cognitive dans les épilepsies mettent en évidence des résultats encourageants, mais également que le niveau de preuve reste faible compte-tenu des méthodologies utilisées (Del Felice et al., 2017; Joplin et al., 2018). En effet, mener des études dans ce domaine peut être difficile compte-tenu de la grande hétérogénéité des patients selon le type d'épilepsie, la durée de la maladie, la persistance et la fréquence des crises, la présence de comorbidités psychiatriques ou encore le type de traitement (médicamenteux, chirurgical). Soulignons encore une fois que les patients avec une épilepsie sont souvent en âge d'être dans la vie active et qu'ils ne peuvent pas tous conduire (selon la persistance de crises ou non). Cela rend d'autant plus difficile la mise en place d'une remédiation cognitive en présentiel à un rythme régulier.

Il existe plusieurs recommandations dans la PEC en remédiation cognitive des patients avec une épilepsie (Baxendale, 2020). Il convient de tenir compte du fait de la persistance ou non des crises et de la bonne adhérence aux traitements antiépileptiques. En lien avec les traitements antiépileptiques, il faudra aussi tenir compte des effets potentiellement iatrogènes sur la cognition de celui-ci. Une fois un meilleur contrôle obtenu des crises, il convient d'optimiser l'état psychologique du patient. Une fois cette étape franchie, Sallie Baxendale préconise de réaliser de la psychoéducation sur le fonctionnement cognitif avant le démarrage de la remédiation cognitive. Elle souligne la nécessité de rappeler aux patients l'impact que peuvent avoir d'autres facteurs comme la fréquence des crises ou encore l'humeur sur le fonctionnement cognitif, la différence entre les troubles cognitifs perictaux et interictaux. Cela peut permettre au patient de mieux accepter ses troubles cognitifs en lien avec sa pathologie. Ensuite, la remédiation cognitive peut débuter avec l'apport des différentes stratégies évoquées plus haut

(1). En pratique courante, la PEC en remédiation cognitive doit être individualisée à chaque patient en fonction de ses demandes et ses gênes au quotidien. Ainsi, la PEC en remédiation cognitive des patients avec une épilepsie pourrait être divisée en 7 étapes résumé dans la **Erreur ! Source du renvoi introuvable. Erreur ! Source du renvoi introuvable.** (Baxendale, 2017).

En outre, les études sur la remédiation cognitive comparent souvent les scores moyens d'un groupe de patients aux épreuves neuropsychologiques avant et après la remédiation. Les résultats ne sont donc pas le reflet des performances individuelles des patients, alors qu'une analyse individuelle des performances pourrait être ici pertinente. Il serait intéressant de mener de telles recherche en analysant le profil des patients qui présentent les améliorations cognitives les plus probantes à la remédiation. Une telle approche permettrait d'identifier les caractéristiques les plus propices pour bénéficier d'une telle prise en charge. Mesurer le bénéfice de ce type de prise en charge est également complexe car les scores obtenus au bilan neuropsychologique ne peuvent pas être les seuls aspects pris en compte. En effet, un patient peut ne pas avoir amélioré ses scores aux épreuves car il bénéficie plus fortement des stratégies externes que internes. Or, il ne peut pas utiliser ce type de stratégie lors d'un BNP. Il ne peut par exemple pas prendre de notes des informations qui lui sont données pour les mémoriser à son rythme ou encore pour soulager sa mémoire de travail et ainsi mieux les mémoriser. Il est également nécessaire d'ajouter des questionnaires de qualité de vie afin de connaître l'évolution de la répercussion des troubles cognitifs sur le quotidien des patients. Il faut aussi évaluer la métacognition afin de constater si elle est améliorée par la remédiation cognitive et la psychoéducation, et si cela participe au bénéfice ressenti des patients après une remédiation cognitive.


5. Résumé du chapitre 4



La remédiation cognitive a été initialement développée pour les pathologies acquises (e.g. traumatisme crânien, accident vasculaire cérébrale), où elle a démontré son efficacité. Les effets positifs d'une remédiation suggèrent qu'une plasticité cérébrale favorise des changements positifs sur le plan cognitif. Les possibilités d'intervention sont diverses, s'adaptant aux demandes spécifiques et aux troubles des patients. Elle implique l'introduction, par le thérapeute, de stratégies internes se déclinant en deux formes principales : la restauration de la fonction altérée et la réorganisation fonctionnelle exploitant les fonctions cognitives préservées. Le thérapeute peut également proposer des stratégies externes faisant appel à des supports externes (e.g. agenda, tableau). La psychoéducation vient en complément de la remédiation cognitive, favorisant l'amélioration de la métacognition chez les patients.

En ce qui concerne les épilepsies, la plupart des études portant sur la remédiation cognitive se focalisent sur la mémoire et l'attention. Il est crucial d'adapter l'intervention aux rythmes de vie des patients, qui sont souvent encore actifs professionnellement, tout en tenant compte des contraintes liées aux déplacements (comme l'interdiction de conduire). Bien que les études actuelles soient limitées, les résultats obtenus sont encourageants.

La remédiation cognitive des patients atteints d'épilepsie peut être résumée en sept étapes : le contrôle des crises, l'optimisation de l'état psychologique, la psychoéducation, l'acceptation, l'établissement d'un plan individualisé de prise en charge, l'introduction de stratégies adaptées, et l'évaluation des progrès réalisés.





PARTIE 2 – PARTIE EXPERIMENTALE

Problématique générale

Dans l'introduction, nous avons donc mis en relief différents facteurs qui peuvent moduler la sévérité avec laquelle la cognition peut être affectée dans l'épilepsie. Nous pouvons citer les comorbidités psychiatriques, les caractéristiques inhérentes à l'épilepsie telle que l'âge d'apparition des crises ou encore la localisation de la zone épileptogène, entre autres, qui peuvent aggraver, si elles sont présentes, les atteintes cognitives. À côté de ces aspects, la réserve cognitive du patient qui s'est constituée avant la pathologie, ou encore les interventions de remédiation cognitive peuvent améliorer de manière significative le niveau cognitif.

À ce jour, nous ne disposons d'aucune connaissance sur des études réalisées auprès de patients avec une épilepsie, évaluant de manière exhaustive l'ensemble des facteurs, dans le but de déterminer leur influence sur le niveau cognitif de ces patients. L'objectif principal de ce travail a été d'aborder cette problématique en réalisant des BNP précoces chez des patients avec une END. En effectuant ces évaluations peu de temps après le diagnostic d'épilepsie, il était possible de contrôler aisément des facteurs qui influencent de manière significative le fonctionnement cognitif, tels que la fréquence des crises, la durée de la maladie (étant donné qu'elle est récente) et l'absence de traitement antiépileptique prescrit. Les troubles cognitifs sont fréquents dans les épilepsies et peuvent affecter la qualité de vie de patients. Lorsque les troubles cognitifs sont identifiés, il convient d'en informer le patient et de proposer une prise en charge lorsque cela est possible si ces troubles occasionnent des gênes dans les sphères sociales, scolaires et/ou professionnelles. Ainsi, la PEC des patients END est actuellement reconnue comme une intervention primordiale, comme le soulignent les recommandations récentes de la HAS de 2020 et 2023 (HAS, 2020 ; 2023).

Nous avons donc dans ce contexte cherché à travers ce travail de thèse à répondre à plusieurs objectifs :

1. Mettre en évidence la prévalence des troubles cognitifs dans les END au moment du diagnostic et le profil cognitif de ces patients,
2. Chercher les facteurs prédictifs de l'apparition ou de la présence de troubles cognitifs dans les épilepsies,
3. Élaborer un programme de remédiation cognitive de la mémoire pour les patients avec une ELT.

Chapitre 1 – Prévalence et facteurs prédictifs des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées (projet PRECONISE)

1. Introduction générale

L'intérêt pour un suivi précoce des patients avec une END est grandissant avec les années. L'étude de la cognition dans les épilepsies est un champ de recherche dynamique et les publications sont nombreuses alors que celles qui concernent la cognition dans les END le sont beaucoup moins. Les publications référencées dans ce domaine sont limitées à moins d'une dizaine par an, selon une recherche PubMed allant de 1987 à 2023 avec un total de 80 d'études. Parmi ces études, nous avons vu précédemment (section 2.4) que peu de travaux évaluent la cognition de façon exhaustive et encore moins d'études ont réalisé une évaluation cognitive avant la mise en place d'un traitement antiépileptique. Néanmoins, tous les résultats de ces travaux démontrent la présence de troubles cognitifs dès le diagnostic de l'épilepsie. La sévérité de ces troubles reste cependant très variable d'une étude à l'autre, et cette variabilité s'explique par l'hétérogénéité des méthodologies appliquées par les différents auteurs : BNP restreint à quelques domaines cognitifs dans certaines études, échantillon de patients présentant des caractéristiques cliniques très hétérogène, telles que l'âge ou la localisation du foyer, moment de passation du BNP très différent d'une étude à l'autre, etc. De plus, il n'y a pas d'études françaises à notre connaissance sur le sujet. L'originalité de notre étude est de prendre en considération la réserve cognitive des patients comme un facteur pouvant influencer l'intensité des troubles cognitifs des patients avec une épilepsie.

Notre projet portant l'acronyme PRECONISE pour « Prévalence et facteurs prédictifs des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées » présentait les objectifs suivants :

- (1) Identifier et évaluer la prévalence des troubles cognitifs dans les END,
- (2) Identifier les facteurs prédictifs de la présence ou de l'apparition de troubles cognitifs dans les épilepsies.

Nous présentons ici 3 études de notre projet PRECONISE qui répondent à ces objectifs. La première étude nous a permis d'estimer la prévalence des troubles cognitifs chez tous les patients avec une END et d'en décrire un profil cognitif au moment du diagnostic (Étude PRECONISE 1 - Prévalence des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées). Les deux autres études ont permis de réaliser des analyses spécifiques sur les troubles cognitifs associés à une EGG (Étude PRECONISE 2 - Identification des facteurs

prédictifs de la présence ou de l'apparition de troubles cognitifs dans les EGG) ou une épilepsie focale (Étude PRECONISE 3 - Identification des facteurs prédictifs de la présence ou de l'apparition de troubles cognitifs dans les épilepsies focales).

2. Matériels et méthodes

2.1. Participants

Le projet de recherche PRECONISE est observationnel et prospectif, et référencé sur le site <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04727931>. Les participants ont été recrutés au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy au sein du service d'épileptologie entre juin 2017 et mars 2023. Les sujets contrôles ont quant à eux été recrutés par le biais d'annonces affichées au sein du CHRU de Nancy. Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP, n°20.07.23.36832).

Pour les patients, les critères d'inclusion étaient les suivants : (1) être âgé de 16 ans ou plus, (2) avoir une END diagnostiquée par un neurologue selon les critères de l'ILAE 2017. Les critères de non-inclusion étaient les suivants : (1) avoir uniquement des crises provoquées, (2) la présence d'un autre trouble neurologique (accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien grave, pathologies neurodégénératives), (3) avoir une consommation régulière de substances psychoactives telles que le cannabis, l'alcool, etc., (4) prise d'un traitement antiépileptique actuellement ou dans le passé, et (5) diagnostic d'une pathologie psychiatrique.

Les sujets contrôles inclus dans notre étude devaient satisfaire aux critères d'appariement avec l'un des patients de la cohorte PRECONISE. Les sujets contrôles étaient appariés aux patients sur leur âge (± 5 ans), le genre, le nombre d'années d'étude (<12, 12 à 14 et plus de 14 ans d'années d'étude) et sur la latéralité manuelle. Les critères de non-inclusion étaient les suivants : (1) avoir un antécédent neurologique (AVC, TC, etc.), (2) avoir un antécédent psychiatrique ou être actuellement sous-antidépresseur, et (3) avoir une consommation régulière de substance psychoactive telles que l'alcool, le cannabis, etc.

Tous les participants ont reçu une information complète sur l'étude ainsi qu'un document de non-opposition à la participation à cette étude. Ce document leur permettait de faire valoir leur droit de sortir de l'étude à tout moment. Pour cela, le patient devait retourner un document signé à l'investigateur principal de l'étude. Pour les personnes mineures, la procédure était la même mais leurs parents devaient donner la non-opposition à la participation de leur enfant à l'étude.

2.2. Design de l'étude

Les patients présentant une END qui acceptaient de participer à l'étude PRECONISE étaient amenés à réaliser plusieurs BNP. Après que le diagnostic ait été posé par un neurologue et que le patient ait donné son accord à la participation au projet, un BNP était réalisé au plus tard dans la semaine qui suivait le diagnostic (± 7 jours) et avant la prise d'un traitement antiépileptique. Plusieurs BNP de suivi étaient ensuite réalisés ultérieurement, à 6 mois, 1 an, 3 ans, 6 ans et 10 ans du diagnostic (Figure 7).

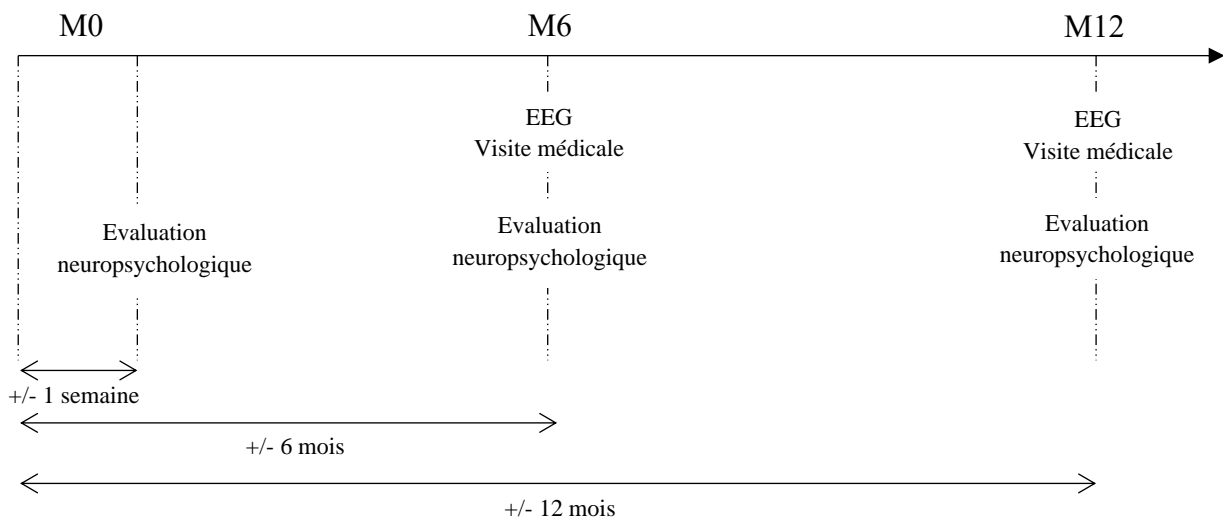


Figure 7 - Design de l'étude PRECONISE sur la première année de suivi des patients avec une END.

2.3. Données cliniques

Nous avons enregistré pour chaque patient le type d'épilepsie (i.e focales présumées ou avérées, génétique généralisée), la durée écoulée entre la première crise d'épilepsie retrouvée à l'entretien clinique et le moment du diagnostic, l'âge au moment de la première crise, le nombre de crises avant le diagnostic, les antécédents médicaux neurologiques et psychiatriques, ainsi que la présence ou non d'une lésion cérébrale à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Lors de l'anamnèse réalisée au cours du BNP au diagnostic, nous avons également répertorié la présence ou non chez le patient d'une plainte mnésique, langagière ou attentionnelle.

2.4. Bilan neuropsychologique

Le BNP incluait l'évaluation des domaines cognitifs suivants, à savoir la mémoire épisodique verbale, non verbale, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, l'accès au lexique et la vitesse de traitement. Les tests neuropsychologiques sont précisés dans le Tableau 6. Les épreuves ont été choisies en accord avec les recommandations françaises du BNP dans le cadre chirurgical des EPR (Brissart et al., 2019). Le nombre d'épreuves choisi est plus restreint que celui mentionné précédemment compte-tenu du fait que le BNP n'a pas le même objectif que celui réalisé dans le cadre de la chirurgie de l'épilepsie. Le BNP se voulait court afin d'être réalisé facilement dans la pratique clinique après un diagnostic d'épilepsie. Nous avons fait le choix de comparer les scores des patients à leur population contrôle recrutée lors de cette étude. Cependant, nous n'avons pas à l'heure actuelle tous les sujets contrôles des patients âgés de plus de 50 ans. Nous avons donc décidé de prendre en référence, pour savoir si un score cognitif était déficitaire ou non, le groupe de sujets contrôles pour les sujets de moins de 50 ans, et les normes des tests utilisés pour les sujets de plus de 50 ans. Ainsi, nous avons transformés les scores cognitifs bruts en z-scores. Un z-score inférieur ou égal à -1,65 est considéré comme pathologique. Si le score cognitif était pathologique nous l'avons par la suite codé 0, et s'il était dans les normes, nous l'avons codé 1.

Tableau 6 - Tests neuropsychologiques utilisés pour le bilan neuropsychologique du projet PRECONISE.

Fonctions cognitives évaluées	Tests neuropsychologiques	Références
Mémoire épisodique		
Verbale	Rappel libre / Rappel indicé 16 items (RL/RI-16)	(Van der Linden et al., 2004)
Non verbale	Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R)	(Benedict et al., 1996)
Mémoire de travail	Empan de chiffres endroit Empan de chiffres envers	(Wechsler, 2011)
Fonctions exécutives		
Flexibilité Inhibition Initiation verbale	Trail Making Test (TMT) Stroop Test Fluence verbale « P » et « Animaux »	(Roussel & Godefroy, 2008)
Vitesse de traitement	Code	(Wechsler, 2011)
Langage	Dénomination orale 80 (DO-80)	(Deloche & Hannequin, 1997; Rousset & Gatignol, 2014)

Le BNP comprenait également des échelles et des questionnaires. La réserve cognitive a été évaluée à l'aide d'un entretien semi-dirigé afin de remplir le questionnaire CRIq (Cognitive Reserve Inventory questionnaire, (Nucci et al., 2012)). Il a été détaillé dans la section 2.1. Les comorbidités psychiatriques ont été évaluées à l'aide d'auto-questionnaires. L'ensemble des questionnaires sont précisés dans le Tableau 7.

Tableau 7 - Échelles et questionnaires utilisés pour le bilan neuropsychologique du projet PRECONISE

Fonctions cognitives évaluées	Echelles et questionnaires	Références
Réserve cognitive	Cognitive Reserve Inventory questionnaire (CRIq)	(Nucci et al., 2012)
Symptômes dépressifs	Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)	(Micoulaud-Franchi et al., 2015)
	Inventaire de dépression abrégé de 13 items de Beck (BDI-13)	(Collet & Cottraux, 1986)
Symptômes anxieux	Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7)	(Micoulaud-Franchi et al., 2016)
	State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	(Gauthier & Bouchard, 1993)

Les symptômes dépressifs ont été évalués à l'aide de l'inventaire de dépression abrégé de 13 items de Beck (BDI-13 items, (Collet & Cottraux, 1986)) et l'échelle de dépistage de la dépression dans l'épilepsie (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy, NDDI-E, (Micoulaud-Franchi et al., 2015)). Pour la BDI, un score au-dessus de 8 correspond à la présence de symptômes dépressifs modérés, et un score au-dessus de 16, correspond à la présence de symptômes dépressifs sévères. Pour la NDDI-E, un score au-dessus de 14 doit faire suspecter la présence d'une dépression.

Les symptômes anxieux ont été évalués à l'aide de l'inventaire d'anxiété état-trait de Stein (State-Trait Anxiety Inventory, STAI, (Gauthier & Bouchard, 1993)) et l'échelle de dépistage du trouble anxieux généralisé (Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7, (Micoulaud-Franchi et al., 2016)). La STAI est composée de 2 parties. D'une part, l'inventaire inclut une évaluation de l'anxiété état qui correspond à l'état d'anxiété qu'évalue le patient à l'instant présent, au moment où le questionnaire est rempli par le sujet. D'autre part, le sujet évalue l'anxiété trait, qui est son état anxieux dans le mois précédent le moment de l'évaluation. Un score supérieur à 45 correspond à une anxiété modérée, supérieur à 55 une anxiété élevée, et supérieur à 64 à

une anxiété très élevée. Pour la GAD-7, un score au-dessus de 6 doit faire suspecter la présence d'un TAG.

La durée totale du BNP est d'environ 1h30 à 2h avec la durée de l'entretien et la passation des questionnaires. Ces épreuves sont communes à toutes les études qui vont suivre.

3. Étude PRECONISE 1 - Prévalence des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées

3.1. Objectifs et hypothèses

L'objectif de l'étude 1 du projet PRECONISE était de déterminer la prévalence des troubles cognitifs chez les patients avec une END et de décrire le profil cognitif de ces patients en fonction du type d'épilepsie. Nous faisons l'hypothèse que les patients avec une END ont une prévalence des troubles cognitifs plus importante que la population générale dès le diagnostic de leur épilepsie.

3.2. Analyses statistiques

Nous avons réalisé des statistiques descriptives pour l'ensemble des patients sur les caractéristiques sociodémographiques et la prévalence des troubles par domaines cognitifs. Pour les variables numériques, nous avons calculé moyennes et d'écart-types (e.t). Pour les variables nominales, nous avons calculé le taux d'expression de ces variables dans nos échantillons de patients. Si au sein d'un des 5 domaines cognitifs étudiés (i.e., mémoire à long terme, mémoire de travail, fonctions exécutives, vitesse de traitement et dénomination orale), 2 scores ou plus étaient déficitaires dans le domaine cognitif concerné, alors le domaine cognitif était considéré pour le patient comme altéré. Un score à un test cognitif était considéré altéré si le z-score obtenu était égal ou inférieur à -1,65 en fonctions des normes du groupe de sujets contrôles appariés pour les sujets de moins de 50 ans, et en fonction des normes des tests utilisés pour les sujets de plus de 50 ans. Nous avons également réalisé des analyses statistiques comparatives des scores aux tests statistiques entre les patients avec une EGG et les patients avec une épilepsie focale. Nous avons utilisé pour les variables continues et discrètes soit un test t de Student, soit un test de Wilcoxon si la normalité de la distribution des données n'était pas confirmée. Pour les variables catégorielles, les comparaisons entre les groupes ont été réalisées avec un test exact de Fisher ou un test Chi-2. Les résultats étaient considérés comme significatifs à $p < 0,05$. Les analyses ont été menées avec le logiciel Jamovi 2.3.18.

3.3. Résultats

Entre juin 2017 et mars 2023 nous avons reçu en consultation 281 patients, dont 154 ont été inclus dans le projet PRECONISE. Les patients exclus (n=156) l'ont été du fait de la présence d'antécédents neurologiques (n=39), d'antécédents d'épilepsie ou de prise de traitement antiépileptique (n=37), d'autres pathologies associées (n=10), d'antécédents psychiatriques (n=8), de prise régulière de substances psychoactives (n=6) et de diagnostic de crises dissociatives fonctionnelles seules (n=5).

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sont mentionnées dans le Tableau 8. Une différence significative est observée entre les épilepsies focales et les EGG sur le taux de présence d'une lésion à l'IRM (p = 0,001) qui est plus fréquente dans le groupe des épilepsies focales. L'âge moyen des patients avec une EGG est plus bas que celui des patients avec une épilepsie focale que ce soit au moment du diagnostic (ou moment du BNP, p < 0,001) ou au moment de la première crise (p < 0,001).

Tableau 8 - Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients inclus dans PRECONISE

	Tous les patients	Focales structurelles (présumées ou avérées)	EGG	p
Genre (H/F)	81/74	56/51	22/18	0,773
Latéralité manuelle (G/D/A)	17/137	13/94	4/35/1	0,385
Lésion IRM non évolutive (O/N)	29/110	29/75	0/40	0,001 * ^a
Plus de 10 crises avant diagnostic (O/N)	37/112	30/73	8/33	0,203
Délai diagnostique (END/EAR)	69/84	52/55	15/25	0,229
Age au moment du BNP (moyenne, e.t)	39,3 (19,2)	45,3 (19,25)	23,9 (7,81)	<0,001 * ^b
Age au moment de la 1ère crise (moyenne, e.t)	37,0 (19,4)	42,9 (19,62)	21,4 (6,44)	<0,001 * ^c
Nombre d'années d'études (moyenne, e.t)	12,4 (2,29)	12,3 (2,38)	12,5 (1,92)	0,557

H=homme, F=femme, G=gauche, D=droite, A = ambidextre, O=oui, N=non, END=épilepsie nouvellement diagnostiquée, EAR=épilepsie d'apparition récente, BNP=bilan neuropsychologique, p≤0.05* significatif, ^atest exact de Fisher, ^bU de Mann-Whitney et ^ctest t de Student.

Sur le graphique de densité, nous retrouvons bien cette différence de répartition des âges entre les 2 groupes (Figure 8).

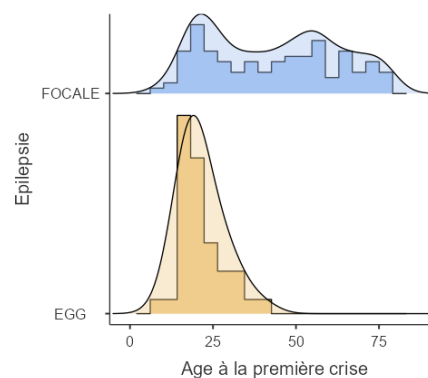


Figure 8 - Densité des âges des patients au moment de leur première crise

3.3.1. Prévalence des troubles cognitifs de tous les patients

En prenant en compte tous les patients, il est retrouvé que 54% d'entre eux ont au moins un domaine cognitif altéré (Figure 9), et que 9% d'entre eux ont 3 à 5 domaines cognitifs altérés sur 5 domaines évalués au moment du diagnostic et avant introduction d'un traitement antiépileptique. Si nous regardons plus précisément le domaine cognitif altéré pour ceux qui n'ont en qu'un, c'est la mémoire qui est la plus touchée (45%) suivi des capacités de dénomination orale (42%).

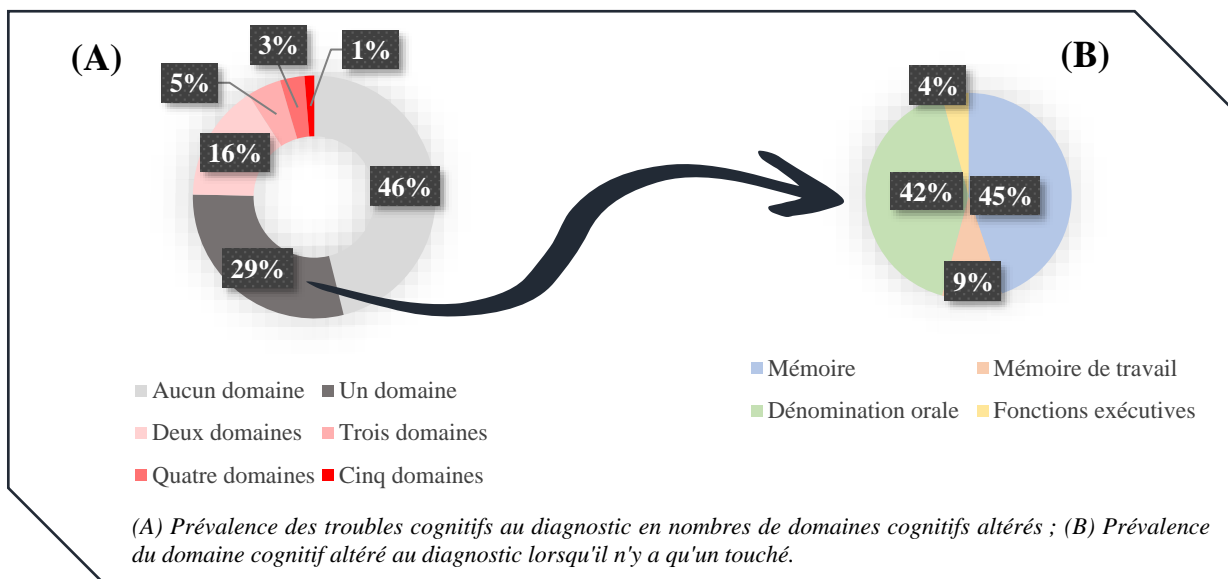


Figure 9 – Prévalence des troubles cognitifs par domaine des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

Nous nous sommes également intéressés à la prévalence des troubles cognitifs dans chaque domaine cognitif évalué. Les résultats montrent que lorsqu'un seul domaine cognitif est affecté, ce sont les capacités d'accès au lexique (32,5%) et en mémoire épisodique, plus spécifiquement en mémoire non verbale (27,9%) qui sont les plus affectées au moment du diagnostic (Figure 10).

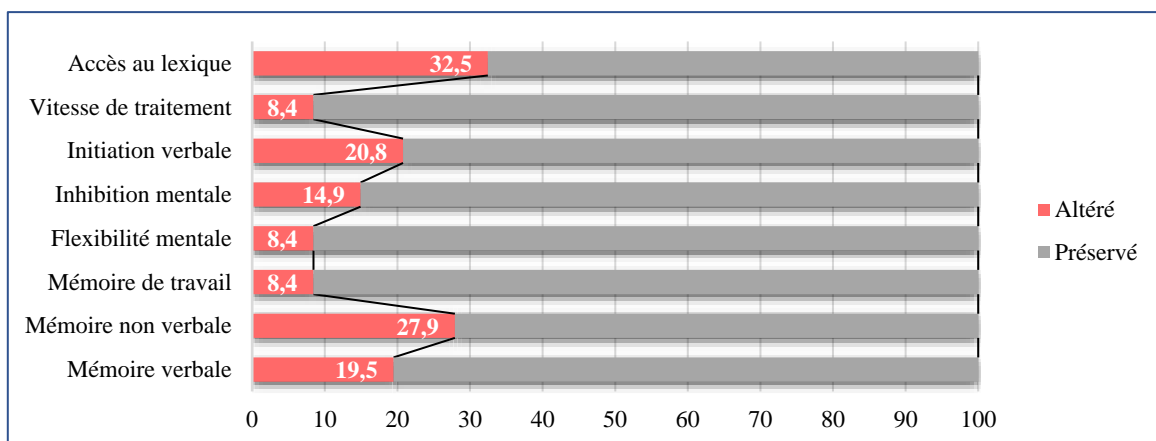


Figure 10 - Prévalence des troubles cognitifs par domaine cognitif au moment du diagnostic (n=154).

3.3.2. Prévalence des troubles cognitifs selon le type d'épilepsie

a) Par nombre de domaines cognitifs altérés

Dans les deux groupes de patients, ceux avec une épilepsie focale et ceux avec une EGG, nous retrouvons une prévalence d'au moins un domaine cognitif touché pour 55% d'entre eux. Il n'y a pas de différence significative retrouvée sur la proportion de chaque domaine cognitif touché entre les groupes. Nous avons ensuite choisi de regarder la prévalence des domaines cognitifs touchés lorsqu'il n'y en a qu'un en fonction des groupes. Pour les patients avec une épilepsie focale, le domaine le plus touché est la mémoire (48%) suivi de l'accès au lexique (41%), alors que pour les patients avec une EGG, il s'agit de l'accès au lexique (43%) suivi de la mémoire (29%). Il n'y a pas de différence significative sur la répartition de ces troubles. L'ensemble des prévalences sont retrouvées dans la Figure 11.

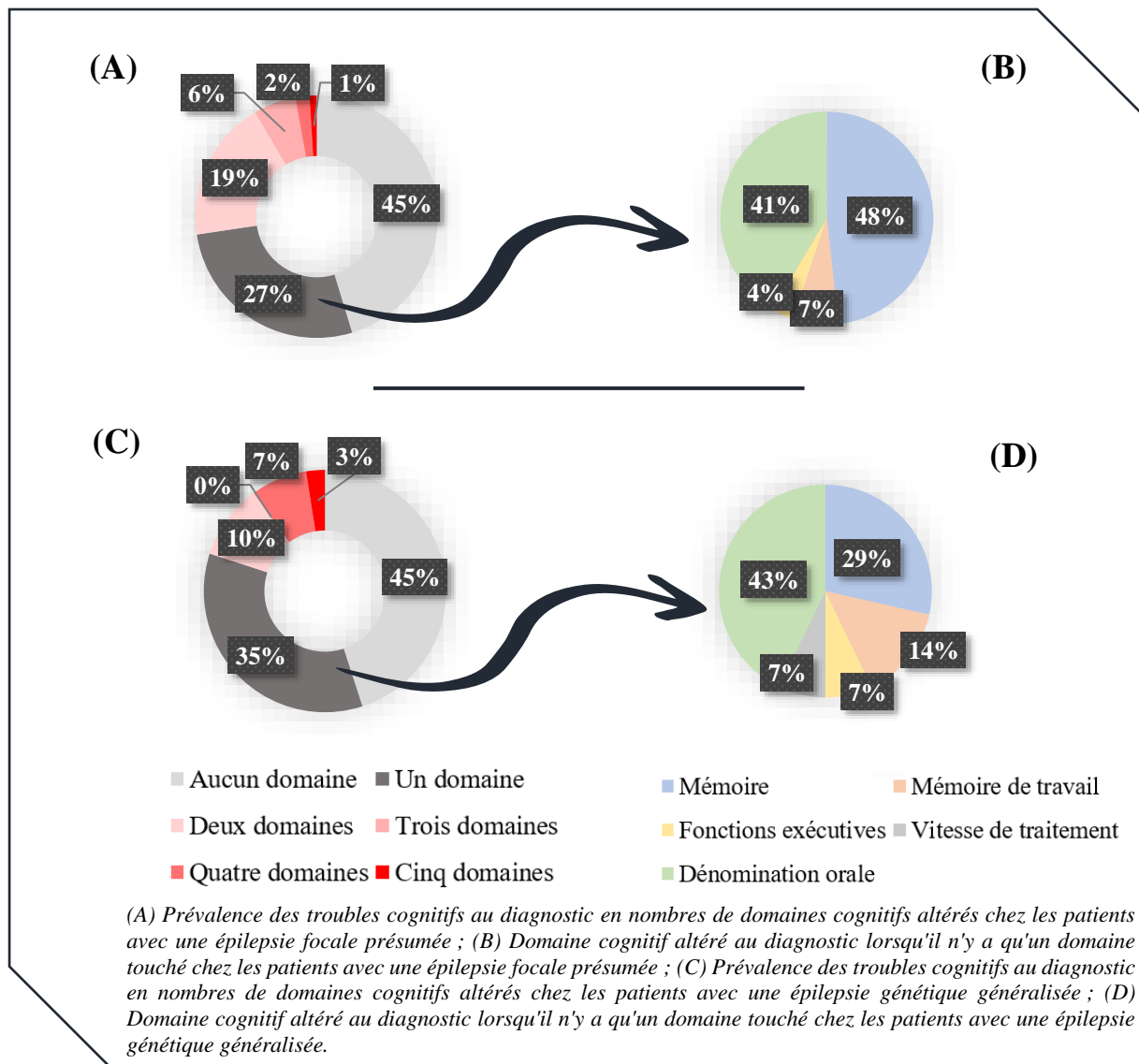


Figure 11 – Prévalence des troubles cognitifs par domaines selon le type d'épilepsie (focales présumées vs. épilepsies génétiques généralisées).

b) Par fonctions cognitives

Nous avons analysé plus finement les domaines cognitifs touchés au moment du diagnostic. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes sur la comparaison des prévalences des troubles cognitifs par domaine évalués. Pour les 2 groupes, les domaines les plus affectés sont la mémoire non verbale et l'accès au lexique. Les résultats sont représentés dans la Figure 12.

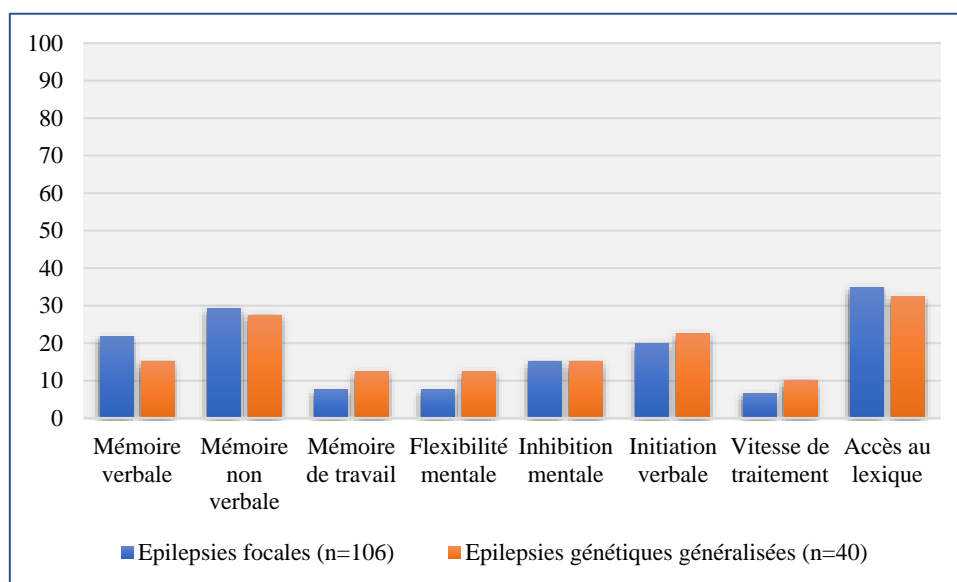


Figure 12 - Prévalence des troubles cognitifs par domaine cognitif au moment du diagnostic selon le type d'épilepsie.

c) Lien entre réserve cognitive et fonctions cognitives

En ce qui concerne la réserve cognitive, nous avons cherché à savoir si les différents index (Scolarité, Loisirs et Travail) évalués par le CRIq pouvaient avoir une influence sur la présence ou non d'un trouble dans un domaine cognitif. Pour permettre la comparaison, nous avons transformé les scores des index de réserve cognitive en préservé (1) et déficitaire (0). Les patients ont donc été divisés selon que les index de scolarité, loisirs, ou travail, étaient préservés ou déficitaires.

Pour les patients avec une épilepsie focale présumée ou avérée, nous retrouvons une proportion plus importante de trouble en inhibition chez ceux ayant un faible index de scolarité ($p=0,039$). Les patients avec un faible index de travail ont une prévalence plus importante de trouble en mémoire non verbale ($p=0,008$), et au niveau de l'anxiété état ($p=0,007$) et trait ($p=0,017$). En ce qui concerne l'index de loisirs, les patients avec un indice faible ont plus de trouble de flexibilité mentale ($p=0,029$). Pour les patients avec une EGG, il n'est retrouvé aucune différence significative entre la proportion de troubles cognitifs et les index de réserve.

3.4. Discussion

Cette première étude du projet PRECONISE avait pour objectif d'évaluer la prévalence des troubles cognitifs dans les END. Au total, 154 patients ont été inclus à cette étude et ont réalisé un BNP initial avant la prise d'un traitement antiépileptique. Or, dans ce type d'étude, nous avons constaté que les patients étaient souvent sous monothérapie au moment du BNP initial. Cela est d'autant plus important à prendre en compte qu'une évaluation cognitive pendant la période de mise en place d'un traitement antiépileptique chez ces patients peut moduler les scores cognitifs (Bjørke et al., 2021). En effet, ces auteurs soulignent que les patients de leur étude qui n'avaient pas débuté de traitement antiépileptique avaient de meilleures performances au BNP proche du diagnostic d'épilepsie que les autres qui avaient un traitement antiépileptique. Notre cohorte fait donc partie, à notre connaissance, d'une des plus importantes en nombre de patients inclus, seule l'étude de Witt et Helmstaedter en 2012 a porté sur 247 patients. Cependant, dans cette étude de Witt et Helmstaedter (2012), 117 patients présentaient des comorbidités or ces dernières peuvent avoir un impact sur les performances cognitives des patients. En enlevant les patients avec comorbidités, l'étude de Witt et Helmstaedter (2012) se réduit un échantillon de 130 patients. En termes d'âge, nos patients ont en moyenne 39 ans tout comme dans la plupart des études dans ce domaine (Bjørke et al., 2021; Jackson-Tarlton et al., 2020; Taylor et al., 2010; Witt & Helmstaedter, 2012). Parmi nos 154 patients inclus, 107 ont eu un diagnostic d'épilepsie focale présumée ou avérée, et 40 ont eu un diagnostic d'EGG. La proportion est donc équivalente à celle de l'étude de Taylor et collaborateurs en 2010. Ainsi, notre groupe de patient est semblable à celui des autres études et est donc représentatif des patients avec une END.

Pour l'ensemble des patients, 54% d'entre eux ont au moins un domaine cognitif touché. Ce résultat est très proche de celui obtenu par Taylor et collaborateurs en 2010 (53,5%), mais plus éloigné de celui de Jackson-Tarlton et collaborateurs en 2020 (70%), et de Witt et Helmstaedter en 2012 (70%). Cela peut s'expliquer par le fait que les critères d'inclusion de la dernière étude étaient moins stricts avec l'inclusion de patients ayant d'autres comorbidités comme des tumeurs cérébrales, ou encore des patients qui ont eu un AVC. Or, nous savons que ces patients peuvent également présenter des troubles cognitifs indépendamment d'une épilepsie. Ce point est d'ailleurs mentionné par les auteurs de cette étude qui stipulent que les scores sont plus faibles pour les patients avec ce type de comorbidités que les autres patients. Cela a pu majorer la prévalence observée des troubles cognitifs. Pour la première étude, le BNP était très exhaustif avec l'évaluation de nombreux domaines cognitifs ce qui augmente la probabilité d'avoir au

moins un trouble dans un domaine. Notre résultat est également plus éloigné de celui de Bjørke et collaborateurs (2021) qui retrouvent une prévalence de 38%. L'échantillon de cette étude est faible (n=21) et incluait des patients aux caractéristiques bien spécifiques (patient avec une ELT sans lésion à l'IRM). Cela peut expliquer la prévalence plus faible pour ces patients que pour nos patients avec une épilepsie focale qui sont 28% à avoir une lésion cérébrale objectivée à l'IRM.

Les troubles les plus fréquents chez nos patients sont dans les domaines de la mémoire, et de l'accès au lexique évalué par une épreuve de dénomination orale. Cela est en concordance avec les autres études (Bjørke et al., 2021; Taylor et al., 2010; Witt & Helmstaedter, 2012). Certains auteurs retrouvent plus de troubles cognitifs dans les domaines de la visuoconstruction et du visuospatial avec une prévalence de 41,9% (Jackson-Tarlton et al., 2020). Ils expliquent cela par le fait que ce domaine n'a jamais été évalué auparavant dans les études cognitives des patients avec une END. A noter que dans l'échantillon évalué, près de 19% des patients étaient consommateurs réguliers de cannabis. Or, la consommation régulière de cannabis conduit à une baisse des capacités exécutives (Korver et al., 2010) et une des épreuves utilisées pour évaluer le domaine visuoconstructif est la Figure de Rey. Cette épreuve sollicite des capacités de planification, donc les fonctions exécutives, pour être réussie. Cela a pu entraîner une prévalence plus importante des troubles dans le domaine visuoconstructif.

En comparant les scores cognitifs de nos patients, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les patients avec une épilepsie focale et les patients avec une EGG. Quelques études ont également cherché à comparer le profil cognitif de ces patients, et il a été uniquement retrouvé une différence sur la vitesse de traitement (Taylor et al., 2010). Les patients avec une EGG étaient plus ralentis que ceux avec une épilepsie focale. Nous n'avons pas retrouvé une telle différence mais cela pourrait venir du fait que l'épreuve que nous avons utilisée pour mesurer la vitesse de traitement est moins fine que celle utilisée par Taylor et collaborateurs. En effet, ils ont utilisé une tâche informatisée qui permet d'obtenir des mesures plus fines. Bien qu'aucune différence significative ne soit retrouvée, nous constatons que lorsqu'un seul domaine cognitif est touché, la mémoire est la plus touchée chez les patients avec une épilepsie focale, et la dénomination orale pour les patients avec une EGG. De plus, toujours lorsqu'il n'y a qu'un domaine cognitif altéré, il peut s'agir de la vitesse de traitement chez les patients avec une EGG (7%) alors que ça n'est jamais le cas pour les patients avec une épilepsie focale. Cela va dans le sens des études de la cognition chez les patients avec une EGG qui retrouvent une vitesse de traitement plus faible (Iqbal et al., 2009, 2015; Wandschneider et al., 2010). La

vitesse de traitement semble donc importante à évaluer chez les patients avec une EGG, car elle semble faire partie des domaines spécifiquement touchés dans cette population.

L'originalité de cette étude était de prendre en considération différents facteurs qui peuvent influencer la cognition telle que la réserve cognitive. Pour les patients avec une épilepsie focale, il est retrouvé que plus l'index de scolarité est faible, plus il y a de trouble de l'inhibition. Cela est en concordance avec l'étude de Witt et Helmsteadter qui a montré l'impact du nombre d'années d'études sur la présence d'un trouble des fonctions exécutives chez les patients avec une END. Cela va également dans le sens de ce qui est généralement rapporté dans la littérature avec le développement des fonctions exécutives qui est très corrélé avec la scolarité et l'environnement (Hodel, 2018). Il est également retrouvé que plus l'index de travail est faible et plus les scores en mémoire non verbale diminuent, et plus les scores d'anxiété état et trait augmentent. L'épreuve de mémoire non verbale utilisée dans notre étude (BVMT-R) passe par une présentation rapide des stimuli lors de la phase de mémorisation. Il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats du fait que l'index de travail est corrélé au score d'anxiété état et trait, que l'anxiété module les performances cognitives par une attribution des ressources attentionnelles plus difficile (Davis & Nolen-Hoeksema, 2000; Sumner et al., 2011), et que la modalité de présentation des stimuli de l'épreuve non verbale est rapide. Ainsi, les difficultés majorées en mémoire non verbale par un faible index de réserve de travail ne seraient peut-être pas spécifiques à cela du fait de l'anxiété qui y est également associée. De plus, les patients de notre échantillon qui ont une épilepsie focale ont un âge variant de 17 à 80 ans, avec une médiane de 46 ans. Or, les personnes de notre cohorte de plus de 50 ans ont souvent moins travaillé, notamment les femmes qui étaient souvent femme au foyer. Cela pourrait entraîner un effet plus marqué sur l'anxiété chez ces patients en particulier. De plus, les personnes âgées de plus de 50 ans ont également souvent plus d'anxiété en lien avec la réalisation d'un BNP (Orr, 2010). Cette anxiété est alors limitée dans le temps et est spécifique à la situation d'évaluation (Croyle et al., 2012). Cela est d'autant plus à prendre en considération que l'épreuve de mémoire non verbale était une des premières épreuves à être proposée aux patients dans notre étude. Nous pouvons donc imaginer que l'effet de l'anxiété soit encore plus fort sur cette épreuve que sur les autres. Par ailleurs, nous retrouvons que l'index de loisirs de réserve cognitive est corrélé négativement avec les performances en flexibilité. Cela va dans le sens des études sur la cognition dans le sport qui ont montré que la pratique d'une activité physique avait un bénéfice sur le fonctionnement cognitif (Wirth et al., 2014). Plus spécifiquement, il a été montré que la pratique sportive avait un effet bénéfique sur les capacités de flexibilité

mentale chez les personnes saines (Wilke et al., 2019). Pour les patients avec une épilepsie, une méta-analyse récente montre que l'activité permet une amélioration des performances cognitives chez ces patients (Alexander & Allendorfer, 2023; Duñabeitia et al., 2022). L'index de loisirs de réserve cognitive choisi dans notre étude est calculé en prenant en compte la pratique sportive mais également, les activités culturelles et créatives. Aucune étude n'est disponible concernant l'impact de la pratique des autres domaines comme la pratique régulière d'un instrument de musique ou encore de la participation à des conférences ou de la lecture, chez les patients avec une épilepsie. Il serait intéressant de détailler ces activités qui pourraient avoir un impact différent selon les âges mais aussi selon le type d'épilepsie des patients. Pour les patients avec une EGG, il n'est pas retrouvé d'impact de la réserve cognitive sur les scores obtenus au BNP. Ce résultat ne va pas dans le sens de ce que nous attendions, soit un effet positif d'une haute réserve cognitive. Cela peut venir du fait que les patients avec une EGG ont en moyenne 24 ans au moment de l'évaluation et que les outils du domaine de la réserve cognitive ont été construits généralement pour les personnes âgées de plus de 50 ans. Il serait pertinent de développer des outils spécifiques pour les plus jeunes, notamment en prenant en compte les activités extra-scolaires ou encore les activités de leurs parents. Cela nous permettra de savoir si le fait de ne retrouver aucune différence pour cette population vient de l'outil ou de l'âge des patients.

Les avantages de notre étude sont d'avoir une cohorte au nombre important de patients, d'avoir évalué les patients avant la prise d'un traitement antiépileptique et d'avoir pris en compte la réserve cognitive. De plus, nous avons exclu les patients avec d'autres comorbidités. Le tout a permis de limiter de nombreux facteurs confondants pouvant venir interférer avec les scores cognitifs. La réalisation du BNP au moment du diagnostic d'une épilepsie a été préconisée par l'HAS en 2020 et 2023, soit après le début de notre étude. Il a été retrouvé comme dans les autres études des troubles cognitifs dès le diagnostic. Le fait de réaliser un BNP dès le stade initial de la maladie permet de faire une référence sur le plan cognitif qui est propre au patient. Ce temps de BNP au diagnostic permet également de faire une restitution au patient de son propre profil cognitif. Le patient pourra alors dire au thérapeute si ce profil cognitif correspond à son mode de fonctionnement habituel et si ce BNP peut bien servir de référence pour la suite de la prise en charge de sa maladie chronique qu'est l'épilepsie. Si des gênes sont évoquées, le BNP est aussi un moment qui permet de donner des conseils au patient et de faire de la psychoéducation, notamment sur l'impact que l'anxiété et/ou la dépression pourrait avoir sur la cognition dans ce contexte de diagnostic qui peut être difficile à vivre pour certains

patients. Lors de la restitution, certains patients évoquent le fait que les troubles objectivés lors du bilan font partie d'un mode de fonctionnement habituel sans que cela ne constitue de gêne au quotidien. Cela est important à prendre en compte et à connaître pour la suite du suivi du patient. Il est bien entendu nécessaire que cela soit aussi confirmé par un proche du patient afin de savoir s'il s'agit d'une anosognosie ou non.

Bien que notre étude ait de nombreux points forts, il y a également des points faibles. Nous pouvons notamment citer les tests neuropsychologiques utilisés, notamment en mémoire verbale. Les épreuves choisies pour notre évaluation l'ont été en fonction des recommandations faites pour l'évaluation neuropsychologique dans le contexte chirurgical (Brissart et al., 2019) mais aussi pour convenir à tous les âges adultes (inclusion débutant à 16 ans). Ainsi, l'épreuve de mémoire verbale, le RL/RI-16, convient aux patients avec un niveau de scolarité faible à moyen, aux patients très anxieux, aux patients âgés de plus de 50 ans ou encore à ceux qui ont une plainte en mémoire importante. Pour les autres, les scores à cette épreuve peuvent rapidement plafonner et des difficultés pourraient donc être masquées. De plus, le vécu de l'annonce diagnostique est très différent d'un patient à l'autre, et selon le moment où est réalisé le BNP, le patient peut encore être plus ou moins affecté par ce point. Le tout peut alors conduire à une anxiété état plus importante qu'à l'habitude et se répercuter sur les performances cognitives des patients. Cet aspect est à contrôler afin de savoir quel est le moment le plus adapté, tout en restant dans un délai court pour continuer de voir les patients avant la mise en place d'un traitement antiépileptique, après un diagnostic pour réaliser le BNP.

Nous avons déjà une cohorte importante de plus de 150 patients, mais il est important de continuer d'inclure des patients et des sujets contrôles afin de faire des comparaisons plus fines. Le suivi à long terme nous permettra également de mieux comprendre la cognition dans les END mais aussi de peut-être faire ressortir une influence plus importante de la réserve cognitive qui reste très faible au moment du diagnostic.

En conclusion, notre étude confirme la présence de troubles cognitifs chez les patients avec une END avant la prise d'un traitement antiépileptique. La présence d'un trouble cognitif dans au moins un domaine est retrouvée chez plus de la moitié des patients et plus particulièrement dans le domaine de la mémoire et de l'accès au lexique. Il n'y a pas de différence de profil cognitif entre les épilepsies focales et les EGG et seuls les patients avec une épilepsie focale semblent avoir des scores cognitifs modulés par leur capacité de réserve cognitive. Il apparaît donc nécessaire de réaliser une évaluation cognitive de référence au diagnostic afin d'avoir une référence du fonctionnement cognitif du patient.

4. Étude PRECONISE 2 - Identification des facteurs prédictifs de la présence ou de l'apparition de troubles cognitifs dans les EGG

4.1. Objectifs et hypothèses

L'objectif principal de cette deuxième étude consistait à examiner les facteurs prédictifs, tels que l'âge, la réserve cognitive, le traitement antiépileptique, le type d'épilepsie et la présence de comorbidités psychiatriques, en ce qui concerne la présence, l'apparition et la sévérité des troubles cognitifs. Conformément aux études portant sur le profil cognitif à long terme des patients atteints d'épilepsie (Forthoffer et al., 2020), nous anticipons une association entre l'âge de début de la maladie, le nombre de crises et une réserve cognitive limitée avec la présence de troubles cognitifs. Ici, nous allons nous concentrer exclusivement sur les patients présentant une EGG.

4.2. Analyses statistiques

Nous avons effectué des analyses descriptives pour l'ensemble des patients ainsi que pour leurs sujets contrôles appariés, en ce qui concerne les caractéristiques sociodémographiques et les données cliniques des patients. Les variables numériques sont présentées sous la forme de moyenne et d'écart-type (e.t). Les variables nominales sont présentées sous la forme de pourcentage. Pour les variables continues et discrètes, nous avons utilisé un test t de Student (ou de Wilcoxon en cas de non-confirmation de la normalité de la distribution des données), et pour les variables catégorielles, un test exact de Fisher ou un test du chi carré.

Les scores bruts ont été transformés en z-scores en utilisant les scores obtenus par le groupe contrôle comme référence. Un score cognitif est considéré altéré si le z-score obtenu est égal ou inférieur à -1,65, et il est considéré comme subnormal si le z-score est égal ou inférieur à -1,28. Les domaines cognitifs ont été subdivisés en cinq domaines : mémoire, mémoire de travail, fonctions exécutives, vitesse de traitement et dénomination orale. Si deux scores ou plus étaient déficitaires dans un domaine cognitif donné, il était considéré comme altéré.

Les scores bruts et les z-scores des patients ont été comparés à ceux des sujets contrôles à l'aide d'un test t de Student (ou de Wilcoxon en cas de non-confirmation de la normalité de la distribution des données). Une corrélation de Pearson a été utilisée pour évaluer l'intensité et la direction de la corrélation linéaire entre deux ensembles de données.

Pour ce qui est des facteurs prédictifs des troubles cognitifs, nous avons réalisé une régression logistique ordinaire avec une analyse multivariée, utilisant une approche de sélection

pas à pas descendante. Nous avons vérifié la présence de multicollinéarité et examiné les résidus. L'évolution des scores cognitifs a été comparée entre les différentes visites à l'aide d'une analyse de variance à mesures répétées. Nous avons utilisé le seuil de signification $p \leq 0,05$ pour déterminer la significativité statistique des résultats. Les analyses ont été effectuées à l'aide des logiciels Jamovi 2.3.18 et XLSTAT Version 2016.02.27444.

4.3. Résultats

Entre juin 2017 et mars 2023, 281 patients ont bénéficié d'un BNP après un diagnostic d'épilepsie. Parmi ces patients, nous avons inclus 154 individus dans notre étude. Parmi ces 154 patients, 40 ont reçu un diagnostic d'EGG. Dans le groupe des sujets contrôles, nous avons sélectionné 40 individus qui étaient les plus proches des patients atteints d'une EGG.

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients et des sujets contrôles sont mentionnées dans le Tableau 9. Les groupes de patients et de sujets contrôles sont équivalents et il n'est pas retrouvé de différence significative sur l'âge, la latéralité manuelle, le nombre d'années d'étude et le genre.

Tableau 9 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une EGG nouvellement diagnostiquée et des contrôles.

	Patients (n=40)	Contrôles (n=40)	P
Genre (H/F)	22/18	20/20	0,654 ^a
Age (moy, e.t)	23,9 (7,81)	23,3 (7,6)	0,739 ^b
Latéralité manuelle (G/D)	4/35	7/33	0,518 ^c
Nombre d'années d'études (moy, e.t)	12,5 (1,92)	12,7 (1,67)	0,768 ^c
Lésion IRM (O/N)	0/30	N.A	N.A
Plus de 10 crises avant diagnostic (O/N)	8/33	N.A	N.A
Type d'EGG (n, %)			
Absences	3 (7,5%)	N.A	N.A
Crise tonico-clonique généralisée seule	13 (32,5%)		
Epilepsie myoclonique juvénile	11 (27,5%)		
Non déterminée	13 (32,5%)		
Délai diagnostic (END/EAR)	15/25	N.A	N.A
Age au moment de la 1ère crise (moy, e.t)	21,4 (6,44)	N.A	N.A
Crises entre le diagnostic et 6 mois (O/N)	10/22	N.A	N.A
Crises entre 6 et 12 mois (O/N)	5/13	N.A	N.A
Crises entre 12 mois et 3 ans (O/N)	2/5	N.A	N.A

^atest de Chi-2, ^btest exact de Fisher, ^ctest t de Student, H = homme, F = Femme, G = gauche, D = droite, moy = moyenne, e.t = écart-type, O = oui, N = non, END = épilepsie nouvellement diagnostiquée, EAR = épilepsie d'apparition récente, BNP = bilan neuropsychologique et N.A = non applicable.

4.3.1. Troubles cognitifs au moment du diagnostic

Nous avons comparé les scores cognitifs pour chaque domaine évalué : mémoire verbale, mémoire non verbale, mémoire de travail, fonctions exécutives (inhibition, flexibilité et initiation verbale), vitesse de traitement et dénomination orale. Les analyses montrent que les patients ont des scores significativement inférieurs à ceux des sujets contrôles en fluences verbales catégorielles ($p=0,002$). Nous constatons également que les patients ont des temps de réalisation de la DO-80 significativement plus hauts que ceux des sujets contrôles ($p=0,007$). Les résultats sont illustrés en Figure 13.

Au niveau des questionnaires, les résultats montrent que les scores des patients sont inférieurs à ceux des sujets contrôles en réserve cognitive sur l'index de Loisirs ($p<0,001$). Les scores des patients sont inférieurs à ceux des sujets contrôles en index total de réserve cognitive ($p=0,012$).

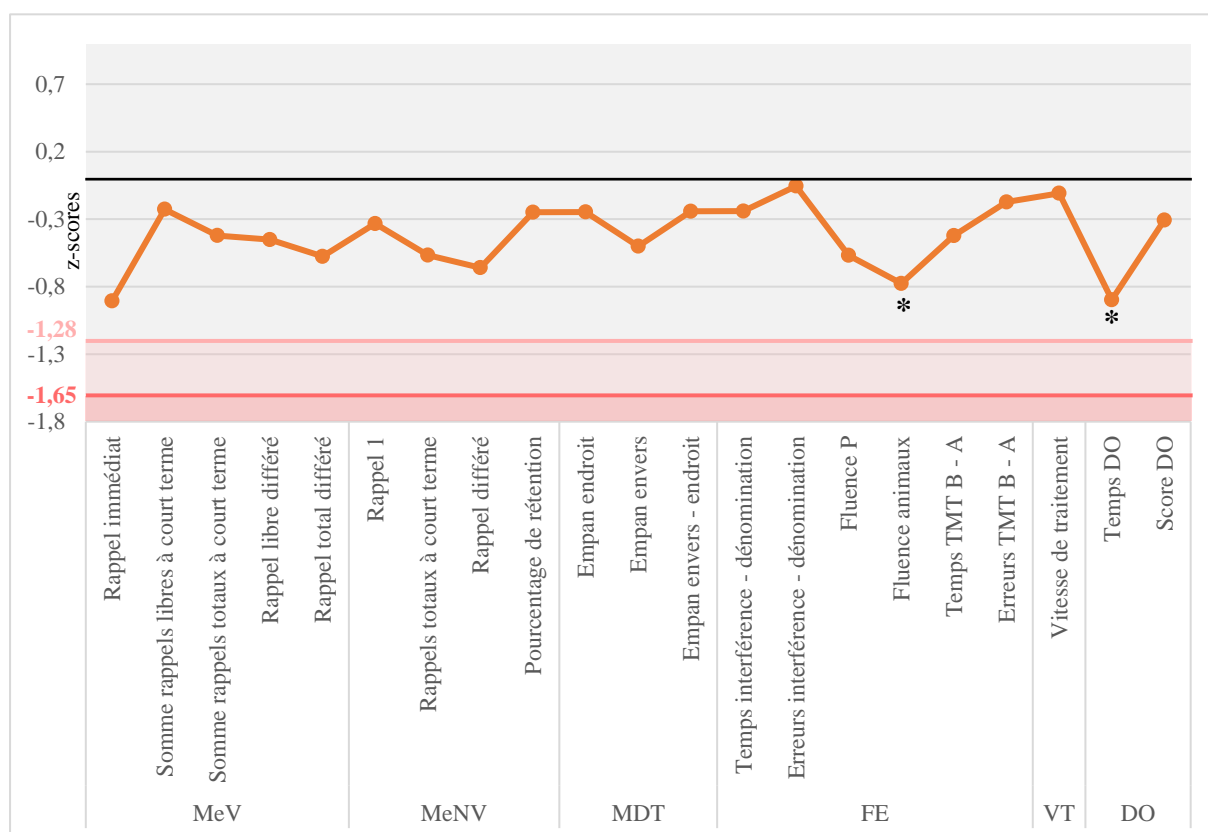


Figure 13 - z-scores des patients avec une EGG comparativement à leurs sujets contrôles appariés

MeV = mémoire verbale ; MeNV = mémoire non verbale ; MDT = mémoire de travail ; FE = fonctions exécutives ; VT = vitesse de traitement ; DO = dénomination orale.

Les analyses corrélationnelles mettent en évidence des corrélations positives significatives entre l'index scolarité de réserve cognitive est (i) le score au rappel différé en mémoire verbale ($r=0,415$, $p=0,018$), (ii) les scores aux fluences littérales ($r=0,410$, $p=0,020$) et (iii) catégorielles ($r=0,365$, $p=0,040$). Et entre l'index travail de réserve cognitive et les fluences catégorielles ($r=0,356$, $p=0,046$).

Une régression logistique ordinale a été menée afin de trouver un modèle pour les facteurs prédictifs des troubles cognitifs au moment du diagnostic. Pour cette analyse les facteurs suivants ont été considérés : l'âge du patient, l'âge au moment de la 1^{ère} crise d'épilepsie, le nombre de crises avant diagnostic, l'index scolarité de réserve cognitive, le type d'EKG et le genre. L'analyse multivariée met en évidence que plus l'âge est élevé au moment de la première crise et plus le nombre de domaines cognitifs altérés est important ($p=0,009$). Plus le nombre de crises survenues avant le diagnostic est important, plus le nombre de domaines cognitifs altérés est important ($p=0,012$). Plus l'index de scolarité est bas, plus le nombre de domaines cognitifs altérés est important ($p=0,005$). Les hommes ont plus de domaines cognitifs altérés que les femmes ($p=0,032$).

4.3.2. Evolution des troubles cognitifs entre la visite au diagnostic et à 3 ans

Sur les 40 patients avec une EKG, 7 ont actuellement réalisé leur visite à 3 ans. Sur les 40 patients inclus à V0, 6 ont été perdus de vue entre la visite V0 et V1, 6 entre la V1 et la V2, et 2 entre la V2 et la V3. Dans notre échantillon de 40 patients avec une EKG, une seule patiente a actuellement une EPR. Il s'agit de la patiente qui avait fait le plus de crises avant le diagnostic et avec un délai de diagnostic de plusieurs dizaines d'années. Elle présente une épilepsie absence de l'adolescent qui est très longtemps passée inaperçue. Il s'agit d'une patiente qui n'avait pas de troubles cognitifs objectivés au BNP initial et qui avait uniquement une plainte langagière à type d'anomie. Sur ces 3 premières années de suivi, il n'y a pas eu de dégradation sur le versant cognitif. Sur les aspects psycho-comportementaux, les symptômes anxio-dépressifs ont diminué au fil des années jusqu'à ce qu'il persiste uniquement une anxiété légère correspondant au caractère habituel de la patiente, selon elle.

Le nombre de patients étant faible, les analyses statistiques sont limitées. Il n'a donc pas été réalisé de régression logistique ordinale avec analyse multivariée. Il n'a pas été retrouvé de résultat significatif et le choix des variables est limité compte-tenu du nombre de patients. Une ANOVA à mesures répétées ne met en évidence aucun résultats significatifs sur les scores bruts des patients entre V0-1-2-3 après corrections de Bonferroni.

Il est retrouvé quelques corrélations significatives entre les scores aux épreuves cognitives à V3 et les scores d'index de réserve travail. Les corrélations significatives avec cet indice sont retrouvées avec le rappel libre différé en mémoire verbale ($r=-0,815$, $p=0,048$), le rappel total différé en mémoire verbale ($r=-0,965$, $p=0,002$), et le pourcentage de rétention en mémoire non verbale ($r=-0,837$, $p=0,038$). Aucune corrélation significative n'est retrouvée entre les scores cognitifs et les autres index de réserve cognitive.

En proportion, il n'y a pas de différences significatives par domaine cognitif entre les patients qui ont amélioré leurs capacités cognitives et ceux qui restent stables. Aucun patient n'a vu ses scores diminués entre la visite V0 (au diagnostic) et V3 (à 3 ans). Les résultats sont dans la Figure 14.

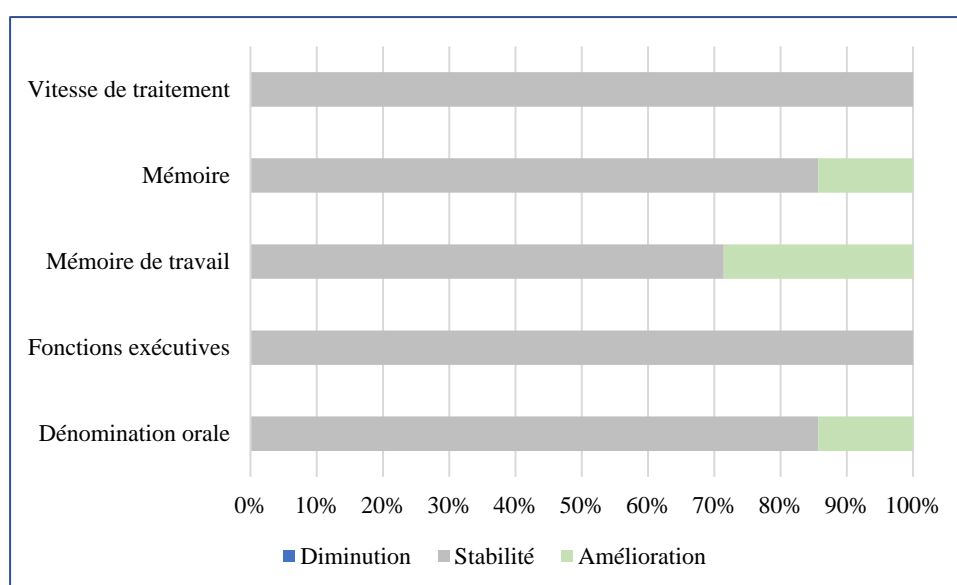


Figure 14 - Proportion de l'évolution par domaine cognitif des patients avec une EGG entre la visite V0 et V3.

4.4. Discussion

Nous avons conduit une étude portant sur la prévalence des troubles cognitifs chez les patients atteints d'EGG. Au total, 40 patients présentant une EGG ont été inclus et ont réalisé un BNP initial avant la prise d'un traitement antiépileptique. Parmi ces 40 patients, nous retrouvons 32,5% de patients avec des crises tonico-cloniques généralisées (CTCG) seules, 27,5% de patients avec une épilepsie myoclonique juvénile (EMJ), 7,5% avec des absences et 32,5% avec un type d'EGG indéterminé. Le nombre de patients avec une EMJ est donc légèrement inférieur à celui rapporté dans les autres études sur la cognition des patients présentant une EGG (Jeppesen et al., 2023). Ces 40 patients ont été appariés à 40 sujets contrôles appariés sur l'âge et la durée d'étude, et le ratio homme/femme a été équilibré.

Au moment du diagnostic, par rapport aux sujets témoins, les patients présentaient des scores plus faibles en ce qui concerne les épreuves de fluence verbale catégorielle et de dénomination orale. Les scores moyens n'ont jamais dépassé le seuil pathologique ni même le seuil subnormal, mais les performances des patients restaient en moyenne inférieures à celles des sujets témoins. Les résultats sont donc similaires à ceux retrouvés dans une autre étude portant uniquement sur les EMJ (Raatikainen et al., 2020) ou à ceux retrouvés par Taylor et ses collègues en 2010. Les scores sont significativement plus bas dans le domaine langagier et dans la composante exécutive du langage. De plus, c'est le temps de réalisation de la dénomination orale qui est plus ralenti et non le score qui est plus bas. Cela pourrait venir d'un ralentissement qui est généralement rapporté dans cette population (Taylor et al., 2010), or, dans notre étude, un tel ralentissement n'est pas retrouvé. Le ralentissement mis en évidence lors de l'épreuve de dénomination orale peut être mis en lien avec une composante exécutive du langage. En effet, le délai de dénomination est conditionné par plusieurs facteurs psycholinguistiques dont celui de l'effet de fréquence du mot, de longueur, d'imageabilité ou encore de l'effet des voisins orthographiques (Humphreys et al., 1988). Ces facteurs vont moduler le seuil d'activation lexicale pour chaque unité lexicale (Collins & Loftus, 1975). Par exemple, plus un mot est fréquent et plus il sera dénommé rapidement. Cependant, le délai de dénomination est également influencé par les fonctions exécutives, qui modulent les seuils d'activation en inhibant les items qui ne sont pas appropriés (Foureaux & Moritz-Gasser, 2018). En effet, lors de la perception d'une image à dénommer, de nombreux items sont activés, nécessitant ainsi l'inhibition des items inappropriés afin de sélectionner celui approprié. Une corrélation entre le langage et les fonctions exécutives peut être établie au niveau neuroanatomique (Duffau et al., 2014). Dans le cas des patients atteints d'EGG, il a été constaté qu'ils présentent un réseau par défaut différent de celui des sujets sains (Vorderwülbecke et al., 2022). Par conséquent, il est envisageable que l'ensemble de ces interactions soit impacté par cette modification. Ainsi, l'inhibition des distracteurs activés lors de la visualisation d'une image pourrait prendre plus de temps chez les patients atteints d'EGG par rapport aux sujets témoins. Cependant, il n'y a pas de différence retrouvée sur l'épreuve d'inhibition.

A l'instar d'autres études sur le sujet, notre objectif était de mettre en évidence les facteurs prédictifs de la présence ou de l'apparition de troubles cognitifs chez les patients présentant une EGG. Au moment du diagnostic, nous avons constaté que les facteurs les plus influents sur la cognition, par ordre d'importance, étaient l'indice de scolarité en tant que mesure de la réserve cognitive, l'âge au moment de la première crise d'épilepsie et le nombre de crises avant le

diagnostic. L'indice de scolarité est le facteur qui a exercé l'influence la plus importante, probablement en raison de l'âge moyen des patients de 24 ans (médiane de 21 ans) et du fait qu'une grande majorité d'entre eux étaient encore en cours d'études. Il convient de noter que l'indice de scolarité est susceptible de varier avec le temps. Ces résultats sont cohérents avec d'autres études montrant une corrélation positive entre le niveau d'éducation et les scores cognitifs chez les patients avec une END (Witt & Helmstaedter, 2012). Le deuxième facteur d'influence sur la cognition au moment du diagnostic était l'âge au moment de la première crise d'épilepsie, suivi du nombre de crises avant le diagnostic d'épilepsie. Ces deux derniers facteurs d'influence sur la cognition sont ceux les plus fréquemment rapportés dans les études sur la cognition dans l'épilepsie. Il a bien été montré que plus l'âge de début des crises est précoce, plus la fréquence des crises d'épilepsie est haute, et plus le risque d'avoir des troubles cognitifs est important (Caciagli et al., 2022). Enfin, le genre a également été identifié comme un facteur influençant les scores cognitifs, avec des scores plus bas chez les hommes que chez les femmes. Aucune différence n'a été observée entre les groupes masculin et féminin en ce qui concerne les caractéristiques sociodémographiques et cliniques pouvant expliquer cette différence d'influence sur les scores cognitifs. De plus, afin de définir si un domaine cognitif était altéré, les scores des patients ont été comparés à ceux des sujets contrôles appariés, et le ratio homme/femme a été contrôlé. Nous pouvons envisager que les sujets jeunes peuvent être moins engagés dans une évaluation neuropsychologique, d'autant plus qu'ils sont des hommes pour les patients. Cet aspect ne serait pas présent chez les sujets contrôles, car ils se sont portés volontaires pour participer au BNP.

En ce qui concerne la réserve cognitive, nous avons retrouvé une influence du niveau d'études en tant que facteur pronostique de la présence de troubles cognitifs lors du diagnostic, mais aucun autre index de la réserve ne ressort. Cependant, nous avons constaté que les patients avec une EGG présentaient un index de loisirs de réserve cognitive significativement plus bas que leurs sujets contrôles appariés. Cela va à l'encontre de l'intuition car les données prises en compte dans le questionnaire couvrent toute la vie adulte du patient (à partir de 18 ans), que ce questionnaire est réalisé au moment du diagnostic, et que le délai diagnostique médian (entre la première crise retrouvée à l'interrogatoire clinique et le diagnostic d'épilepsie) est de 6 mois. De plus, l'index de loisirs de réserve cognitive regroupe des activités très différentes comme la pratique d'activités physiques et sportives, mais aussi culturelles, manuelles, musicales, etc. Cette différence ne peut donc pas être expliquée par une restriction liée à la pathologie, ou encore une stigmatisation et/ou de la peur de faire une crise en public. Cette différence ne

semble pas avoir un impact sur les scores cognitifs au diagnostic mais il sera intéressant de voir si ce point a une influence à plus long terme sur la cognition. Il conviendra alors d'être attentif au fait que les patients atteints d'EKG sont jeunes et peuvent commencer de nouvelles activités qui devront être prises en compte.

Après nous être intéressé à la cognition au moment du diagnostic, nous avons analysé les données cognitives à long terme. Le nombre de patients suivis pendant 3 ans est faible ($n=7$), et nous n'avons trouvé aucun changement significatif des scores cognitifs lors du suivi longitudinal. En termes d'évolution, les scores cognitifs des patients restent stables ou s'améliorent après 3 ans. Ces résultats sont en accord avec des études antérieures montrant que le profil cognitif des patients avec une EKG reste stable avec le temps (Fonseca Wald et al., 2019). Cependant, les études sur le suivi longitudinal de ces patients sont rares et concernent le plus souvent des patients avec une EPR. Or, il faut tenir compte pour l'interprétation de nos résultats que les patients avec une EKG sont dans notre échantillon pour la plupart sont sensibles aux traitements antiépileptiques. En effet, il a été montré que les patients débutant une EKG à l'âge adulte sont pour la plupart pharmacosensibles (Cutting et al., 2002). Seule une patiente a une EKG pharmacorésistante dans notre cohorte. Ainsi, la majorité des patients n'ont plus fait de crise d'épilepsie après le diagnostic et la prise du traitement antiépileptique. De plus, nos résultats doivent être pris avec prudence compte-tenu du faible effectif en suivi à long terme.

En ce qui concerne la réserve cognitive lors du suivi à long terme (à 3 ans), nous avons trouvé une corrélation significative entre l'index de scolarité et les épreuves de fluences verbales, et de rappel différé en mémoire épisodique verbale. De plus, une corrélation a été observée entre l'indice de travail et les épreuves de fluences verbales. Plus ces indices sont élevés, plus les scores des patients dans ces épreuves sont élevés. Ainsi, l'influence du niveau d'étude semble se confirmer à plus long terme dans les épreuves impliquant préférentiellement le langage. L'indice de travail est lié aux épreuves de fluences verbales. Cela peut être associé au fait que les patients qui travaillent sollicitent davantage leurs fonctions exécutives de façon professionnelle, et que ces dernières sont également sollicitées lors de l'épreuve de fluence verbale. Il se pourrait donc que ces difficultés ne soient pas spécifiquement liées au langage, mais plutôt aux fonctions exécutives.

Bien que notre étude présente plusieurs avantages tels que réaliser une évaluation cognitive dès le diagnostic avant mise en place d'un traitement antiépileptique, des limites sont à évoquer. La première concerne le choix du questionnaire de réserve cognitive pour une population jeune.

En effet, les informations demandées lors de ce questionnaire comprennent uniquement la période de vie à l'âge adulte, à partir de 18 ans. Ainsi, les patients très jeunes âgés de 18 à 23 ans présentent des indices bas, alors qu'ils peuvent pratiquer des activités depuis plusieurs années (par exemple, sport-études). Cela est d'autant plus important à prendre en compte que nos patients ont en moyenne 24 ans. Il serait nécessaire de compléter les données avec les activités réalisées de façon régulière avant l'âge de 18 ans. Nos résultats sont également difficilement généralisables, en particulier à long terme en raison du nombre de perdu de vue très important. Cela peut s'expliquer par le fait que la plupart des patients avec une EGG de notre étude sont pharmacosensibles et qu'ils n'ont pas souhaité poursuivre un suivi médical, estimant que celui-ci n'était pas nécessaire, ou préféreraient n'être suivi que par leur médecin traitant. Il semble donc que l'adhérence à la prise en charge soit faible. Il serait donc intéressant de comprendre les facteurs qui conduisent à cette perte d'adhérence afin d'améliorer notre prise en charge. Il serait opportun de renforcer les activités d'éducation thérapeutique dès le diagnostic, en particulier pour ces jeunes patients. En effet, il n'est pas rare de voir des patients interrompre leur suivi et revenir en consultation plusieurs années plus tard en raison de récurrences de crises ou de situations particulières de suivi, telles que pendant une grossesse. L'interprétation des résultats du suivi à 3 ans est également complexe et perd en puissance en raison de l'absence de suivi à long terme chez les sujets contrôles (qui est actuellement en cours) et du nombre élevé de patients perdus de vue.

Il est donc nécessaire de continuer à suivre ces patients, en particulier à long terme, car les études sur ce sujet sont rares. Cela nous permettra de mieux comprendre les facteurs influençant la cognition chez ces patients et notamment de déterminer si d'autres aspects de la réserve cognitive ont une influence sur la cognition à plus long terme. Il sera également important de mieux comprendre les facteurs conduisant à la perte d'adhérence à la prise en charge afin de l'améliorer, notamment grâce à l'éducation thérapeutique du patient.

5. Étude PRECONISE 3 - Identification des facteurs prédictifs de la présence ou de l'apparition de troubles cognitifs dans les épilepsies focales

5.1. Objectifs et hypothèses

L'objectif principal de cette troisième étude consistait à examiner les facteurs prédictifs, tels que l'âge, la réserve cognitive, le traitement antiépileptique, le type d'épilepsie et la présence de comorbidités psychiatriques, en ce qui concerne la présence, l'apparition et la sévérité des troubles cognitifs. Conformément aux études portant sur le profil cognitif à long terme des patients atteints d'épilepsie (Forthoffer et al., 2020), nous anticipons une association entre l'âge de début de la maladie, le nombre de crises et une réserve cognitive limitée avec la présence de troubles cognitifs. Ici, nous allons nous concentrer exclusivement sur les patients présentant une épilepsie focale présumée ou avérée.

5.2. Analyses statistiques

Nous avons effectué des analyses descriptives pour l'ensemble des patients et de leurs sujets contrôles appariés (pour les patients avec une épilepsie focale âgé de moins de 50 ans) sur les caractéristiques sociodémographiques et les données cliniques des patients. Les variables numériques sont présentées sous la forme de moyenne et d'écart-type (e.t). Les variables nominales sont présentées sous la forme de pourcentage. Pour les variables continues et discrètes, nous avons utilisé un test t de Student (ou de Wilcoxon en cas de non-confirmation de la normalité de la distribution des données), et pour les variables catégorielles, un test exact de Fisher ou un test du chi carré.

Les scores bruts ont été transformés en z-scores en utilisant les scores obtenus par le groupe contrôle comme référence pour les patients âgés de moins de 50 ans, et en prenant comme référence les normes des tests utilisés pour les plus de 50 ans. Ce choix a été fait car le groupe contrôle n'était pas équivalent à celui des patients avec une épilepsie focale : le groupe de contrôle étant en moyenne plus jeune et avec un niveau moyen d'études plus élevé. Un score cognitif est considéré altéré si le z-score obtenu est égal ou inférieur à -1,65, et il est considéré comme subnormal si le z-score est égal ou inférieur à -1,28. Les domaines cognitifs ont été subdivisés en cinq domaines : mémoire, mémoire de travail, fonctions exécutives, vitesse de traitement et dénomination orale. Si deux scores ou plus étaient déficitaires dans un domaine cognitif donné, il était considéré comme altéré.

Les scores bruts et les z-scores des patients ont été comparés à ceux des sujets contrôles pour les moins de 50 ans à l'aide d'un test t de Student (ou de en cas de non-confirmation de la normalité de la distribution des données). Une corrélation de Pearson a été utilisée pour évaluer l'intensité et la direction de la corrélation linéaire entre deux ensembles de données.

Pour ce qui est des facteurs prédictifs des troubles cognitifs, nous avons réalisé une régression logistique ordinaire avec analyse multivariée, utilisant une approche de sélection pas à pas descendante. Nous avons vérifié la présence de multicollinéarité et examiné les résidus. L'évolution des scores cognitifs a été comparée entre les différentes visites à l'aide d'une analyse de variance à mesures répétées. Nous avons transformé les scores par domaine cognitif pour le suivi en 0 si le patient avait ses scores qui diminuaient dans le domaine, en 1 si les scores restaient stables, et en 2 si les scores s'amélioraient. Nous avons utilisé le seuil de signification $p \leq 0,05$ pour déterminer la significativité statistique des résultats. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel Jamovi 2.3.18 et XLSTAT Version 2016.02.27444.

5.3. Résultats

Entre juin 2017 et mars 2023 nous avons examinés 281 patients, dont 154 ont été inclus dans notre étude. Parmi ces 154 patients, 107 présentent une épilepsie focale présumée ou avérée. Sur les 90 sujets contrôles, 48 ont pu être appariés au mieux avec des patients présentant une épilepsie focale de moins de 50 ans. Nous n'avons pas pu trouver des sujets témoins appariés pour tous les patients. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sont indiquées dans le Tableau 10. En séparant les patients selon leur âge, nous avons effectivement retrouvé une différence significative sur l'âge ($p < 0,001$) ainsi que le niveau d'étude ($p < 0,001$). Les patients avec une épilepsie d'apparition tardive (après 50 ans) présentent un délai diagnostic plus long que les patients jeunes (avant 50 ans) ($p = 0,007$). Les patients plus jeunes continuent à faire davantage de crises après la mise en place d'un traitement antiépileptique que les sujets plus âgés ($p = 0,047$ à 6 mois, et $p = 0,004$ à 12 mois).

Compte-tenu de ces différences sur les critères sociodémographiques et de la différence méthodologique dans le traitement des données entre les sujets de plus et moins de 50 ans, nous avons décidé d'analyser les groupes séparément.

Tableau 10 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une épilepsie focale nouvellement diagnostiquée selon s'ils ont plus ou moins de 50 ans.

	Age inférieur 50 ans (n=64)	Age supérieur 50 ans (n=43)	P	Age inférieur 50 ans (n=48)	Contrôles (n=48)	P
Sexe (H/F)	29/35	27/16	0,076 ^a	21/27	22/26	0,837 ^a
Latéralité manuelle (G/D)	10/54	3/40	0,235 ^b	7/41	6/42	0,765 ^a
Age (moy, e.t)	32,3 (12,26)	64,6 (8,48)	<0,001 ^{*,d}	27,81 (9,23)	28,1 (10,23)	0,867 ^c
Nombre d'années d'études (moy, e.t)	12,9 (2,12)	11,3 (2,43)	<0,001 ^{*,c}	13,35 (1,82)	13,8 (2,08)	0,275 ^c
Latéralisation épilepsie (G/D/B)	22/29/1	15/15/2	0,571 ^b	17/22/0	N.A	N.A
Type d'épilepsie focale (n,%)						
Temporale	46 (71,9%)	36 (83,7%)	0,498 ^a	38 (79,2%)	N.A	N.A
Extra-temporale	18 (28,1%)	7 (16,3%)		10 (20,8%)		
Lésion IRM (O/N)	16/45	13/30	0,654 ^a	12/33	N.A	N.A
Plus de 10 crises avant diagnostic (O/N)	21/40	9/33	0,188 ^b	16/29	N.A	N.A
Délai diagnostic (END/AER)	38/26	14/29	0,007 ^{*,a}	30/18	N.A	N.A
Crises entre le diagnostic et 6 mois (O/N)	16/33	5/32	0,047 ^{*,b}	13/23	N.A	N.A
Crises entre 6 et 12 mois (O/N)	14/21	2/25	0,004 ^{*,b}	14/12	N.A	N.A
Crises entre 12 mois et 3 ans (O/N)	4/6	3/14	0,365 ^b	4/3	N.A	N.A

^atest de Chi-2, ^btest exact de Fisher, ^ctest t de Student, ^dU de Mann-Whitney, H = homme, F = Femme, G = gauche, D = droite, B = bilatérale, moy = moyenne, e.t = écart-type, O = oui, N = non, END = épilepsie nouvellement diagnostiquée, EAR = épilepsie d'apparition récente, BNP = bilan neuropsychologique et N.A = non applicable.

5.3.1. Épilepsie focale présumée ou avérée qui a débutée avant l'âge de 50 ans

a) Profil cognitif au moment du diagnostic

Ces patients ont donc été appariés spécifiquement à des sujets contrôles appariés. Les caractéristiques des groupes sont mentionnées dans le Tableau 10. En comparant les scores bruts des patients, il est retrouvé des différences significatives dans plusieurs domaines cognitifs avec des scores abaissés pour les patients ou de temps de réalisation plus long.

Au niveau de la mémoire verbale, il est retrouvé une différence significative sur la somme des rappels totaux à court terme (p=0,038), en rappel libre différé (p=0,031) et en rappel total différé (p=0,016).

En mémoire de travail, il y a une différence significative sur l'empan de chiffre envers (p=0,016).

Au niveau des fonctions exécutives, il y a des différences significatives sur le temps interférence-dénomination du Stroop ($p=0,002$), sur les fluences verbales littérales ($p=0,004$) et sur les fluences verbales catégorielles ($p<0,001$).

En vitesse de traitement, il y a une différence significative sur les scores au subtest du Code ($p=0,047$).

En accès au lexique, la vitesse de dénomination est significativement ralentie pour les patients comparativement aux sujets contrôles ($p=0,008$).

Au niveau des questionnaires, il est uniquement retrouvé une différence significative sur l'index de réserve cognitive de loisirs ($p=0,016$).

Nous avons transformé les scores cognitifs en scores z pour chaque domaine évalué : mémoire verbale, mémoire non verbale, mémoire de travail, fonctions exécutives (inhibition, flexibilité et initiation verbale), vitesse de traitement et dénomination orale. Aucun z-score moyen ne se situe en-dessous du seuil pathologique (-1,65), ou même celui du seuil subnormal (-1,28) (voir Figure 15).

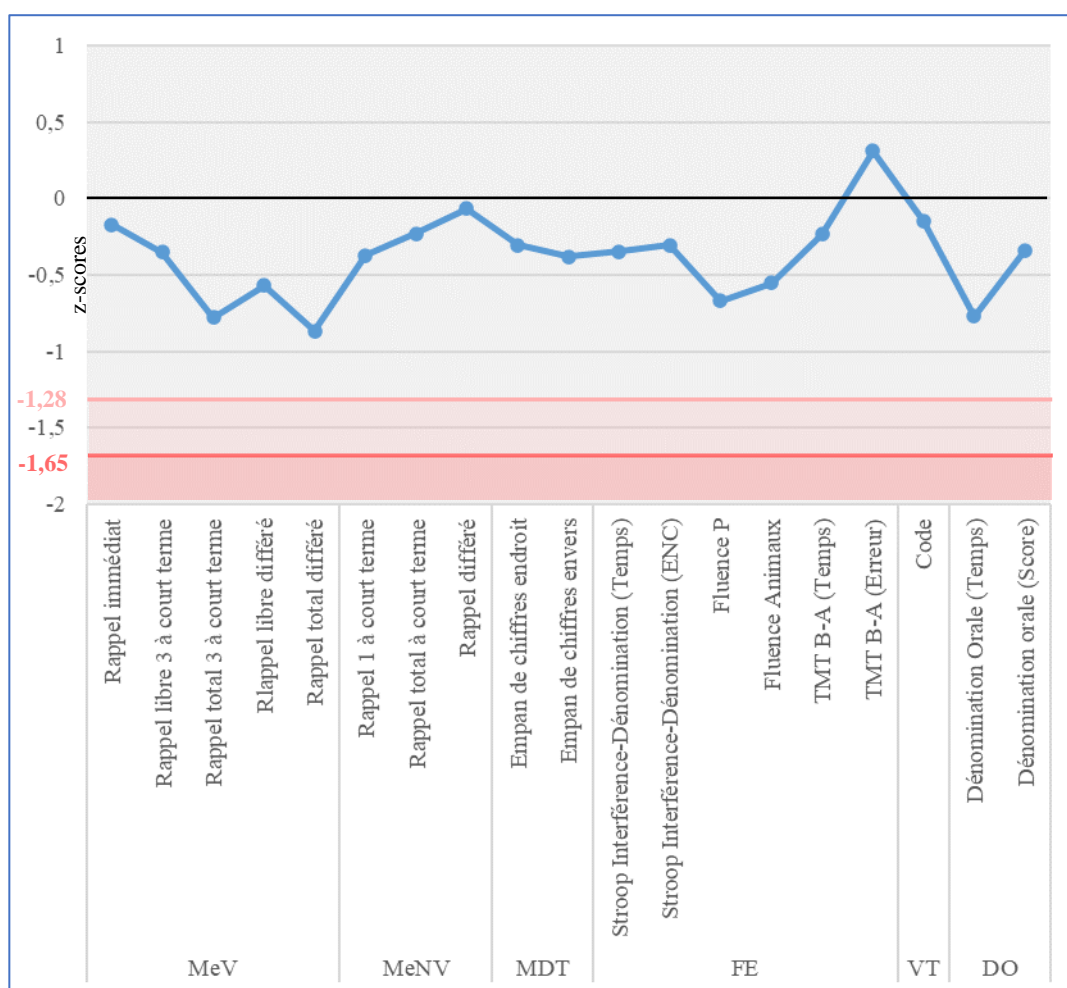


Figure 15 - z-scores des patients avec une épilepsie focale présumée ou avérée débutée avant 50 ans

Une régression logistique ordinaire a été menée afin de trouver un modèle pour les facteurs prédictifs des troubles cognitifs au moment du diagnostic. Nous n'avons pas été en mesure de trouver un modèle prédictif significatif.

En ce qui concerne la réserve cognitive des corrélations de Pearson ont été réalisées 2 à 2. Les résultats sont synthétisés dans le Tableau 11.

Tableau 11 - Corrélation entre les scores cognitifs et les index de réserve cognitive à V0 pour les patients avec une épilepsie focale débutée avant 50 ans

	Index de réserve cognitive	r	p
Initiation verbale – Fluence P	Scolaire	0,323	0,011
	Loisirs	0,294	0,022
Initiation verbale – Fluence Animaux	Travail	0,318	0,012
	Loisirs	0,293	0,022
Flexibilité – Erreur B-A	Scolaire	-0,334	0,01
Dénomination orale - Temps	Travail	-0,262	0,041
	Loisirs	-0,362	0,004
Dénomination orale - Score	Travail	0,393	0,002
	Loisirs	0,398	0,001

b) Evolution du profil cognitif des patients avec une épilepsie focale débutée avant 50 ans

Sur les 63 patients avec une épilepsie focale débutée avant 50 ans, 10 ont actuellement réalisé leur visite à 3 ans. Sur les 63 patients inclus à V0, 11 ont été perdus de vue entre la visite V0 et V1, 11 entre la V1 et la V2, et 2 entre la V2 et la V3. Entre la V2 et la V3, 3 patients ont également été exclus car ils ont bénéficié d'une chirurgie cérébrale. Le nombre de patients étant faibles, les analyses statistiques sont limitées.

Au niveau descriptif, nous retrouvons que 48% des patients à V0 ont au moins un trouble cognitif contre 40% en V3. La majorité des patients ont tout au long du suivi aucun trouble cognitif objectivé (Figure 16).

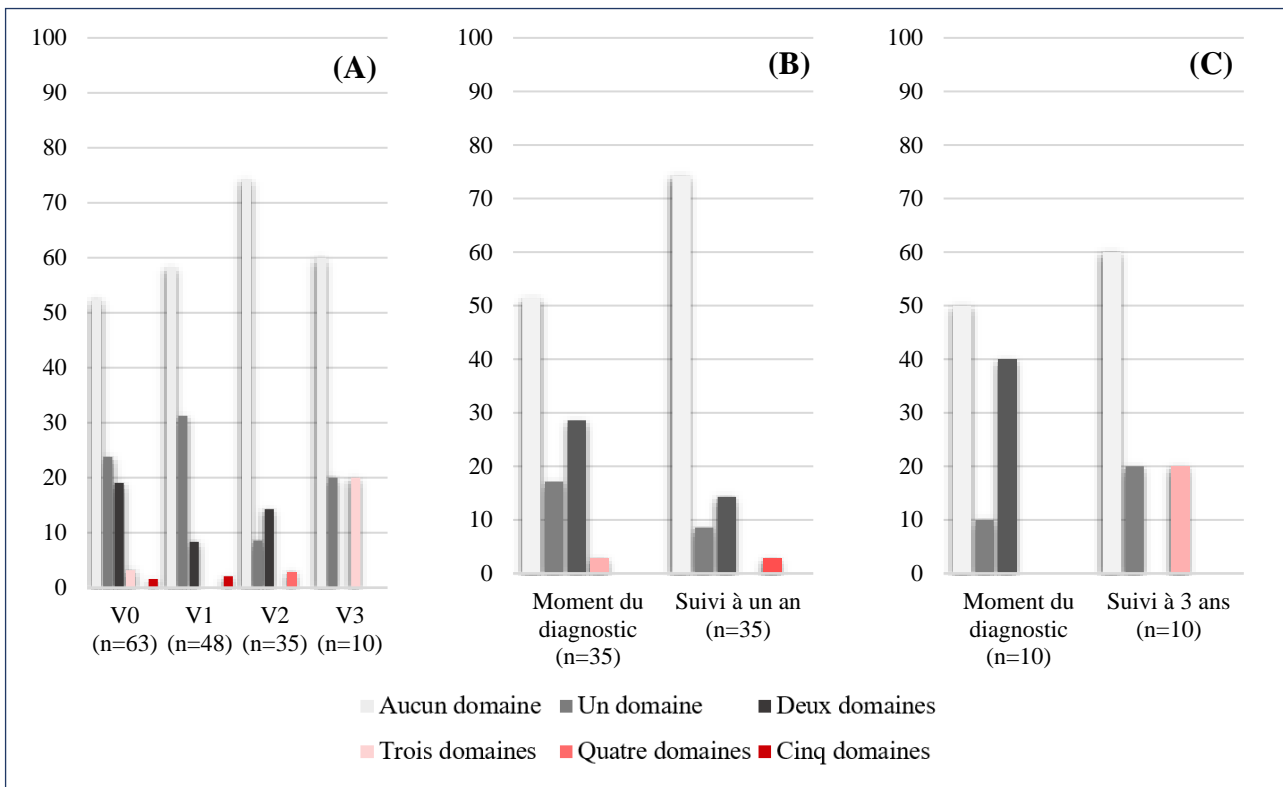


Figure 16 - Nombre de domaine(s) cognitif(s) altéré(s) selon si l'âge de début de crise est inférieur à 50 ans. (A) tous les patients ; (B) les patients qui ont effectué le suivi à un an ; (C) les patients qui ont effectué le suivi à 3 ans.

Il n'a pas été retrouvé de régression logistique ordinaire significative avec analyse multivariée. Il n'a pas été retrouvé de résultat significatif et le choix des variables est limité compte-tenu du nombre de patients. Au mieux, nous retrouvons un modèle à $p=0,12$ pour expliquer les changements cognitifs entre V0 et V3. Les facteurs qui ressortiraient seraient alors le nombre d'années d'études, le délai entre le diagnostic et la 1^{ère} crise, le nombre de crise, l'index de réserve cognitive de loisirs et les scores de la BDI à la visite initiale.

Une ANOVA à mesures répétées ne met en évidence aucun résultat significatif sur les scores bruts des patients entre V0-1-2-3 après corrections de Bonferroni.

Aucune corrélation significative n'est retrouvée entre les scores cognitifs et les scores en réserve cognitive à V3.

En proportion, il est constaté que la majorité des patients ont des performances cognitives stables (Figure 17).

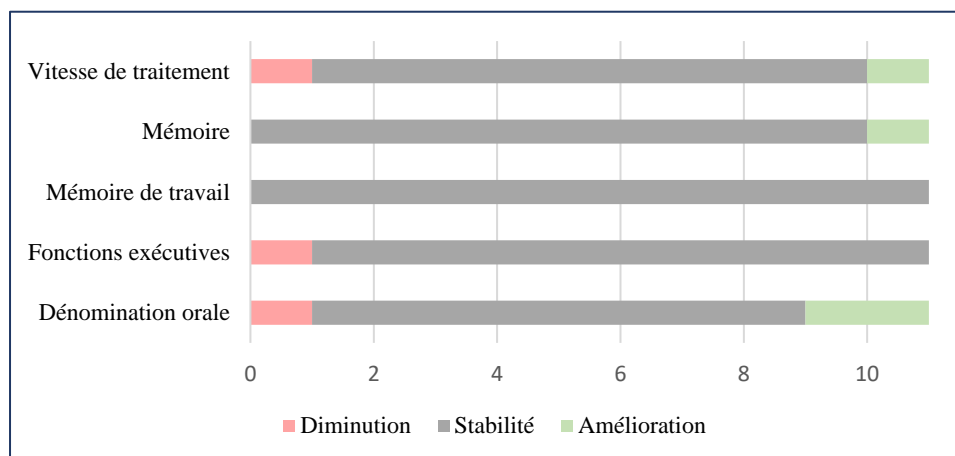


Figure 17 - Proportion de l'évolution par domaine cognitif des patients avec une épilepsie focale débutée avant 50 ans entre la visite V0 et V3.

Par ailleurs, dans notre échantillon de 107 patients avec une END focale, 9 patients ont une EPR temporale. Parmi ces 9 patients, tous ont débuté leur épilepsie avant l'âge de 50 ans, 2 ont été opérés pour leur épilepsie, 1 patiente a bénéficié d'une SEEG et a été récusée pour la chirurgie, 3 ont refusé pour l'instant d'entamer les investigations pré-chirurgicales et 2 ont débuté les investigations pré-chirurgicales.

Ces patients ont en moyenne 23,22 ans (médiane 23 ans), un âge de 1^{ère} crise à 18,34 ans en moyenne (médiane 18,25 ans) et 13 années d'étude (médiane 12). Le délai diagnostique entre la 1^{ère} crise et le diagnostic est d'environ 3 ans et 8 mois (voir Tableau 12).

Tableau 12 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une épilepsie focale nouvellement diagnostiquée de moins de 50 ans selon s'il y a une EPR.

	Patients avec une EPR (n=9)	Patients de moins de 50 sans EPR (n=55)	p
Genre (H/F)	2/7	27/28	0,166 ^b
Age (moy, e.t)	23,22 (3,19)	33,96 (12,4)	0,007^{d,*}
Latéralité manuelle (G/D)	0/9	10/45	0,333 ^b
Nombre d'années d'étude (moy, e.t)	13 (2,74)	12,91 (2,03)	0,906 ^b
Lésion IRM (O/N)	5/4	11/41	0,045^{b,*}
Latéralité de l'épilepsie (G/D/B)	3/6/0	19/23/1	0,723 ^b
Plus de 10 crises avant diagnostic (O/N)	7/2	16/38	0,009^{b,*}
Age au moment de la 1 ^{ère} crise (moy, e.t)	18,34 (5,46)	30,96 (10,76)	<0,001^{d,*}

^atest de Chi-2, ^btest exact de Fisher, ^ctest t de Student, ^dtest de U Mann-Whitney, H = homme, F = Femme, G = gauche, D = droite, B = bilatérale, moy = moyenne, e.t = écart-type, O = oui, N = non, END = épilepsie nouvellement diagnostiquée, EAR = épilepsie d'apparition récente et N.A = non applicable.

Les patients avec une EPR n'ont pas plus de troubles que les patients sans EPR. Il n'y a pas de différences significatives (Figure 18). Il en est de même sur les scores cognitifs bruts des patients.

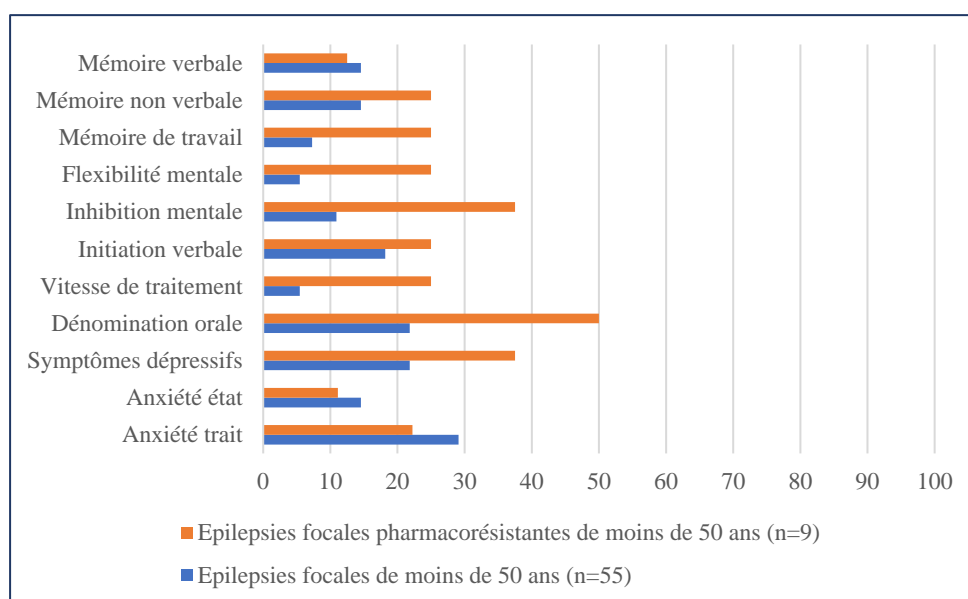


Figure 18 - Prévalence des troubles cognitifs par domaine cognitif au moment du diagnostic selon la présence d'une pharmacorésistance.

Cependant, il est retrouvé une différence significative sur la proportion de patient avec un score déficitaire au premier rappel en mémoire non verbale. Les patients avec une EPR ont majoritairement un score déficitaire à ce rappel comparativement aux patients qui n'ont pas une EPR ($p=0,002$).

5.3.1. Épilepsie focale présumée ou avérée qui a débutée après l'âge de 50 ans

a) Profil cognitif au moment du diagnostic

Les patients qui ont une épilepsie focale qui a débuté après 50 ans n'ont pas de sujets contrôles appariés. Leurs scores ont donc été classés en préservés ou déficitaires selon les normes du test utilisé.

Pour les patients de plus de 50 ans, un z-score moyen se trouve sous le seuil pathologique pour le score de la DO-80, et un z-score moyen se trouve dans le seuil subnormal pour le score du Stroop en temps de réalisation (voir Figure 19).

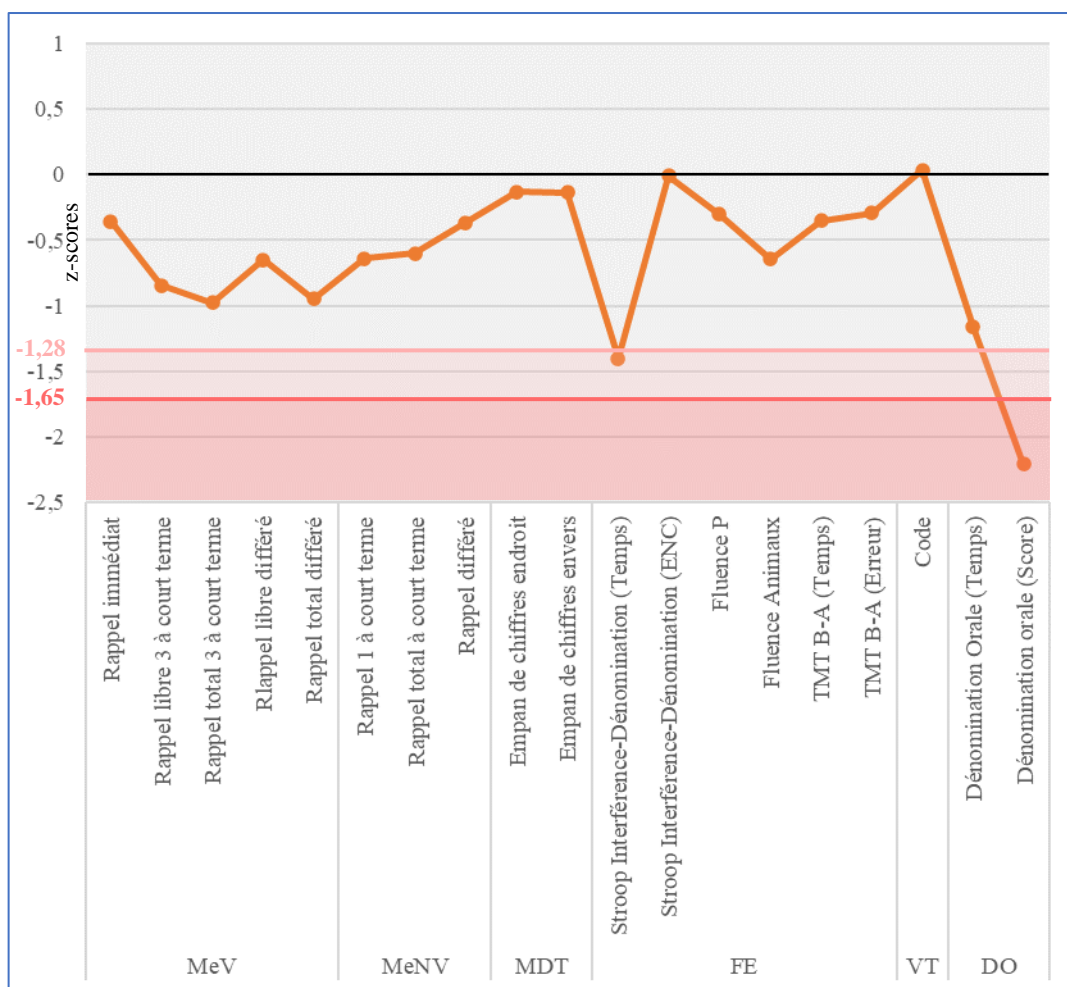


Figure 19 - z-scores des patients avec une épilepsie focale présumée ou avérée débutée après 50 ans

Une régression logistique ordinaire a été menée afin de trouver un modèle pour les facteurs prédictifs des troubles cognitifs au moment du diagnostic. Nous n'avons pas été en mesure de trouver un modèle prédictif significatif.

En ce qui concerne la réserve cognitive des corrélations de Pearson ont été réalisées 2 à 2. Les résultats sont synthétisés dans le Tableau 13.

Tableau 13 - Corrélation entre les scores cognitifs et les index de réserve cognitive à V0 pour les patients avec une épilepsie focale débutée après 50 ans

	Index de réserve cognitive	r	p
Mémoire de travail – Empan endroit	Scolaire	0,332	0,029
	Travail	0,392	0,009
Initiation verbale – Fluence P	Scolaire	0,369	0,015
	Travail	0,35	0,021
Initiation verbale – Fluence Animaux	Travail	0,318	0,012
	Loisirs	0,293	0,022
Flexibilité – Temps B-A	Travail	-0,337	0,029
Vitesse de traitement	Scolaire	0,351	0,021
	Travail	0,386	0,011

b) Evolution du profil cognitif des patients avec une épilepsie focale débutée après 50 ans

Sur les 43 patients avec une épilepsie focale débutée après 50 ans, 16 ont actuellement réalisé leur visite à 3 ans. Sur les 43 patients inclus à V0, 11 ont été perdus de vue entre la visite V0 et V1, 5 entre la V1 et la V2, et 3 entre la V2 et la V3. Entre la V2 et la V3, un patient est décédé. Le nombre de patients étant faibles, les analyses statistiques sont limitées.

Au niveau descriptif, nous retrouvons une prévalence d'au moins un trouble cognitif pour 66% des patients contre 56% à V3. La prévalence des patients avec trois domaines cognitifs altérés ou plus à V0 est de 14% contre 19% à V3. Les résultats sont dans la Figure 20.

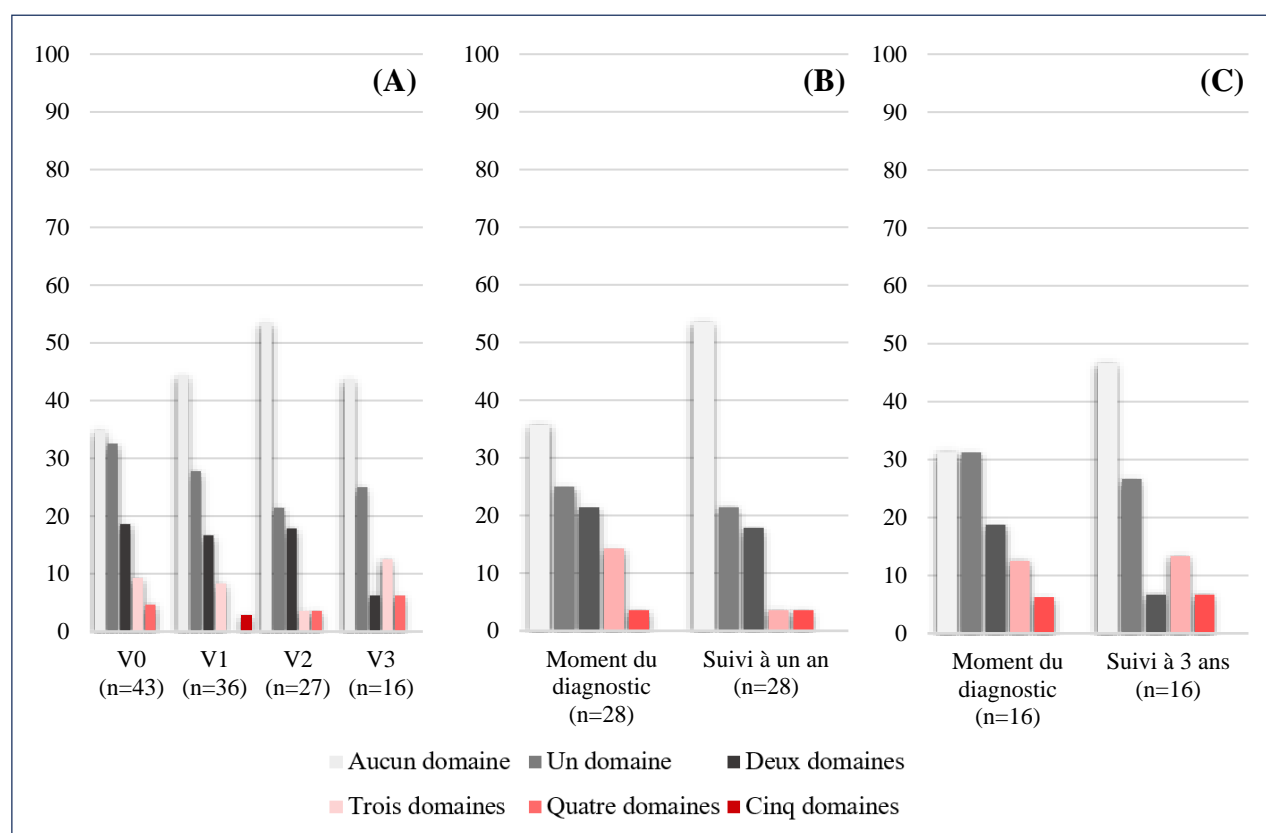


Figure 20 - Nombre de domaine(s) cognitif(s) altéré(s) selon si l'âge de début de crise est supérieur à 50 ans. (A) tous les patients ; (B) les patients qui ont effectué le suivi à un an ; (C) les patients qui ont effectué le suivi à 3 ans.

Il n'a pas été retrouvé de régression logistique ordinaire significative avec analyse multivariée. Il n'a pas été retrouvé de résultat significatif et le choix des variables est limité compte-tenu du nombre de patients.

Une ANOVA à mesures répétées ne met en évidence aucun résultat significatif sur les scores bruts des patients entre V0-1-2-3 après corrections de Bonferroni.

Il est retrouvé une corrélation significative entre la somme des rappels totaux à court terme en mémoire verbale à V3 et le score d'index de réserve cognitive de travail ($r=0,504$, $p=0,047$).

En proportion, la majorité des patients ont des performances cognitives stables (Figure 21).

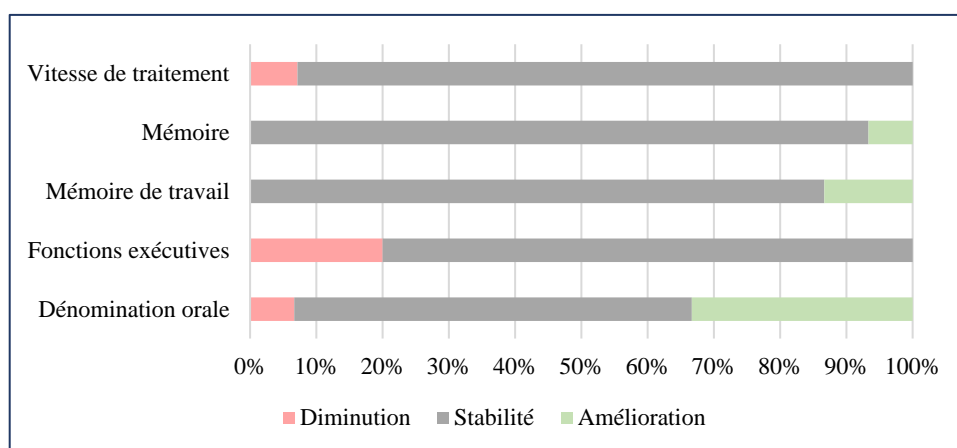


Figure 21 - Proportion de l'évolution par domaine cognitif des patients avec une épilepsie focale débutée après 50 ans entre la visite V0 et V3.

Sur l'ensemble des patients suivis, un seul patient a eu un diagnostic de pathologie neurodégénérative de type MA. Aucun des patients avec une épilepsie focale présumée ou avérée débutée après 50 ans n'a une EPR.

5.4. Discussion

Nous avons conduit une étude sur la prévalence des troubles cognitifs dans les épilepsies focales présumées ou avérées nouvellement diagnostiquées. Au total, 107 patients avec une épilepsie focale présumée ou avérée ont été inclus et ont réalisé un BNP initial avant la prise d'un traitement antiépileptique. Parmi ces 107 patients, nous avons identifié 64 patients qui ont débuté leur épilepsie avant 50 ans, et 43 qui ont débuté leur épilepsie après 50 ans. Les caractéristiques de ces deux groupes diffèrent significativement au niveau de l'âge, du délai diagnostique, du niveau d'études, ainsi qu'au niveau de la persistance des crises d'épilepsie au cours du suivi longitudinal. De plus, nous n'avons pas pu trouver suffisamment de sujets témoins pour appairer tous les patients. Certaines études sur la cognition dans les END ont également choisi de séparer leur cohorte en fonction de l'âge des patients notamment par des critères d'inclusion ou d'exclusion spécifiques (Taylor et al., 2010; Witt et al., 2014). Nous avons ainsi décidé de considérer séparément les données de ces deux groupes, conformément à la méthodologie différente utilisée pour chacun d'eux, ainsi qu'à d'autres études de la littérature.

Les études dans ce domaine montrent l'existence de troubles cognitifs dans les END focales dès le diagnostic (Aikiä et al., 1995; Äikiä et al., 2001; Kälviäinen et al., 1992; Taylor et al., 2010; Witt & Helmstaedter, 2012). La majorité de nos patients ont une ELT, que ce soit parmi ceux qui ont débuté leur épilepsie avant 50 ans (72%), que ceux qui l'ont débuté après 50 ans (84%). Étant donné que l'ELT est la forme la plus courante d'épilepsie, notre cohorte semble représenter les patients avec une épilepsie de manière générale.

5.4.1. Épilepsie focale présumée ou avérée débutée avant 50 ans

Pour le groupe des patients qui ont débutés leur épilepsie avant 50 ans, nous avons réussi à constituer un groupe de sujets contrôles. Ainsi, les scores des patients ont été comparés à des scores cognitifs obtenus de manière similaire, avec le même nombre d'épreuves réalisées. La fatigue des participants induite par la réalisation d'un BNP peut donc être considérée comme équivalente. Cela permet d'éliminer une problématique non négligeable dans la pratique clinique de la neuropsychologie en France, à savoir l'utilisation de normes vieillissantes. En effet, les normes utilisées ont en moyenne 17 ans pour les épreuves que nous avons choisies pour notre BNP. Cela soulève des questions quant à l'utilisation de ces normes, d'autant plus que l'âge moyen des patients de notre groupe d'étude est de 32 ans. Il y a donc une différence de 15 ans entre l'âge moyen des patients et celle des normes, soit plus d'une génération. Il est d'autant plus crucial de prendre en considération ces éléments pour les sujets jeunes qui ont toujours connu et grandi avec les nouvelles technologies. Leur utilisation peut avoir des répercussions sur leur développement et entraîner des changements sur le plan cognitif. Cependant, les études actuelles sont insuffisantes pour établir des conclusions définitives à ce sujet (Gottschalk, 2019). Étant donné les changements récents et l'importance croissante des écrans dans la vie quotidienne, il semble nécessaire de réactualiser les normes de nos tests plus régulièrement. Chez les sujets âgés de plus de 50 ans, il a été montré que les scores obtenus lors des épreuves informatisées et papier-crayon diffèrent en fonction du niveau d'éducation des patients. Cela peut être lié au fait que les individus avec un niveau d'éducation plus élevé ont souvent un accès plus facile aux nouvelles technologies et ont également probablement une plus grande expérience de leur utilisation dans leur environnement professionnel (Pelegriani et al., 2023). Pour compenser cette limitation importante, nous avons apparié nos patients à des sujets témoins, comme l'ont fait certaines des études dans le domaine des END (Aikiä et al., 1995; Bjørke et al., 2021; Kälviäinen et al., 1992; Taylor et al., 2010). Cela semble d'autant plus important pour les sujets jeunes qui ont grandi dans un environnement en constante évolution.

Au moment du diagnostic d'épilepsie, nous constatons chez ces patients des scores cognitifs significativement plus bas que chez les individus en bonne santé dans plusieurs domaines cognitifs. En ce qui concerne la mémoire épisodique verbale, cela se manifeste par des scores inférieurs en termes de somme des rappels totaux à court terme, rappel libre différé et rappel total différé. Il semble donc que les patients éprouvent davantage de difficultés à maintenir en mémoire des informations verbales sur le long terme, ce qui suggère que l'encodage et le stockage de ces informations soient plus difficiles que pour les sujets témoins. Cela peut s'expliquer par le fait que notre cohorte est principalement composée de patients avec une ELT. Ainsi, il semble qu'une différence au niveau de la mémoire, un trouble fréquemment rapporté chez les patients avec une ELT (Bora & Meletti, 2016; Lomlomdjian et al., 2017; Witt & Helmstaedter, 2015), soit présent dès le diagnostic. En ce qui concerne la mémoire de travail, cela concerne les empan de chiffres envers. Au niveau des fonctions exécutives, cela concerne le score temps en inhibition. Ainsi, les patients semblent plus lents à effectuer une épreuve nécessitant des capacités d'inhibition verbale. Les performances en termes de fluence verbale catégorielle et littérale sont également réduites. Cela peut être mis en lien avec des scores plus bas en mémoire de travail. En effet, cette dernière est nécessaire pour ne pas répéter plusieurs fois les mêmes items et pouvoir maintenir une stratégie adaptée dans la recherche des mots. Lors de la dénomination orale, cela se manifeste par un temps plus ralenti. Une fois de plus, cela peut être lié aux scores réduits au niveau des fonctions exécutives, notamment l'inhibition. Enfin, les patients sont également plus ralentis que les sujets sains. L'épreuve utilisée est une épreuve motrice requiert la reproduction écrite d'éléments, ce qui fait que le ralentissement observé concerne davantage un aspect moteur. Malgré des scores cognitifs inférieurs, cela ne signifie pas pour autant que les scores dépassent le seuil pathologique comparativement aux sujets sains. Par conséquent, les patients ont des performances moins bonnes, mais elles restent dans les normes. Les différences sont donc subtiles ou masquées par l'effet de groupe.

De même que pour les patients avec une EGG nouvellement diagnostiquée, nous observons chez nos patients une réduction de l'indice de loisirs par rapport aux sujets sains. Cette constatation peut s'expliquer par le fait que les patients sont en moyennes jeunes et que le questionnaire utilisé ne prend en compte que les activités réalisées de façon régulière à partir de l'âge de 18 ans. De plus, aucune corrélation n'a été trouvée entre les indices de réserve cognitive (éducation, loisirs et travail) et les performances cognitives des patients au moment du diagnostic. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les scores à ces indices sont assez proches pour les patients jeunes compte-tenu de la modalité de cotation de ce questionnaire. En effet,

les années de pratique sont évaluées par tranche de cinq ans. Par conséquent, si un patient a pratiqué une activité pendant un an, son score sera de 5. Nous pouvons également mentionner le fait que les personnes témoins volontaires pour réaliser l'étude sont plus enclin à s'engager dans des activités et à être plus volontaires. Ainsi, il existe un biais de volontariat selon lequel les caractéristiques des participants volontaires diffèrent de celles des non-volontaires.

En ce qui concerne l'évolution du profil cognitif et des facteurs prédictifs de l'apparition ou de la présence de troubles cognitifs, aucun facteur ni de changement significatif n'ont été identifiés. Les patients montrent pour la majorité d'entre eux une stabilité de leurs performances en trois ans de suivi. Le suivi cognitif à long terme des patients avec une END focale est rare et les résultats sont hétérogènes. Certaines études ont mis en évidence une stabilité des performances après cinq ans (Aikiä et al., 1999; Äikiä et al., 2001; Taylor & Baker, 2010), tandis que d'autres ont montré une baisse de performances en mémoire et en vitesse de traitement (Taylor & Baker, 2010). Cependant, dans cette dernière étude, l'âge des patients étaient très variable, de 15 à 78 ans au moment du BNP initial. Or, ici nous ne mentionnons ici que les patients qui ont débuté une épilepsie avant l'âge de 50 ans. Nos résultats corroborent donc les observations les plus fréquentes dans cette population.

Durant le suivi longitudinal des patients, 9 patients ont développé une EPR et ont été sortis de l'étude en lien avec la réalisation d'investigations préchirurgicales. En effet, lors de ce parcours, les patients ont des BNP plus exhaustifs et ont pour certains bénéficiés de chirurgie cérébrale. Comparativement aux autres patients, ceux présentant une EPR sont plus jeunes, présentent plus souvent une lésion à l'IRM, ont fait plus de 10 crises avant le diagnostic et ont eu leur première crise d'épilepsie à un âge plus précoce. Ces patients ont tous une ELT, ce qui est en concordance avec les études sur les facteurs conduisant à une pharmacorésistance (Choi et al., 2016; Fiest et al., 2017; Luciano & Shorvon, 2007; Téllez-Zenteno et al., 2014). En effet, la fréquence des crises avant traitement (Fiest et al., 2017; Téllez-Zenteno et al., 2014), la durée de l'épilepsie (Luciano & Shorvon, 2007), et la localisation temporelle de l'épilepsie (Choi et al., 2016) ont été identifiées comme des facteurs favorisant la pharmacorésistance. En ce qui concerne le versant cognitif, les patients atteints d'EPR présentent plus fréquemment un rappel à court terme altéré dans la mémoire épisodique non verbale, dépassant souvent le seuil pathologique par rapport aux autres patients. Aucune autre différence n'a été observée dans un autre domaine cognitif. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative sur la répartition de la latéralité de l'épilepsie, nous constatons que dans le groupe EPR, 67% des patients présentent une épilepsie latéralisée à droite, contre 42% chez les patients avec une épilepsie

pharmacosensible. Ce point peut expliquer la légère différence observée en mémoire épisodique non verbale. Cette légère différence est importante car elle apparaît dès le diagnostic, il convient donc d'évaluer cette sphère cognitive avec une attention particulière.

5.4.2. Epilepsie focale présumée ou avérée débutée après 50 ans

Pour les patients qui ont débuté leur épilepsie après 50 ans, le groupe de sujets témoins n'est actuellement pas comparable à celui des patients en termes d'âge et de nombre d'années d'études. Nous n'avons pas réalisé de comparaisons entre les sujets témoins et les patients lorsque l'âge était supérieur à 50 ans. Par conséquent, les résultats sont basés sur l'analyse des scores bruts en fonction des normes des tests utilisés. Bien que nous ayons mentionné des limites à l'utilisation des normes pour les sujets jeunes, il n'en reste pas moins des avantages. En effet, les normes de tests, bien que vieillissantes, présentent l'avantage d'avoir été établies sur un large échantillon, souvent composé de plusieurs centaines de personnes. Elles ont bénéficié d'une validation psychométrique et permettent de mettre en évidence, de manière statistiquement robuste, la prévalence des troubles cognitifs.

Au moment du diagnostic, les scores en inhibition verbale dépassent le seuil subnormal, tandis que les scores en dénomination orale (au niveau du score) dépassent le seuil pathologique. Ces résultats peuvent être attribués au fait que les capacités de dénomination orale font appel aux fonctions exécutives, en particulier à l'inhibition (liés aux seuils d'activation des unités lexicales, mentionnés ci-dessus). Cela est d'autant plus important que lors de la passation de l'épreuve de dénomination orale, il s'agit du premier item dit qui est pris en compte. Ainsi, si le patient manifeste une certaine impulsivité dans ses réponses, il se voit pénalisé. Pour valider ces résultats, il sera nécessaire de continuer le recrutement des sujets sains âgés de plus de 50 ans. En ce qui concerne la réserve cognitive, qui a été davantage étudiée chez les personnes de plus de 50 ans que chez les plus jeunes, des corrélations entre les scores de travail et de scolarité et les scores en fluences verbales, de flexibilité mentale et de vitesse de traitement ont été observées. Plus ces indices sont élevés, meilleurs sont les scores cognitifs. Il est donc important de prendre en compte la réserve cognitive pour interpréter les résultats, en particulier pour évaluer l'évolution de ces scores.

En ce qui concerne l'évolution du profil cognitif et des facteurs prédictifs de l'apparition ou de la présence de troubles cognitifs, nous avons constaté une stabilité des performances des patients au fil du temps. Ainsi, aucun facteur prédictif des scores cognitifs n'a été identifié. Ces résultats ne corroborent pas ceux de Taylor et collègues (2010), qui ont mis en évidence une

baisse des scores en mémoire en vitesse de traitement après 5 ans de suivi. C'est la seule étude à notre connaissance qui incluait un suivi longitudinal des patients avec une END de plus de 50 ans. Cependant, cette étude ne concernait pas uniquement ces patients mais tous les patients adultes dès l'âge de 18 ans. Sur le plan qualitatif, nous avons constaté lors d'un suivi longitudinal de 3 ans que 20% des patients présentaient une baisse de leurs performances au niveau exécutif, dépassant le seuil pathologique, tandis que 31% d'entre eux amélioraient leurs scores en dénomination orale, normalisant ainsi leurs performances. L'amélioration en dénomination orale peut résulter d'un effet test-retest car ces patients rencontrent initialement plus de difficultés à dénommer correctement les images. Il ne s'agit donc pas du temps de réalisation qui les pénalise lors de cette épreuve. Le fait de répéter cette épreuve leur permettrait d'accéder plus facilement à la réponse attendue. En ce qui concerne la baisse au niveau des fonctions exécutives, il conviendra également de vérifier ce point avec le suivi longitudinal des sujets sains. Nous pouvons éliminer la cause d'une leucopathie vasculaire avec évolution liée à l'âge car ces patients ont été exclus de l'étude. En effet, la présence d'une leucopathie aurait une influence sur les scores cognitifs en mémoire de travail, vitesse de traitement et inhibition chez des sujets sains de plus de 60 ans (Wiggins et al., 2019). De plus, la plupart des patients ont réalisé une IRM qui permet de mettre en évidence la présence d'une lésion cérébrale évolutive. Nous pouvons également évoquer, pour cette baisse au niveau exécutif, que dans ce groupe de patients, certains travaillent encore, d'autres non, et d'autres encore changent de statut pendant le suivi longitudinal avec un passage en retraite. Ce dernier point est important à prendre en considération car il a été montré qu'il pouvait exister une baisse de performances cognitives les années suivant le début de la retraite (Adam et al., 2013; Bonsang et al., 2012).

Lors du suivi longitudinal de ces patients, aucun n'a développé une épilepsie pharmacorésistante et un seul patient a reçu un diagnostic de pathologie neurodégénérative de type MA. Ces résultats vont dans le sens de précédentes études qui montrent que les patients qui développent une épilepsie tardivement (après 50 ans) ont de meilleures réponses au traitement antiépileptique (Piccenna et al., 2022).

5.4.3. Limites et forces de l'étude

Quelques limites à notre étude doivent être mentionnées. La plus importante est celle de la différence méthodologique imposée entre le groupe de patients âgés de moins et de plus de 50 ans, en raison du manque de sujet témoins. De plus, pour les sujets de moins de 50 ans, nous n'avons pas réussi à appairer tous les patients, notamment ceux avec les plus faibles niveaux

d'études. Nous avons un biais de représentativité car les analyses portent sur les sujets ayant un niveau d'études plus élevé que la cohorte générale. Ainsi, notre étude n'est pas totalement représentative de tous les patients avec une END focale.

Dans cette étude, le nombre de patients perdus de vue est également très élevé. Ce point peut s'expliquer par le fait que la plupart des patients sont pharmacosensibles et ne ressentent pas la plus-value de réaliser un suivi régulier en milieu hospitalier. Ce sont donc des patients qui ne font plus de crises, se sentent « guéris » et qui négligent leur suivi médical. Notre échantillon perd donc en représentativité au fil du suivi longitudinal. Il est donc nécessaire de renforcer l'adhérence des patients à la prise en charge afin de pouvoir mener un suivi longitudinal plus représentatif. De plus, avec la multiplicité des BNP nous induisons un effet test/retest qui la plupart du temps abaisse l'anxiété liée à la situation d'évaluation. Cela peut conduire à ce que le patient améliore ses scores avec le temps. Les patients n'ont pas tous le même traitement antiépileptique, certains ont changé de traitement en raison d'effets secondaires, avec des posologies différentes, et les effets de chacun des traitements n'ont pas été examinés séparément pour constater leur influence sur la cognition.

Le choix d'inclure des sujets sains est une force, mais peu aussi devenir une limite car il faut tenir compte du fait que ces sujets peuvent être moins investis dans le BNP ou, au contraire, beaucoup plus. En effet, le recrutement des sujets sains s'est fait sur le principe du volontariat et de prise de contact. Ainsi, la plupart des sujets ont pour pris l'initiative de nous contacter pour participer à l'étude, ce qui peut introduire un biais de volontariat.

La force de notre étude réside dans la réalisation d'un BNP avant la mise en place d'un traitement antiépileptique, ce qui contraint le psychologue spécialisé en neuropsychologie à être très flexible. En effet, dès lors qu'un diagnostic est posé, il est nécessaire de voir rapidement le patient afin que le traitement antiépileptique puisse être initié le plus tôt possible, compte-tenu du risque de récurrence de crises. Ainsi, certains patients n'ont pas pu être évalués avant la mise en place du traitement en raison de la disponibilité limitée du thérapeute.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les normes des tests sont une question très importante et il est nécessaire d'en discuter plus en détails. Nous avons fait le choix d'inclure des sujets sains afin que les scores cognitifs de ces sujets soient obtenus dans des conditions les plus similaires possibles à celles des patients. En effet, les patients et les sujets sains ont effectué les mêmes épreuves, tandis que pour établir certaines normes de test, les sujets ne réalisent qu'une seule épreuve ou plusieurs de la même fonction. Il peut donc y avoir moins de fatigue ou alors le sujet peut être favorisé en réalisant des épreuves similaires, ce qui peut entraîner de

meilleures performances. Par exemple, les conditions d'application des épreuves qui composent le GREFEX préconisent que les épreuves soient réalisées dans le même ordre que celui utilisé pour la normalisation des épreuves (Godefroy & GREFEX). Ainsi, nous avons considéré le choix des sujets sains comme étant le meilleur d'un point de vue méthodologique.

Notre étude permet au patient d'avoir un BNP qui leur servira de référence sur le plan cognitif, et cela même si le patient a été perdu de vue. Par exemple, il peut arriver qu'un patient interrompe son suivi médical mais revienne quelques années plus tard avec une plainte ou dans un contexte de demande particulière. Dans ce contexte, il est envisageable de comparer les résultats cognitifs obtenus lors du suivi ultérieur à ceux initialement obtenus.

Il nous sera également possible d'analyser les effets secondaires des traitements antiépileptiques sur la cognition et les comorbidités psychiatriques grâce à ce suivi longitudinal.

Le BNP a été conçu de manière délibérée pour être relativement court (1h30 à 2h), tout en évaluant les principales sphères de la cognition et les comorbidités psychiatriques. Ceci permet d'offrir au thérapeute une plus grande flexibilité pour se rendre rapidement disponible. La réalisation de ce BNP peu de temps après le diagnostic permet au patient de soulever les interrogations qu'il peut avoir concernant ce nouveau diagnostic quelques jours à distance de celui-ci. Souvent, tous les éléments donnés lors de l'annonce n'ont pas été pleinement compris et il est nécessaire de les répéter. Cela offre également l'occasion de revoir les proches, lorsqu'ils sont présents, qui peuvent avoir des interrogations sur la prise en charge à venir et permet de dissiper certains préjugés sur la maladie. Le diagnostic d'épilepsie est souvent vécu comme étant difficile en raison de la perte d'autonomie que cela implique pour de nombreux patients, tels que l'interdiction de conduire, ainsi que du fait que cette maladie est peu connue et est considéré comme rare. Cet entretien permet donc de rassurer le patient sur la prévalence de cette maladie après le diagnostic.

Malgré un nombre significatif de patients perdus de vue, nous sommes la seule étude à notre connaissance en France à réaliser un suivi à long terme des patients avec une END, et cela encore plus avec des patients âgés de plus de 50 ans, et à effectuer une évaluation cognitive initiale avant la mise en place d'un traitement antiépileptique.

5.4.1. Perspectives

Les patients de notre étude constituent un échantillon représentatif des END focales. Il est important de poursuivre cette étude, en particulier le suivi longitudinal, chez les patients âgés de moins de 50 ans afin d'identifier les facteurs prédictifs de l'apparition de troubles cognitifs. En effet, la connaissance de ces facteurs prédictifs pourrait permettre de limiter une détérioration de la qualité de vie liée à une diminution des performances cognitives au quotidien, avec des répercussions professionnelles et/ou scolaires. Le suivi doit également se poursuivre chez les sujets âgés de plus de 50 ans afin de mieux comprendre les interactions entre le vieillissement normal et l'épilepsie en termes de cognition au sein de cette population. Ce suivi longitudinal permet également des moments d'échanges avec les patients et des séances d'éducation thérapeutique du patient, leur permettant de mieux comprendre leur pathologie chronique ainsi que son impact sur leur cognition.

Nous avons également inclus dans notre étude un questionnaire de réserve cognitive. Cette réserve n'est pas toujours prise en considération dans les études portant sur la cognition dans les END, à l'exception du niveau d'études. A la lumière des résultats actuels, il semble que la réserve cognitive soit davantage liée aux performances cognitives des sujets âgés de plus de 50 ans qu'à celles des sujets plus jeunes. Nous avons évoqué la possibilité que le questionnaire utilisé ne soit pas suffisamment sensible pour les sujets jeunes, avec un manque de variabilité dans les résultats obtenus compte-tenu de sa méthode de cotation. Il est donc nécessaire d'adapter ce questionnaire pour qu'il convienne aux plus jeunes.

L'évaluation de la cognition au moment de diagnostic s'avère également complexe, car il s'agit d'une période de remise en question des habitudes de vie du patient. Le tout est souvent associé à une réaction anxieuse/dépressive réactionnelle qui peut se pérenniser dans le temps. Ces réactions doivent être surveillées, tout comme l'influence de la présence de telles comorbidités sur la cognition. Nous aborderons ce point plus en détail dans le Chapitre 2 - Prévalence et influence des comorbidités psychiatriques sur la cognition dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées de cette partie.

5.4.2. Conclusion

En conclusion, nous avons constitué une cohorte de patients représentative des END focales. Nous avons mis en évidence que les patients âgés de moins de 50 ans obtiennent des scores inférieurs à ceux des sujets sains dans les domaines de la mémoire épisodique verbale, de la mémoire de travail, de l'inhibition, de l'initiation verbale, de la dénomination orale et de la vitesse de traitement. En revanche, pour les plus de 50 ans, les performances sont inférieures en termes d'inhibition et de dénomination orale. Au cours du suivi longitudinal, les performances cognitives des patients restent majoritairement stables, quel que soit l'âge d'apparition des crises. L'influence de la réserve cognitive semble plus marquée chez les sujets âgés de plus de 50 ans que chez ceux de moins de 50 ans. Les patients qui ont débuté leur épilepsie à un jeune âge présentent un risque plus élevé de développer une EPR, tandis que les plus âgés sont généralement pharmacosensibles.

Chapitre 2 - Prévalence et influence des comorbidités psychiatriques sur la cognition dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées

1. Introduction générale

L'intérêt pour un suivi précoce des patients avec une END est grandissant avec les années. L'étude des comorbidités psychiatriques dans les épilepsies est un champ de recherche dynamique avec notamment un lien fort connu entre dépression et épilepsie (Bølling-Ladegaard et al., 2023; Hesdorffer et al., 2012). Cependant, les études analysant spécifiquement le lien entre comorbidités psychiatriques, épilepsie et cognition sont rares (voir Chapitre 2 - Les comorbidités psychiatriques, cognition et épilepsie). Et cela est d'autant plus vrai dans les cas des END. Néanmoins, toutes les études s'accordent à dire qu'il existe un lien entre ces 3 composantes et qu'il convient de le prendre en considération dans l'interprétation des résultats du BNP.

Nous avons donc décidé de mener une étude sur les troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées nommée PRECONISE avec une évaluation des comorbidités psychiatriques. Cette étude a plusieurs objectifs qui feront l'objet de plusieurs études :

- (1) Prévalence des comorbidités psychiatriques dans les END,
- (2) Identification de l'influence de ces comorbidités sur la présence de troubles cognitifs dans les END.

Nous avons décidé de réaliser une première étude sur la prévalence des comorbidités psychiatriques chez tous les patients avec une END au moment du diagnostic (Étude 1 – Prévalence des comorbidités psychiatriques dans une cohorte de patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée). Puis nous avons analysé plus spécifiquement, l'influence de ces comorbidités sur la cognition au moment du diagnostic d'épilepsie (Étude 2 - Identification de l'influence des comorbidités psychiatriques sur les scores cognitifs chez des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée).

2. Étude 1 – Prévalence des comorbidités psychiatriques dans une cohorte de patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée

Cette étude a fait l'objet d'un article publié (Forthoffer et al., 2021) :

Forthoffer, N., Tarrada, A., Brissart, H., Maillard, L., & Hingray, C. (2021). Anxiety and Depression in Newly Diagnosed Epilepsy: A Matter of Psychological History?. *Frontiers in Neurology*, 12, 744377. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.744377>



Anxiety and Depression in Newly Diagnosed Epilepsy: A Matter of Psychological History?

Natacha Forthoffer^{1,2*}, Alexis Tarrada^{2,3}, Hélène Brissart^{2,4}, Louis Maillard^{2,4} and Coraline Hingray^{2,4}

¹ Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France, ² Département de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France, ³ Unité de Formation et de Recherche (UFR) Médecine Paris Centre, Université de Paris, Paris, France, ⁴ Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université de Lorraine, Nancy, France

Purpose: Anxiety and depression are highly prevalent in patients with epilepsy (PWE), and these symptoms can even precede the onset of the pathology. We aimed to define the prevalence of anxiety and depressive symptoms at the time of the epilepsy diagnosis and the factors related to their presence in newly diagnosed adult patients.

Methods: One hundred and twelve newly diagnosed patients were assessed, usually in the week after diagnosis. Patients were untreated at this time. We used the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E, cut-off ≥ 15) and the Generalized Anxiety Disorder 7-Item scale (GAD-7, cut-off >7). A semi-structured interview was conducted to collect sociodemographic and epilepsy data and patients' psychiatric history. We first compared patients with and without anxiety symptoms, then patients with and without depressive symptoms.

Results: According to the GAD-7 scale, the prevalence of anxiety symptoms at the time of diagnosis was 35%. Patients with anxiety symptoms had significantly more psychiatric history (26%, $p = 0.001$) and more history of psychological trauma (51%, $p = 0.003$) than patients with no anxiety symptoms. According to the NDDI-E scores, the prevalence of depressive symptoms at the time of the diagnosis was 11%. Patients with depressive symptoms had significantly more psychiatric history (43%, $p < 0.001$) and more history of psychological trauma (65%, $p = 0.007$) than patients with no depressive symptoms. No difference between groups was found for other sociodemographic variables (age and gender), epilepsy characteristics (number of seizures prior to diagnosis, time from first seizure to diagnosis, type of epilepsy, and localization in focal epilepsy), or neurological comorbidities.

Conclusions: Anxiety symptoms are common whereas depressive symptoms are less prevalent at the time of diagnosis. It appears essential to be aware of anxiety and depression in newly diagnosed epileptic patients. They should be screened and routinely monitored, especially those patients with a history of psychological trauma and/or psychiatric disorders. Longitudinal follow-up is required to identify whether these factors and anxiety and depression themselves have an impact on the future course of care.

Keywords: epilepsy, newly diagnosed, anxiety, depression, new-onset

OPEN ACCESS

Edited by:

Zucui Xu,
Affiliated Hospital of Zunyi Medical
University, China

Reviewed by:

Gloria Tedrus,
Pontifical Catholic University of
Campinas, Brazil
Martina Fanella,
Ospedale San Camillo de Lellis, Italy

*Correspondence:

Natacha Forthoffer
n.forthoffer@chru-nancy.fr

Specialty section:

This article was submitted to
Epilepsy,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 20 July 2021

Accepted: 25 August 2021

Published: 05 October 2021

Citation:

Forthoffer N, Tarrada A, Brissart H,
Maillard L and Hingray C (2021)
Anxiety and Depression in Newly
Diagnosed Epilepsy: A Matter of
Psychological History?
Front. Neurol. 12:744377.
doi: 10.3389/fneur.2021.744377

INTRODUCTION

Epilepsy is a chronic multifactorial neurological disease encompassing psychological factors, as described in the International League Against Epilepsy (ILAE) definition: “epilepsy is a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures and by the neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences of this condition” (1). The ILAE definition highlights the relevance of considering the psychological dimension of epilepsy.

Patients with epilepsy (PWE) also have a higher risk of developing psychiatric comorbidities, which can affect one-third of patients (2). Compared with controls, PWE are more likely to suffer from depression, with a relative risk ranging from 1.43 (3) to 2.7 (4). The estimated prevalence of depression is around 23.1% and comorbid anxiety affects 20.2% of PWE (5, 6). These studies looked at all types of epilepsy combined (drug-resistant and drug-sensitive epilepsy), whereas the risk of experiencing psychiatric comorbidities is four times higher in drug-resistant epilepsy (7, 8). Conversely, people with mood and anxiety disorders have a seven-fold increase in the risk of developing epilepsy (9–13).

These data highlight a bidirectional correlation between epilepsy and mood/anxiety disorder (14). Psychiatric disorders in epilepsy have specific characteristics that clinicians need to consider at the time of assessment (6). Psychiatric symptoms are classified according to their temporal relationship to the seizures: perictal (chronologically linked with a seizure) or interictal symptoms (no chronological link with a seizure) (15). It is noteworthy that psychiatric disorders are associated with impaired quality of life (QoL) and increased frequency of seizures (16, 17). Consideration and assessment of psychiatric comorbidities is therefore essential. In this study, we propose to do this as early as possible in the history of epilepsy.

Anxiety and depressive disorders have been extensively studied in drug-resistant epileptic patients who often have longstanding epilepsy and still have seizures. This is a specific population, and the results cannot be extended to all PWE. There are fewer studies in drug-sensitive or newly diagnosed patients (18–21). We know that anxiety and depression can even precede the onset of the epilepsy (22): in a population of 3,773 PWE and 14,025 matched controls, the PWE were found to be more likely to have depression, notably during the 3 years preceding the diagnosis of epilepsy. There thus appears to be a clear bidirectional link between psychiatric comorbidities and epilepsy. Screening for anxiety and depression should therefore be conducted at an early stage.

Studies report a prevalence of anxiety ranging from 19 to 42.6% in newly diagnosed epilepsy (NDE) (18–21). The prevalence of depression varies from 11 to 44.7% in this population (18–21). There is therefore a wide disparity in prevalence between studies, which is surely related to the populations studied [NDE, new-onset epilepsy (NOE), and/or first seizure], the different tools used [mostly the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) but also the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), and the

Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) scale], and the cut-off points chosen [e.g., 14 for GAD-7 in the study by Lane et al. (19)].

To our knowledge, the factors related to anxiety and depression at the time of epilepsy diagnosis have not been extensively studied (18, 21).

Anti-epileptic drugs (AEDs) are well-known to induce psychiatric disorders in PWE (23–25). Up to 15% of patients can be expected to have psychiatric symptoms of iatrogenic origin (26). Antiepileptic drugs induce several types of psychiatric disorders, including anxiety, depression, irritability, hallucinations, and delusions. These symptoms vary in duration and occur from a few hours to several weeks after the introduction of treatment (15). This is a major confounding factor that is difficult to control in PWE studies. The opportunity to focus on newly diagnosed patients who are not currently taking AEDs is therefore novel and valuable.

We aimed to define the prevalence of anxiety and depression symptoms and their related factors in a sample of adult patients with NDE who were not being treated with AED.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Participants

This is an observational prospective monocentric study. Participants were recruited from Nancy Hospital Epilepsy Unit between June 2017 and March 2021. The study design was approved by the Regional Ethical Standards Committee on Human Experimentation (France, CPP no. 20.07.23.36832). Subjects were aged over 16 years and had NDE. Diagnosis and syndrome classification were based on clinical history and electroencephalogram findings according to the ILAE (27). Newly diagnosed epilepsy means that diagnosis is recent, but seizures may have gone unrecognized for over a year. We considered NDE to include NOE, which corresponds to the onset of seizures within the last year. Patients were excluded if they had experienced provoked seizures, had a history of drug/alcohol misuse, or had previously used AEDs. All patients gave their non-opposition for inclusion in this study.

Data Collected

Patients were assessed at the time of diagnosis (during the week after diagnosis) and were untreated at this time.

Demographic Data

Demographic data were collected by means of an interview, in which we gathered information on age, gender, and level of education.

Epilepsy Data

We collected classification of seizure type (focal with lateralization, or generalized), number of seizures prior to diagnosis, time between the first seizure and diagnosis, and lesions on MRI.

Neurological Data

We collected data on patient MRIs and neurological comorbidities (stroke, traumatic brain injury, etc.).

Psychiatric Data

Psychiatric data were obtained with particular focus on psychiatric history and treatment. A semi-structured interview was conducted, with questions addressing patients' history of depression, anxiety disorders, suicide attempts, use of anti-depressants, medication for anxiety and/or psychotherapy, and psychiatric hospitalization. We considered that there was a mentioned psychiatric history if the patient refers any one of these issues.

We also actively screened for traumatic events (natural disasters, accident, deliberate violence, abuse, harassment, sudden death, etc.).

Validated Scales in Epilepsy

We used the NDDI-E (28) and the GAD-7 (29) to investigate the presence of depressive and anxiety symptoms, respectively. The NDDI-E and the GAD-7 are both validated screening tools for such symptoms in epilepsy (29). We used cut-off scores of 15 for the NDDI-E and 7 for the GAD-7, forming our study groups according to these scales. Participants with an NDDI-E score of over 15 and a GAD-7 score of over 7 were included in the depressive symptoms group and the anxiety symptoms group, respectively.

Other Psychometric Scales

In addition, we used the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) to measure patients' state and trait anxiety. A score of 35 or less is considered very low, 36–45 low, 46–55 medium, 56–65 high, and above 65, very high. For depression, we also used the Beck Short Form Depression Inventory (BDI). A score of 0–4 indicates no depression, 4–7 indicates mild depression, 8–15 indicates moderate depression, and 16 and above indicates severe depression.

Data Analyses

We compared demographic data, medical data, and psychiatric data according to the presence or absence of depressive or anxiety symptoms at the time of diagnosis. Sociodemographic and clinical data are displayed as mean, SD, and median (med) for numeric variables. For nominal variables, we used patient numbers or percentages. Differences in mean values were calculated using Student's *t*-test (after ensuring normality and equality of variance) or the Mann-Whitney *U*-test for independent samples. For nominal variables, we used the χ^2 -test or Fisher's exact test. *P*-value ≤ 0.05 was considered significant. Data were analyzed using Jamovi 1.6.15.

RESULTS

Description of Cohort

One hundred and twelve patients were included. Seventy-six patients were enrolled prior to the worldwide COVID pandemic. As summarized in Table 1, 62 females and 50 males were included, with a mean age of 45.11 ± 21.38 years and a mean duration of education of 11.93 ± 2.47 years.

TABLE 1 | Sociodemographic and medical data (*n* = 112).

Gender (<i>n</i> , %)	
Male	50 (45%)
Female	62 (55%)
Age [mean (SD)]	45.11 (21.38)
Duration of education [mean (SD)]	11.93 (2.47)
Time between first seizure and diagnosis in months [mean (SD)]	19.14 (44.68)
Number of seizures before diagnosis [mean (SD)]	42.33 (208.95)
New-onset epilepsy (<i>n</i> , %)	76 (68%)
Newly diagnosed epilepsy (<i>n</i> , %)	36 (32%)
Type of epilepsy (<i>n</i> , %)	
Focal	87 (80%)
Generalized	22 (20%)
Lateralization of epilepsy in focal epilepsy (<i>n</i> , %)	
Left	40 (59%)
Right	28 (41%)
Neurological comorbidities (<i>n</i> , %)	
Yes	40 (36%)
No	82 (64%)
Lesions on MRI (<i>n</i> , %)	
Yes	38 (40%)
No	59 (60%)
Psychiatric history (<i>n</i> , %)	
Yes	13 (12%)
No	97 (88%)
Psychological trauma mentioned (<i>n</i> , %)	
Yes	35 (33%)
No	72 (67%)
Anxiety symptoms (<i>n</i> , %)	
GAD-7 >7	39 (36%)
State STAI ≥ 46	16 (16.5%)
Trait STAI ≥ 46	28 (29%)
Depressive symptoms (<i>n</i> , %)	
NDDI-E ≥ 15	14 (12.5%)
Short-form BDI ≥ 10	11 (11%)

Epileptic Data

Eighty percent of patients had focal epilepsy (41% right-sided and 76% temporal) and 68% had NOE. The mean time between first seizure and diagnosis was 19.14 ± 44.68 months, but the median was 6. The mean number of seizures before diagnosis was 42.33 ± 208.95 , but the median was 3. The majority of patients had only focal seizures (68%). Generalized seizures were less frequent and most patients had <4 (mean of 1) except for two patients who had, respectively, 10 and 52 absence-type seizures before diagnosis.

Medical Data

Forty percent of patients had a lesion found on MRI (atrophy, vascular damage, cavernoma, dysplasia, cyst, polymicrogyria, etc.) and 36% of patients had a neurological comorbidity (stroke, traumatic brain injury, etc.).

Psychiatric Data

Twelve percent of patients had psychiatric history: nine had depression (two with a suicide attempt), one had experienced burn-out, one had a generalized anxiety disorder, one had an eating disorder, and one had post-traumatic stress disorder. Four of these patients are currently being treated with psychopharmacological treatments. No other patients in this study are being treated with this medication.

Thirty-three percent of patients mentioned a history of psychological trauma. Most (14 patients) cited interpersonal violence (domestic violence, harassment, stabbing, child abuse, etc.), the sudden death of a relative, or a serious illness leading to death (13 patients). Seven patients also cited accidents (car, train) and one cited a natural disaster (fire).

The prevalence of anxiety symptoms at the time of diagnosis was 35% according to the GAD-7 scale and was quite similar for patients included before and after the start of the COVID pandemic ($p = 0.913$). According to the STAI scale, state anxiety had a prevalence of 16.5% at the time of diagnosis and trait anxiety, 29%.

The prevalence of depression symptoms at the time of diagnosis was 12.5% according to the NDDI-E and was quite similar for patients included before and after the start of the COVID pandemic ($p = 0.375$). At the time of diagnosis, 11% of patients had symptoms of depression according to the short-form BDI.

Comparison of Groups According to Anxiety Symptoms

We compared patients with anxiety symptoms (defined by the GAD-7 score) ($n = 39$) and without ($n = 73$) such symptoms. The presence of psychiatric history (26 vs. 4%, $p = 0.001$) and at least one psychological trauma (51 vs. 23%, $p = 0.003$) was overrepresented in patients with anxiety symptoms (Table 2). We found no difference in other sociodemographic variables (age and gender) or in the characteristics of the epilepsy [number of seizures prior to diagnosis, time from first seizure to diagnosis, side ($p = 0.462$), and type of epilepsy].

Comparison of Groups According to Depressive Symptoms

We compared patients with depressive symptoms (as defined by their NDDI-E scores) ($n = 14$) and without ($n = 98$) such symptoms. The presence of a psychiatric history (43 vs. 7%, $p < 0.001$) and psychological trauma (64 vs. 28%, $p = 0.007$) was over-represented in patients with depressive symptoms (Table 3). We found no difference in other sociodemographic variables (age and gender) or in the characteristics of the epilepsy [number of seizures prior to diagnosis, time from first seizure to diagnosis, side ($p = 0.297$), and type of epilepsy].

Supplementary Data

Supplementary data provides results for patients with no neurological comorbidities (82 patients). This research will be extended to the study of cognitive aspects, for which the separation is important. There are no significant differences for this group between patients with or without anxiety symptoms.

However, the presence of a psychiatric history ($p = 0.027$) and psychological trauma ($p = 0.035$) was still over-represented in patients with depressive symptoms.

DISCUSSION

The main findings of this study show that patients who have experienced psychological trauma or who have a psychiatric history are more likely to present anxiety and depressive symptoms at the time of diagnosis. It is important to emphasize that patients were not being treated with AED at the time of the assessment, to exclude AED-induced depression or anxiety.

Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms

In this study, we assess the prevalence of anxiety and depressive symptoms in NDE patients. The prevalence of such symptoms found in our sample at the time of diagnosis is consistent with previous studies in the same population (18–21). It is noteworthy that the percentage is close to that recorded in a study of patients with drug-resistant focal epilepsy (6). Jansen et al. found that 31% of patients had psychiatric disorders even before the onset of the epilepsy. It is therefore necessary to follow up our patients to determine whether patients with these mood disorders are more likely to become drug resistant.

Interestingly, there is a significant difference between the prevalence of anxiety and depressive symptoms in our sample, whereas in most other studies they are quite similar (18, 19, 21). In these studies, anxiety and depression were mainly assessed using the HADS (18, 21). Notably in the study by Lee et al. (18), anxiety and depression were assessed using the HADS and their prevalence was similar. With other tools, Lane et al. found a higher prevalence of depression symptoms (33%) with anxiety symptoms occurring less frequently (23%) (19). This study was based on patients who had experienced potentially epileptic events but who had not received a diagnosis of epilepsy. Although they used the GAD-7 and the NDDI-E, the cut-off used for the GAD-7 was 14, which may have influenced the scores recorded (19). Moreover, in this study, 30% of the patients had regularly taken psychoactive substances.

Our results therefore confirm the presence of anxiety and/or depressive symptoms at the onset of epilepsy, or even beforehand. The issue of precise time frame is really complex to address because patients have to retrieve their information retrospectively. Longitudinal follow-up will enlighten us on this issue.

Qualitatively, several close relatives of the patients in this sample were able to report changes in their partner or child (irritability, changes of mood such as melancholia) in the previous year, even though no particular event had occurred. The patients themselves were sometimes very confused by these changes, which they could not explain. They did not report a link with the seizure(s) they experienced, especially since such changes may have occurred before the seizure(s). As an example, one patient said that he had had regular mood swings without understanding the underlying reason within the last year, even

TABLE 2 | Sociodemographic and medical data according to the presence or absence of anxiety symptoms.

	Patients with anxiety symptoms (n = 39)	Patients without anxiety symptoms (n = 73)	p
Gender (n, %)			
Male	13 (33%)	37 (51%)	0.078 ^a
Female	26 (67%)	36 (49%)	
Age [mean (SD)]	43.2 (19.71)	46.2 (22.28)	0.482 ^b
(med)	41	46	
Duration of education [mean (SD)]	12 (2.54)	11.9 (2.44)	0.887 ^b
(med)	12	11	
Time between first seizure and diagnosis in months [mean (SD)]	16.9 (23.59)	20.3 (52.53)	0.710 ^b
(med)	6	6	
Number of seizures before diagnosis [mean (SD)]	97.6 (351.21)	13.9 (38.18)	0.903 ^c
(med)	3	3	
New-onset epilepsy (n, %)	26 (67%)	50 (68.5%)	0.844 ^a
Newly diagnosed epilepsy (n, %)	13 (33%)	23 (31.5%)	
Type of epilepsy (n, %)			
Focal	28 (78%)	59 (61%)	0.710 ^a
Generalized	8 (22%)	14 (19%)	
Lateralization of epilepsy in focal epilepsy (n, %)			
Left	11 (48%)	29 (64%)	0.188 ^a
Right	12 (52%)	16 (36%)	
Neurological comorbidities (n, %)			
Yes	14 (36%)	22 (30%)	0.534 ^a
No	25 (64%)	51 (70%)	
Lesions on MRI (n, %)			
Yes	13 (38%)	25 (40%)	0.889 ^a
No	21 (62%)	38 (60%)	
Psychiatric history (n, %)			
Yes	10 (26%)	3 (4%)	0.001 ^{cd}
No	28 (74%)	69 (96%)	
Psychological trauma mentioned (n, %)			
Yes	19 (51%)	16 (23%)	0.003 ^a
No	18 (49%)	54 (77%)	

*p < 0.05; ^aChi-square test; ^bStudent's t-test; ^cMann-Whitney U-test; ^dFisher's exact test.

before the first seizure. There was no change in his everyday life. Mood swings in PWE, especially temporal lobe epilepsy, is a known disorder described by Blumer, so-called interictal dysphoric disorder (30).

Gender did not emerge significantly, although there is a tendency for patients with anxiety to be mainly female. This gender difference has been reported in the general population in anxiety and depressive disorders (31, 32) but not in PWE (33). Our results are therefore in line with those obtained previously in other studies. Unexpectedly, our result as regards gender did not achieve significance for depressive symptoms. This is inconsistent with studies on this topic, which suggest that women report more depressive symptoms than men in PWE (33). This result can be explained by the small number of patients with depressive symptoms ($n = 14$), which makes the statistical analyses less powerful. Further investigation with more patients

is required. This finding could also imply that there is no gender-related difference at an initial stage of the disease and that this difference occurs as the disease progresses. This will be explored in the longitudinal follow-up of these patients.

Specificity of Patients With a History of Psychological Trauma and Psychiatric Disorders

In our sample, 33% of patients reported psychological trauma, which appeared to be related to the occurrence of anxiety and/or depressive symptoms at the time of diagnosis. The link between psychological trauma and psychiatric disorders is well-established (34). We also know that psychological trauma may influence epileptogenesis (35). For example, patients with post-traumatic stress disorder are 3.7 times more likely to

TABLE 3 | Sociodemographic and medical data according to the presence or absence of depressive symptoms.

	Patients with depressive symptoms (n = 14)	Patients without depressive symptoms (n = 98)	p
Gender (n, %)			
Male	4 (29%)	46 (47%)	0.256 ^d
Female	10 (71%)	52 (53%)	
Age [mean (SD)]	39.9 (16.77)	45.9 (21.93)	0.328 ^b
(med)	39	45.9	
Duration of education [mean (SD)]	12.6 (2.5)	11.8 (2.46)	0.249 ^b
(med)	12	11	
Time between first seizure and diagnosis in months [mean (SD)]	23.4 (23.48)	18.5 (47.01)	0.708 ^b
(med)	11.5	6	
Number of seizures before diagnosis [mean (SD)]	172.7 (551.51)	24.1 (86.13)	0.375 ^c
(med)	3	3	
New-onset epilepsy (n, %)	7 (50%)	69 (70%)	0.126 ^a
Newly diagnosed epilepsy (n, %)	7 (50%)	29 (30%)	
Type of epilepsy (n, %)			
Focal	11 (79%)	76 (80%)	0.901 ^d
Generalized	3 (21%)	19 (20%)	
Lateralization of epilepsy in focal epilepsy (n, %)			
Left	4 (40%)	36 (62%)	0.297 ^d
Right	6 (60%)	22 (38%)	
Neurological comorbidities (n, %)			
Yes	6 (43%)	30 (31%)	0.359 ^a
No	8 (57%)	68 (69%)	
Lesions on MRI (n, %)			
Yes	7 (54%)	31 (37%)	0.244 ^a
No	6 (46%)	53 (63%)	
Psychiatric history (n, %)			
Yes	6 (43%)	7 (7%)	<0.001 ^{3a}
No	8 (57%)	89 (93%)	
Psychological trauma mentioned (n, %)			
Yes	9 (64%)	26 (28%)	0.007 ^a
No	5 (36%)	67 (72%)	

^ap < 0.05; ^aChi-square test; ^bStudent's t-test; ^cMann-Whitney U-test; ^dFisher's exact test

develop epilepsy than age- and gender-matched controls (36). Moreover, psychological trauma can influence the course of epilepsy and potentially its severity. For example, the rate of psychological trauma is higher in our previous study with focal drug-resistant epileptic patients (42.5%) (6). Seizure frequency is greater in children with epilepsy living in war zones than in those living in peaceful areas (37). Hence, screening for history of psychological trauma can be particularly relevant in patients at the onset of their epilepsy. Patients with a history of psychotrauma may also be at higher risk for depressive and/or anxious symptoms when a diagnosis of epilepsy is confirmed. Such an announcement can be perceived as a very stressful experience.

We also found that previous psychiatric comorbidity was implicated in the occurrence of anxiety and/or depressive symptoms in NDE. We assume that probably such symptoms may be a consequence of previous psychiatric

disorders. We can surmise that these symptoms reflect the patient's psychiatric history (residual symptoms, active symptomatology, vulnerability induced by previous disorders). However, in patients with no mentioned psychiatric history but with anxiety and depressive symptoms, we cannot exclude that these symptoms are the potential expression of an underlying undiagnosed psychiatric disorder. The time frame and the recording of the free interval could not be obtained easily due to the memory bias of patients.

Evaluation and Information

Considering the high prevalence of anxiety and depressive symptoms compared with the normal population, routine screening as recommended by guidelines is essential (2, 38). There are a number of validated screening tools such as the GAD-7 and the NDDI-E (28, 29) that are suitable for PWE.

These scales are concise and easy to use, allowing for their adoption by all clinicians. They act as a mediator between the patient and the clinician, providing the patient with the opportunity to mention things that they would not have expressed spontaneously. It is equally important to provide patients and their relatives with information and to provide psycho-education right from the first consultation. This can help to eliminate any stigmas that may be developing and have an impact on these patients' psychiatric comorbidities (18). Furthermore, the information should be given routinely as psychiatric comorbidities in epilepsy patients influence QoL and seizure outcome (16, 17).

It is therefore crucial to assess this aspect, to follow up, in particular, those patients with psychiatric comorbidities and who have experienced psychological trauma, and to advise them of the considerable adverse impact that such comorbidities may have on the outcome of their epilepsy.

During the assessment, some patients mentioned having a fear of being judged because they have epilepsy. They also mention the fear of the consequences that this could have on their work, especially since they can no longer drive. The emergence of these fears at the time of diagnosis must be explored and followed up.

There is a clear issue of early identification and prompt treatment of psychiatric and psychological aspects (2).

LIMITATIONS

Our study has several limitations. The number of patients is small in some cases due to division into several groups for statistical analysis. A larger sample size will also lead to more powerful statistical analysis.

Moreover, the assessment was most often conducted within a week of diagnosis. Anxiety related to the diagnosis may still be very marked and may increase the prevalence of anxiety in our sample. We are aware that this epileptic pathology can have a negative connotation and carry stigma. This can lead to negative social relationships. In addition, epilepsy often implies a decrease of employability, or even to a driving prohibition. These things can cause major anxiety at the time of diagnosis. One advantage of this timing is that these patients were not yet on antiepileptic drugs when they were included. It also provided an opportunity for remote psychoeducation and allowed patients to ask any questions they had about epilepsy.

We did not have the exact duration between the start of a thymic disorder and the epilepsy because most of the patients cannot find the time period themselves.

In our study, we have not assessed particularly ictal anxiety (such as fear and agitation that have occasionally been reported in PWE as the only manifestation of focal seizures) (39). We are well-aware that it can be observed in focal epilepsies, especially in temporal epilepsy, but we decided to focus on interictal anxiety assessed by the GAD-7.

About a third of the patients were enrolled after the onset of the COVID pandemic, but this does not seem to have had an impact on the prevalence of depressive and anxiety symptoms.

PERSPECTIVES

Findings of psychiatric comorbidities at the time of diagnosis and even beforehand need to be recognized by neurologists when the epilepsy diagnosis is confirmed, as well as by psychiatrists who need to be aware that epilepsy may be preceded by symptoms of depression and anxiety. We focused on the prevalence of depressive and anxiety symptoms at the time of diagnosis, but it will be necessary to follow these patients over time and ascertain which factors are associated with their presence and especially their persistence over time. There are few long-term longitudinal studies and more are required to provide answers to these questions. These studies show that the prevalence of depression and anxiety decreases 1 year after diagnosis. Sociodemographic factors do not appear to be the best predictors of the persistence of these comorbidities; this role is fulfilled by psychiatric history and seizure frequency, however (18, 20, 21). Psychiatric history was mentioned in only one study in NDE, and it encourages us to question patients more thoroughly about psychological trauma and psychiatric history (20). We assume that patients who already have a psychiatric history are more mentally vulnerable. Indeed, once the patient is treated and recovers, he or she often achieves a healthy balance that allows him or her to return to a normal life. Epilepsy disrupts the state of mind they had previously achieved, making them more sensitive, and increasing the presence of depressive and anxiety symptoms. Longitudinal follow-up of these patients will help us to identify whether experiencing a traumatic event is a contributing factor to the development of drug-resistant epilepsy.

The decrease in the prevalence of anxiety disorders at 1 year after diagnosis described in the literature may highlight a normal process of anxiety in response to the diagnosis (18, 21). These studies used HADS to assess depression and anxiety. It would be interesting to analyze in more detail the specificity of our screening tools for the NDE population in particular.

This evidence of the possible presence of anxiety/mood disorders in NDE should be recorded by all clinicians working with this population and especially by neuropsychologists. Indeed, as cognitive assessment of NDE patients is increasingly frequent, these psychiatric aspects need to be considered, especially as we know that they can have an impact on cognitive performance [see Forthoffer et al. for a brief review (40)].

CONCLUSION

Anxiety symptoms are common whereas depressive symptoms are less prevalent at the time of diagnosis. Patients with psychological trauma or with a psychiatric history are more likely to present anxiety and depressive symptoms at the time of diagnosis. The number of seizures prior to diagnosis and the type of epilepsy appeared to be unrelated to depressive and anxiety symptoms. It seems essential to be aware of anxiety and depression in NDE patients. They should be screened and need to be routinely monitored, especially those patients who have experienced psychological trauma and/or who have a psychiatric history. Longitudinal follow-up is required to identify whether

these factors and anxiety and depression themselves have an impact on the future course of care.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Material, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV no. 20.07.23.36832. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

NF: helped in initiating and designing the study, drafting the paper, and deciding on the analytical strategy. AT: provided a critical review of the draft. HB: provided a critical review of the

draft. LM: provided a critical review of the draft. CH: assisted with data management and drafting the paper. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

The authors declare that this study received funding from UCB Pharma. The funder was not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article or the decision to submit it for publication.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors gratefully acknowledge the financial support of UCB Pharma.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.744377/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Fisher RS, Boas W, van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. (2005) 46:470–2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
- Mula M, Kanner AM, Jetté N, Sander JW. Psychiatric comorbidities in people with epilepsy. *Neurol Clin Pract*. (2021) 11:e112–20. doi: 10.1212/CPL.0000000000000874
- Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. *Epilepsia*. (2009) 50:1051–8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01803.x
- Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. (2013) 80:590–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0
- Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*. (2017) 58:973–82. doi: 10.1111/epi.13769
- Jansen C, Francomme L, Vignal J-R, Jacquot C, Schwan R, Tyvaert L, et al. Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy Behav*. (2019) 94:288–96. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.046
- Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia*. (2017) 58:1268–76. doi: 10.1111/epi.13781
- Stavelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol*. (2019) 26:856–64. doi: 10.1111/ene.13811
- Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, Sajobi TT, Patten S, Jette N, et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol*. (2017) 74:533. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5042
- Forsgren L, Nyström L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res*. (1990) 6:66–81. doi: 10.1016/0920-1211(90)90010-S
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol*. (2000) 47:246–9. doi: 10.1002/1531-8249(200002)47:2<246::AID-ANA17>3.0.CO;2-E
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol*. (2006) 59:35–41. doi: 10.1002/ana.20685
- Adelow C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology*. (2012) 78:396–401. doi: 10.1212/WNL.0b013e318245f461
- Kanner AM, Ribot R, Mazarati A. Bidirectional relations among common psychiatric and neurologic comorbidities and epilepsy: do they have an impact on the course of the seizure disorder? *Epilepsia Open*. (2018) 3:210–9. doi: 10.1002/epi4.12278
- Hingray C. Clinique et diagnostic des troubles psychiatriques dans les épilepsies. In: Dirigé par Hélène Brissart, Louis Maillard *Neuropsychologie des Epilepsies de l'Adulte. Approche Clinique et Pratique*. De Boeck Supérieur (2018). p. 60–82.
- Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. (2004) 62:258–61. doi: 10.1212/01.WNL.0000103282.62353.85
- Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, May TW, Pohlmann-Eden B, Tuschen-Caffier B, et al. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy—a prospective clinic based survey. *Epilepsy Behav*. (2010) 17:259–63. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.12.009
- Lee S-A, Jeon JY, No S-K, Park H, Kim O-J, Kwon J-H, et al. Factors contributing to anxiety and depressive symptoms in adults with new-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. (2018) 88:325–31. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.10.005
- Lane C, Crocker C, Legg K, Borden M, Pohlmann-Eden B. Anxiety and depression in adult first seizure presentations. *Canada J Neurol Sci*. (2018) 45:144–9. doi: 10.1017/cjn.2017.285
- Xu Y, Hackett ML, Glozier N, Nikpour A, Bleasel A, Somerville E, et al. Frequency and predictors of psychological distress after a diagnosis of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy Behav*. (2017) 75:190–5. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.07.044
- Velissaris SL, Saling MM, Newton MR, Berkovic SF, Wilson SJ. Psychological trajectories in the year after a newly diagnosed

- seizure trajectories after a newly diagnosed seizure. *Epilepsia*. (2012) 53:1774–81. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03658.x
22. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*. (2012) 72:184–91. doi: 10.1002/ana.23601
 23. Visseaux J-E, Thiriaux A. Effets psychotropes des antiépileptiques : risques et bénéfices. *Neurologies*. (2014) 17:1–7. <https://docplayer.fr/58346002-Effets-psychotropes-des-antiepileptiques-risques-et-benefices.html>
 24. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*. (1999) 53:553–67.
 25. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf*. (2007) 30:555–67. doi: 10.2165/00002018-200730070-00001
 26. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. (2007) 10:105–10. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.08.008
 27. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. (2017) 58:512–21. doi: 10.1111/epi.13709
 28. Micoulaud-Franchi J-A, Barkate G, Trébuchon-Da Fonseca A, Vaugier L, Gavaret M, Bartolomei F, et al. One step closer to a global tool for rapid screening of major depression in epilepsy: validation of the French NDDI-E. *Epilepsy Behav*. (2015) 44:11–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.12.011
 29. Micoulaud-Franchi J-A, Lagarde S, Barkate G, Dufournet B, Besancon C, Trébuchon-Da Fonseca A, et al. Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy Behav*. (2016) 57:211–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.02.015
 30. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav*. (2007) 10:349–53. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.10.002
 31. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Front Neuroendocrinol*. (2014) 35:320–30. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.05.004
 32. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res*. (2011) 45:1027–35. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.006
 33. Burkert S, Kendel F, Kiep H, Holtkamp M, Gaus V. Gender differences in social support in persons with epilepsy. *Epilepsy Behav*. (2015) 46:205–8. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.041
 34. Coventry PA, Meader N, Melton H, Temple M, Dale H, Wright K, et al. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: systematic review and component network meta-analysis. *PLoS Med*. (2020) 17:e1003262. doi: 10.1371/journal.pmed.1003262
 35. van Campen JS, Jansen FE, de Graan PNE, Braun KPJ, Joels M. Early life stress in epilepsy: a seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis. *Epilepsy Behav*. (2014) 38:160–71. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.09.029
 36. Chen Y-H, Wei H-T, Bai Y-M, Hsu J-W, Huang K-L, Su T-P, et al. Risk of epilepsy in individuals with posttraumatic stress disorder: a nationwide longitudinal study. *Psychosom Med*. (2017) 79:664–9. doi: 10.1097/PSY.0000000000000463
 37. Bosnjak J, Vukovic-Bobic M, Mejaski-Bosnjak V. Effect of war on the occurrence of epileptic seizures in children. *Epilepsy Behav*. (2002) 3:502–9. doi: 10.1016/S1525-5050(02)00602-9
 38. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy: treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. (2011) 52:2133–8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x
 39. Albini M, Morano A, Fattouch J, Fanella M, Avorio F, Basili LM, et al. Anxiety as the only manifestation of focal non-convulsive status epilepticus: case report and review of the literature. *Neurocase*. (2020) 26:98–102. doi: 10.1080/13554794.2020.1741647
 40. Forthoffer N, Kleitz C, Bilger M, Brissart H. Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy. *Rev Neurol*. (2020) 176:456–67. doi: 10.1016/j.neuro.2020.03.015
- Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.
- Copyright © 2021 Forthoffer, Tarrada, Brissart, Maillard and Hingray. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

3. Étude 2 - Identification de l'influence des comorbidités psychiatriques sur les scores cognitifs chez des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée

3.1. Objectifs et hypothèses

Il s'agira ici d'étudier l'impact de la présence de comorbidités psychiatriques sur la présence/apparition et la sévérité des troubles cognitifs. Nous nous attendons à ce que la présence de symptômes dépressifs et anxieux ait une influence négative sur la cognition.

3.2. Analyses statistiques

Nous avons réalisé des statistiques descriptives pour l'ensemble des patients sur les caractéristiques sociodémographiques et les données cliniques des patients. Les variables numériques sont présentées sous la forme de moyenne et d'écart-type (e.t). Les variables nominales sont présentées sous la forme de pourcentage. Nous avons utilisé pour les variables continues et discrètes un test t de Student (ou de Wilcoxon si la normalité de la distribution des données n'était pas confirmée), et pour les variables catégorielle un test exact de Fisher ou un test Chi-2. Pour différencier les patients qui présentent des symptômes dépressifs de ceux qui n'ont en pas, nous avons utilisé le seuil de 8 à la BDI abrégée. Pour différencier les patients qui présentent une anxiété état de ceux qui n'ont en pas nous avons utilisé le seuil de 45 à la STAI partie A. Pour différencier les patients qui présentent une anxiété trait de ceux qui n'ont en pas nous avons utilisé le seuil de 45 à la STAI partie B. Nous avons transformé les scores bruts en z-scores en prenant comme référence les scores obtenus par le groupe contrôle pour les patients âgés de moins de 50 ans et en prenant comme référence les normes des tests utilisés pour les plus de 50 ans. Ce choix a été fait car le groupe contrôle n'était pas équivalent à celui des patients avec une épilepsie focale : le groupe de contrôle étant alors en moyenne plus jeune et avec un niveau moyen d'étude plus élevé. Un score cognitif est considéré altéré si le z-score obtenu est égal ou inférieur à -1,65, et il est considéré comme subnormal si le z-score est égale ou inférieur à -1,28. Nous avons décomposé les domaines cognitifs en 5 domaines : mémoire, mémoire de travail, fonctions exécutives, vitesse de traitement et dénomination orale. Si 2 scores ou plus étaient déficitaires dans le domaine cognitif concerné, il était considéré comme altéré. Les scores bruts et les z-scores des patients ont été comparés selon la présence ou non de symptômes anxio-dépressifs par un test t de Student (ou de Wilcoxon si la normalité de la distribution des données n'était pas confirmée). Les résultats sont considérés comme significatifs à $p \leq 0,05$. Les analyses ont été menées avec le logiciel Jamovi 2.3.18.

3.3. Résultats

3.3.1. Impact des symptômes dépressifs sur la cognition

Entre juin 2017 et mars 2023 nous avons vu 281 patients dont 154 ont été inclus. Parmi ces 154 patients, 30 patients avaient des symptômes dépressifs évalués par la BDI et 115 patients n'en avaient pas. Enfin, 9 patients n'ont pas réalisé le questionnaire. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sont mentionnées dans le Tableau 14. Il n'est pas retrouvé de différences significatives sur ces caractéristiques.

Tableau 14 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée selon la présence ou l'absence de symptômes dépressifs.

	EGG			Epilepsies focales		
	BDI \geq 8 à V0 (n=9)	BDI < 8 à V0 (n=31)	p	BDI \geq 8 à V0 (n=21)	BDI < 8 à V0 (n=84)	p
Sexe (H/F)	3/6	19/12	0,253 ^b	11/10	44/40	1 ^a
Age (moy, e.t)	24,8 (8,2)	23,6 (7,82)	0,707 ^c	40 (17,7)	46,7 (19,56)	0,154 ^c
Nombre d'années d'études (moy, e.t)	13,3 (1,58)	12,3 (1,97)	0,142 ^c	12,8 (2,54)	12,1 (2,35)	0,238 ^c
Lésion IRM (O/N)	0/9	0/31	N.A	5/16	24/58	0,620 ^a
Plus de 10 crises avant diagnostic (O/N)	3/6	4/27	0,316 ^b	8/12	22/59	0,260 ^a
Délai diagnostic (END/AER)	4/5	11/20	0,705 ^b	8/13	46/38	0,224 ^b
Latéralité de l'épilepsie (G/D)	N.A	N.A	N.A	4/12	32/31	0,295 ^b

^atest de Chi-2, ^btest exact de Fisher, ^ctest t de Student, ^dU de Mann-Whitney, H = homme, F = Femme, G = gauche, D = droite, moy = moyenne, e.t = écart-type, O = oui, N = non, END = épilepsie nouvellement diagnostiquée, EAR = épilepsie d'apparition récente, BNP = bilan neuropsychologique et N.A = non applicable.

Si nous comparons les z-scores des patients avec des symptômes dépressifs et ceux qui n'ont en pas, il n'y a aucune différence significative retrouvée dans le groupe de patients EGG, et dans celui des patients avec une épilepsie focale. Sur les proportions de troubles par domaine cognitifs, il est uniquement retrouvé une différence significative en initiation verbale (p=0,026) pour les patients avec une épilepsie focale. Les résultats sont représentés dans la Figure 22. Au niveau des corrélations, il n'a été retrouvé aucun résultat significatif entre les scores de questionnaires de dépression (BDI et NDDI-E) et les scores cognitifs.

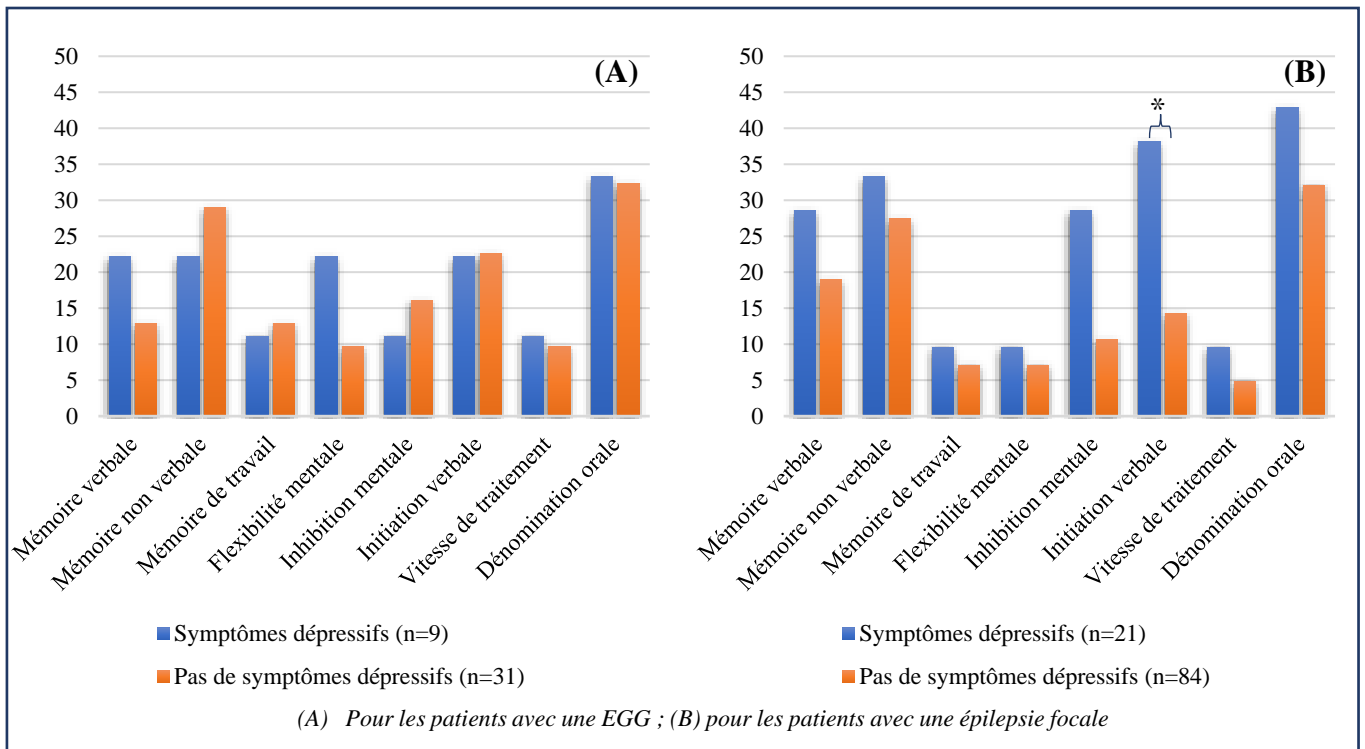


Figure 22 - Proportion de troubles cognitifs en fonction de la présence ou non de symptômes dépressifs

3.3.2. Impact de la présence d'une anxiété trait sur la cognition

Entre juin 2017 et mars 2023 nous avons vu 281 patients dont 154 ont été inclus. Parmi ces 154 patients, 37 patients avaient une anxiété trait évaluée par la STAI partie B et 102 patients n'en avaient pas. Enfin, 15 patients n'ont pas réalisé le questionnaire. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sont mentionnées dans le Tableau 15. Il n'est pas retrouvé de différences significatives sur ces caractéristiques.

Tableau 15 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée selon la présence ou l'absence d'une anxiété trait.

	EGG			Focales		
	Anxiété trait (n=9)	Non anxiété trait (n=30)	P	Anxiété trait (n=28)	Non anxiété trait (n=72)	P
Sexe (H/F)	4/5	18/12	0,465 ^b	14/14	39/33	0,708 ^a
Age (moy, e.t)	24,8 (8,2)	23,6 (7,82)	0,707 ^c	40,1 (18,31)	45,8 (19,01)	0,184 ^c
Nombre d'années d'études (moy, e.t)	13,3 (1,58)	12,3 (1,97)	0,142 ^c	12,4 (2,18)	12,4 (2,39)	0,939 ^c
Lésion IRM (O/N)	0/9	0/30	N.A	9/18	17/54	0,443 ^b
Plus de 10 crises avant diagnostic (O/N)	2/7	5/25	0,653 ^b	11/15	18/52	0,116 ^a
Délai diagnostic (END/AER)	3/6	12/18	1 ^b	18/10	31/41	0,057 ^a
Latéralité de l'épilepsie (G/D)	N.A	N.A	N.A	7/13	26/29	0,344 ^a

^atest de Chi-2, ^btest exact de Fisher, ^ctest t de Student, ^dU de Mann-Whitney, H = homme, F = Femme, G = gauche, D = droite, moy = moyenne, e.t = écart-type, O = oui, N= non, END = épilepsie nouvellement diagnostiquée, EAR = épilepsie d'apparition récente, BNP = bilan neuropsychologique et N.A = non applicable.

Si nous comparons les z-scores en fonction des témoins appariés, il n'est pas retrouvé de différences significatives entre les groupes pour les patients avec une EGG ou une épilepsie focale. Au niveau des corrélations, il n'a été retrouvé aucun résultat significatif entre les scores de questionnaires de d'anxiété trait, GAD-7 et les scores cognitifs.

Sur les proportions de troubles par domaine cognitifs, il n'est pas retrouvé de différence significative. Les résultats sont représentés dans la Figure 23.

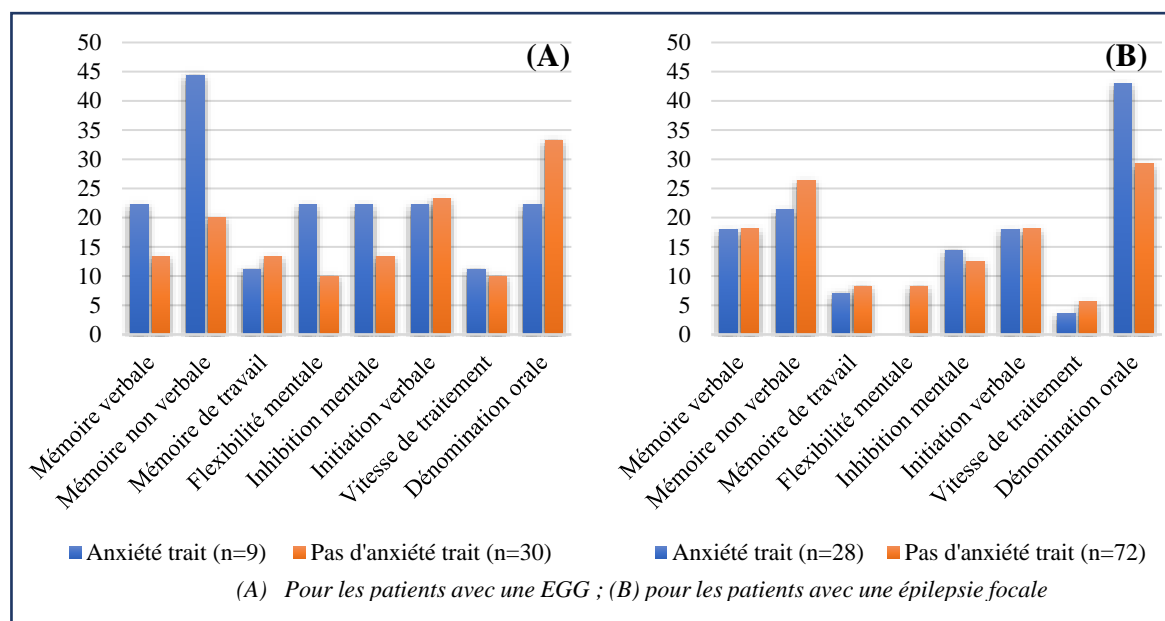


Figure 23 - Proportion de troubles cognitifs en fonction de la présence d'une anxiété trait.

3.3.3. Impact de la présence d'une anxiété état sur la cognition

Entre juin 2017 et mars 2023 nous avons vu 281 patients dont 154 ont été inclus. Parmi ces 154 patients, 27 patients avaient une anxiété état évaluée par la STAI partie A, et 112 patients n'en avaient pas. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sont mentionnées dans le Tableau 16. Il est uniquement retrouvé pour le groupe de patients avec une EGG un nombre moyen d'années d'étude plus important pour les patients avec une anxiété état ($p=0,045$).

Tableau 16 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée selon la présence ou l'absence d'une anxiété état.

	EGG			Focales		
	Anxiété état (n=8)	Non anxiété état (n=31)	p	Anxiété état (n=19)	Non anxiété état (n=81)	p
Sexe (H/F)	3/5	19/12	0,261 ^b	7/12	46/35	0,133 ^b
Age (moy, e.t)	24 (5,53)	24,1 (8,37)	0,967 ^c	48,9 (18,87)	43,1 (18,85)	0,069 ^c
Nombre d'années d'études (moy, e.t)	13,8 (1,16)	12,2 (1,98)	0,045^{*,c}	12,8 (2,54)	12,1 (2,35)	0,238 ^c
Lésion IRM (O/N)	0/8	0/31	N.A	5/14	21/58	1 ^b
Plus de 10 crises avant diagnostic (O/N)	2/6	5/26	0,617 ^b	8/10	21/57	0,163 ^b
Délai diagnostic (END/AER)	2/6	13/18	0,450 ^b	11/8	38/43	0,450 ^b
Latéralité de l'épilepsie (G/D)	N.A	N.A	N.A	3/9	30/33	0,209 ^b

^atest de Chi-2, ^btest exact de Fisher, ^ctest t de Student, ^dU de Mann-Whitney, H = homme, F = Femme, G = gauche, D = droite, moy = moyenne, e.t = écart-type, O = oui, N = non, END = épilepsie nouvellement diagnostiquée, EAR = épilepsie d'apparition récente, BNP = bilan neuropsychologique et N.A = non applicable.

Si nous comparons les z-scores en fonction des témoins appariés, il n'est pas retrouvé de différences significatives entre les groupes pour les patients avec une EGG ou une épilepsie focale. Au niveau des corrélations, il n'a été retrouvé aucun résultat significatif entre les scores de questionnaires d'anxiété état et les scores cognitifs. Sur les proportions de troubles par domaine cognitifs, il n'est pas retrouvé de différence significative. Les résultats sont représentés dans la Figure 24.

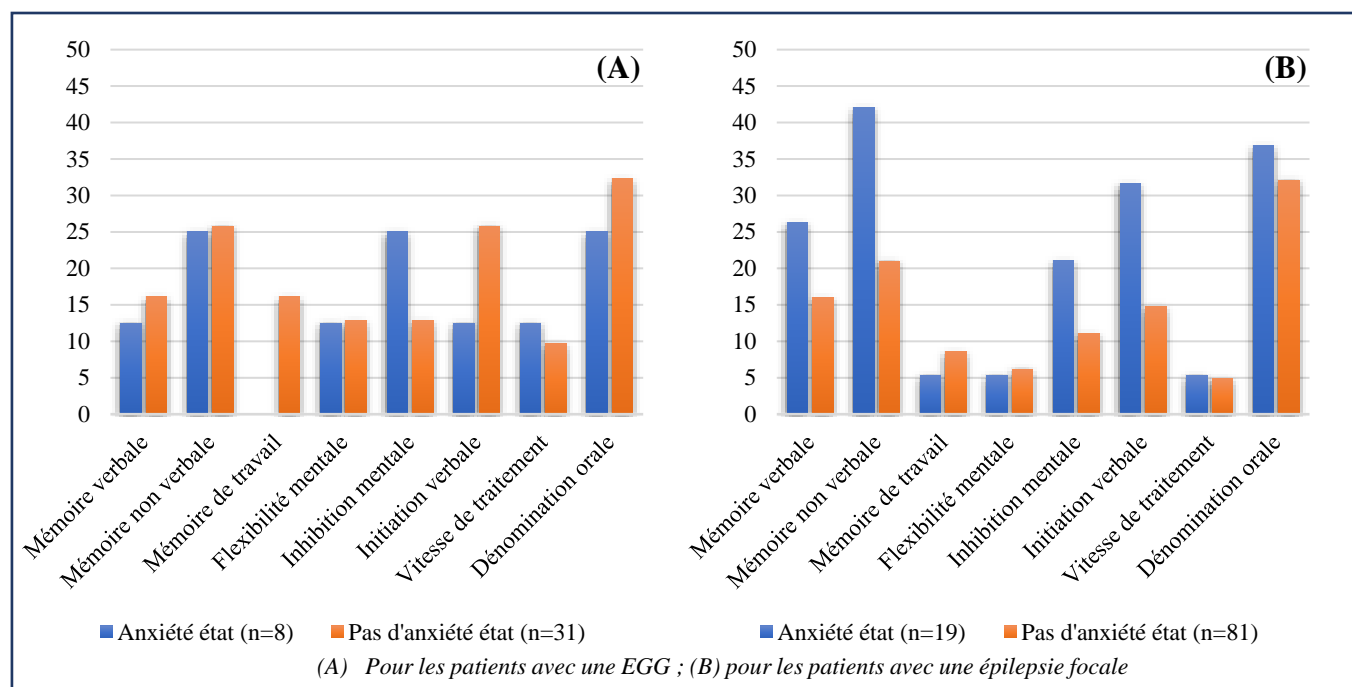


Figure 24 - Proportion de troubles cognitifs en fonction de la présence d'une anxiété état.

3.4. Discussion

Nous avons mené une étude sur l'influence des comorbidités psychiatriques sur la cognition dans les END. Au total, 107 patients avec une épilepsie focale présumée ou avérée, et 40 patients avec une EGG ont été inclus et ont réalisé un BNP initial avant la prise d'un traitement antiépileptique.

3.4.1. Symptômes dépressifs

En ce qui concerne les symptômes dépressifs, ils sont présents chez 29% des patients avec une EGG et 20% des patients avec une épilepsie focale nouvellement diagnostiquée. Les résultats obtenus sont donc en adéquation avec de précédentes études sur la prévalence de ces troubles chez les patients avec une END allant de 11 à 45% (pour revue Cronin et al., 2023; Kanner et al., 2022; Lane et al., 2018; Lee et al., 2018; Velissaris et al., 2012; Xu et al., 2017; Zhong et al., 2022). Pour évaluer ici les symptômes dépressifs nous avons utilisé la BDI en parallèle de la NDDI-E. Nous avons choisi d'analyser les données en fonctions des scores de la BDI car il y avait moins de données manquantes. Cependant, il a été montré que ces 2 questionnaires permettent d'obtenir des résultats similaires (De Oliveira et al., 2014). Il n'a pas été retrouvé d'influence de la présence de symptômes dépressifs sur la cognition chez les patients avec une EGG. Alors que chez les patients avec une épilepsie focale, il est retrouvé

plus de troubles en initiation verbale chez les patients avec des symptômes dépressifs que ceux sans symptômes dépressifs. Cela va dans le sens des résultats de Galioto et ses collaborateurs (2017) qui avaient montrés une influence spécifique de la dépression chez les patients avec une ELT sur les fluences verbales. Ainsi, l'influence des symptômes dépressifs retrouvée sur les fluences verbales se retrouve dès le début de la maladie.

Compte-tenu du nombre de patients qui présentent des symptômes dépressifs nous n'avons pas pu diviser le groupe de patients avec une épilepsie focale en moins et plus de 50 ans. Cela est important à prendre en considération car la présence de symptômes dépressifs chez les personnes âgées de plus de 50 ans peut être en lien avec des éléments autre que celui en lien avec l'épilepsie (Baker et al., 2001). En effet, les patients âgés de plus de 50 ans avec une END ont plus de symptômes dépressifs que les patients avec une épilepsie chronique évoluant depuis plusieurs années (Baker et al., 2001). Cela peut être mis en lien avec le fait qu'un des traitements privilégiés pour les sujets âgés est la Lamotrigine qui a également un effet positif sur l'humeur chez les personnes âgées de plus de 50 ans (Fakhoury et al., 2008). De plus, les patients plus âgés peuvent rapporter dans les auto-questionnaires des idées noires sans que celles-ci ne soient en lien avec une dépression car ils ont une approche différente de la mort des sujets les plus jeunes. Les questions de la BDI sur l'appétit ou encore la fatigue ne sont pas spécifiques à la dépression chez les personnes âgées et cela fait augmenter leur score car souvent ces patients mangent moins avec l'avancé en âge et se fatiguent plus rapidement. Ainsi, les scores obtenus aux questionnaires peuvent ne pas refléter une réelle dépression chez les patients les plus âgés. Il existe d'autres questionnaires plus adaptés pour cette classe d'âge tel que la Geriatric Depression Scale qui tient compte des aspects mentionnés ci-dessus (Clément et al., 1997). Cependant, nous avons fait le choix d'utiliser un questionnaire adapté au plus grand nombre de nos patients qui sont majoritairement âgé de moins de 50 ans.

Il faut également tenir compte de cela car dans le groupe de patients de moins de 50 ans, il y a des patients qui ont une EPR. Or, les patients qui ont une EPR ont une prévalence plus importante de symptômes dépressifs que les autres (Koch-Stoecker, 2002).

Nous n'avons pas retrouvé comme la plupart des études dans les épilepsies un effet du genre sur la présence de symptômes dépressifs (Yang et al., 2020). Cet effet ne semble donc pas présent au moment du diagnostic et pourra apparaitre plus tard. Cela est à prendre en considération pour le suivi longitudinal des patients. Cependant, tout comme dans les études précédentes nous ne retrouvons pas d'effet des données cliniques de l'épilepsie sur la présence de symptômes dépressifs (Yang et al., 2020).

Bien que la présence des symptômes dépressifs n'ait pas d'influence sur les scores cognitifs au diagnostic, il convient de continuer de les évaluer. En effet, il a été montré que le risque de développer une dépression après un diagnostic d'épilepsie est plus important les années qui précèdent mais aussi qui suivent le diagnostic (Bølling-Ladegaard et al., 2023).

Ce lien entre cognition, épilepsie et dépression doit être pris en considération d'autant plus que les troubles de l'humeur peuvent expliquer 17 à 58% des plaintes cognitives (Hall et al., 2009), et que la dépression a un impact sur la qualité de vie des patients avec une épilepsie (Boylan et al., 2004).

3.4.2. Symptômes anxieux

Pour l'anxiété trait, elle est présente chez 28% des patients avec une épilepsie focale et 23% des patients avec une EGG. Pour l'anxiété état, elle est présente chez 19% des patients avec une épilepsie focale et 20% des patients avec une EGG. Ces résultats sont également en accord avec les résultats des études sur la prévalence de l'anxiété dans les END allant de 19 à 42,6% (pour revue Cronin et al., 2023; Kanner et al., 2022; Lane et al., 2018; Lee et al., 2018; Velissaris et al., 2012; Xu et al., 2017; Zhong et al., 2022). Il n'a pas été retrouvé d'influence de la présence de symptômes anxieux sur les scores cognitifs, et il n'y a pas de différence de profil cognitif entre les patients anxieux et ceux qui ne le sont pas.

Ces résultats vont dans le sens de ceux de Samarasekera et ses collaborateurs (2015) qui n'ont pas constaté d'influence de l'anxiété sur les scores exécutifs obtenus lors d'une évaluation par Epitrack. Cela est également le cas d'une autre étude cherchant à mettre en évidence les facteurs influençant les scores cognitifs chez les patients avec une épilepsie (Wang et al., 2020). Le seul point qui ressort pour l'anxiété état est le fait que les patients avec une EGG qui ont des symptômes anxieux ont un niveau d'étude plus important que ceux qui n'ont pas de symptômes anxieux.

Pour l'anxiété, il faut tenir compte que dans une situation d'évaluation cognitive, des patients qui ne sont pas particulièrement anxieux peuvent le devenir, ou inversement. Le moment du BNP peut conduire à une anxiété liée à la passation des tests qui peut venir moduler les résultats objectifs obtenus. Cela est d'autant plus important que le sujet qui passe les épreuves est âgé (Orr, 2010). Cette anxiété est alors limitée dans le temps est spécifique à la situation d'évaluation (Croyle et al., 2012). Dans une revue incluant 78 articles, il a été montré une corrélation négative entre les performances au BNP et la présence d'une anxiété dans les domaines de l'attention, la mémoire verbale et non verbale, le QI, la vitesse de traitement et la

mémoire de travail (Dorenkamp & Vik, 2018). Cependant, l'effet de ces corrélations étaient pour la plupart faible. Les effets les plus importants étaient retrouvés pour la mémoire de travail et la vitesse de traitement. Cette revue incluait des études qui portaient sur une population clinique (toutes pathologies confondues, 17 articles) et sur une population saine (61 articles). Les auteurs insistent sur la réelle nécessité de prendre en compte cette anxiété dans la passation des épreuves neuropsychologiques et dans l'interprétation des scores obtenus lors de ces évaluations. D'autres études sont nécessaires, selon toujours ces mêmes auteurs, pour connaître plus spécifiquement l'impact de l'anxiété sur les performances cognitives dans la population âgée de plus de 60 ans car les études sont très rares dans ce domaine. Nous n'avons donc pas retrouvé un tel effet chez nos patients. Cependant, il reste important de réaliser une référence au patient afin de ne pas omettre la présence de comorbidités anxieuses ou encore pour suivre l'évolution de l'anxiété avec le temps et pouvoir proposer une prise en charge si nécessaire.

Cela peut venir du fait que les patients arrivant au BNP initial ont une anxiété non pas en lien avec la situation d'évaluation mais avec un diagnostic d'épilepsie récent. Le fait de prendre un temps en début de consultation afin de répondre à leurs questions sur la maladie et ses répercussions, et avoir un moment de psychoéducation leur permet souvent d'abaisser leur anxiété réactionnelle. De plus, les patients connaissent l'objectif du BNP avant leur venue qui n'est pas comme, par exemple, dans les pathologies neurodégénératives, de déceler des troubles cognitifs évocateurs d'une pathologie, mais bien de réaliser une référence de leur propre fonctionnement cognitif dans un contexte de maladie chronique nouvellement diagnostiquée. La présentation des objectifs du BNP peut ainsi diminuer les risques d'anxiété de performances.

Néanmoins, dans notre échantillon ressort une anxiété état plus fréquente pour les patients avec une EGG et un niveau d'étude plus haut que ceux qui n'ont pas dans ce même groupe. Nos patients présentant une EGG sont jeunes, majoritairement dans un cursus scolaire en cours, ou un cursus scolaire achevé depuis peu de temps. Nous pouvons alors penser que le BNP entraîne une anxiété spécifique de par sa qualité d'évaluation avec un contexte qui peut être assimilé à celui d'un examen. Cet effet peut alors être d'autant plus fort que le niveau d'étude est haut. En effet, il a été montré que les étudiants avaient plus de symptômes anxieux et dépressifs en lien avec la pression académique ressentie (Saleh et al., 2017).

Ainsi, il semble important d'évaluer l'anxiété au moment de l'évaluation car elle peut être présente, mais aussi d'en comprendre les raisons afin de mieux accompagner le patient dans son évaluation cognitive. Et dans l'épilepsie, cela peut être un élément de sémiologie qu'il convient d'expliquer au patient selon la localisation de ses crises.

3.4.3. Discussion générale

Les études sur la cognition et les comorbidités psychiatriques dans les END ont majoritairement été réalisées de façon distincte. Contrairement à ce que nous attendions, nous n'avons trouvé aucune influence de la présence de telles comorbidités sur la cognition au moment du diagnostic d'épilepsie. Ce résultat peut être mis en lien avec le fait que le nombre de patients concerné par les troubles anxieux ou dépressifs pour chaque sous-groupe est faible. Les analyses statistiques perdent alors de leur puissance et ne permettent pas de mettre en évidence de différence entre les groupes. Cela peut aussi venir nous dire que l'influence de l'anxiété et de la dépression sur les scores cognitifs qui est retrouvée chez les patients avec une épilepsie (voir Chapitre 2 - Les comorbidités psychiatriques, cognition et épilepsie) est plus minime en début de maladie qu'avec l'avancé de cette dernière. Cette influence pourrait alors se majorer avec la durée de la maladie et la prise de traitement antiépileptique. Cela renforce alors la nécessité de faire un dépistage précoce de ces troubles, et de les prendre en charge rapidement, afin de minimiser le risque d'une influence future de ces comorbidités sur la cognition.

De plus, les analyses ont ciblé le moment du diagnostic, mais il sera important d'observer l'évolution de l'influence des comorbidités psychiatriques sur la cognition lors du suivi longitudinal des patients. Cela est d'autant plus important que les études de ce type sont très rares (Velissaris et al., 2012; Zhong et al., 2021). Nous n'avons pas pu analyser l'effet de la latéralité du foyer épileptogène car il y a de nombreuses données manquantes sur ce point, la latéralité n'étant pas encore définie ou les patients étant perdu de vue.

Il faudrait également plus détailler les évaluations des symptômes dépressifs et anxieux par des entretiens dirigés ou semi-dirigés. Ainsi, nous pouvons avoir une sur ou une sous-représentation de ces troubles car l'évaluation passe par un auto-questionnaire. Cela permettrait d'avoir des informations plus fines sur le profil des patients et notamment de leur trait de personnalité. En effet, il a été montré que les traits de personnalité sont différents chez les patients avec une EGG avec une tendance à être plus impulsif (Almane et al., 2019). Cela pourrait venir ensuite se répercuter sur les performances cognitives des patients.

L'avantage de notre étude est d'évaluer les symptômes anxieux et dépressifs peu de temps après le diagnostic d'épilepsie et avant la mise en place d'un traitement antiépileptique. En effet, nous savons que la mise en place de ce type de traitement peut entraîner une majoration ou l'apparition de ce type de comorbidités (Helmstaedter & Witt, 2020; Tyvaert, 2018). Nous avons également exclu de notre étude les patients qui avaient des comorbidités psychiatriques

avérées, qui ont été traitées ou en cours de traitement, avant le diagnostic d'épilepsie. Ainsi, nous avons éliminé un maximum de facteurs confondants dans ce type d'étude comme le suggère certains auteurs (Cronin et al., 2023). Cela est d'autant plus important qu'il a été montré que la présence d'antécédents psychiatriques était un facteur de risque de l'apparition d'une épilepsie chez les patients âgés de plus de 65 ans (Martin et al., 2014). Il serait également intéressant de confronter nos résultats aux plaintes cognitives de nos patients. En effet, il a été montré que les plaintes cognitives sont corrélées avec les comorbidités psychiatriques (Hall et al., 2007). Il faudrait ainsi être encore plus attentif à ces patients afin de savoir si leur plainte cognitive et en lien avec leur épilepsie, ou avec la présence de symptômes anxieux et/ou dépressifs.

Chapitre 3 - Remédiation cognitive de la mémoire dans les épilepsies temporales

1. Introduction générale

L'épilepsie du lobe temporal est l'épilepsie focale la plus courante avec une prévalence de 60 à 80% selon les études (Ladino et al., 2014). Au vu de cette prévalence importante, de nombreuses études se sont intéressées aux troubles cognitifs chez ces patients. Il est ainsi retrouvé des troubles plus importants en mémoire et en langage, même si des troubles dans d'autres domaines peuvent être retrouvés (Bora & Meletti, 2016; Helmstaedter & Kockelmann, 2006; Lomlondjian et al., 2017). La prévalence des troubles de la mémoire dans les ELT pharmacorésistantes varie de 70 à 99% (Helmstaedter, 2013, 2013). Les troubles en mémoire verbale sont plus souvent retrouvés lorsque la zone épileptogène est latéralisée à gauche alors qu'une latéralisation à droite de la zone épileptogène n'implique pas forcément des troubles plus importants en mémoire non verbale comparativement à la modalité verbale (Hermann et al., 1997). Ces troubles sont de sévérité variable (Wilson & Baxendale, 2014) en raison de nombreux facteurs tels que la fréquence des crises ou encore l'âge du début de la maladie (Baxendale & Thompson, 2010; Dodrill & Matthews, 1992; Elger et al., 2004). Ainsi, plus l'âge de la maladie est précoce plus les capacités en mémoire des patients sont faibles (Alessio, Damasceno, et al., 2004; Davies et al., 2009; Oyegbile et al., 2004). Plus en détail, pour ce qui est de la fréquence des crises, il n'y a pas de consensus. Certains auteurs rapportent qu'une fréquence importante des crises a un impact négatif sur les performances en mémoire (Alessio, Damasceno, et al., 2004; Alessio, Kobayashi, et al., 2004; Hendriks et al., 2004; Thompson & Duncan, 2005; Voltzenlogel et al., 2014) alors que d'autres ne montrent pas cet effet (Kramer et al., 2006). De plus, la présence de troubles de la mémoire est un facteur prédictif négatif de la qualité de vie des patients avec une épilepsie (Giovagnoli & Avanzini, 2000). L'un des outils que nous avons à notre disposition pour améliorer la capacité en mémoire de nos patients est la remédiation cognitive qui a été évoquée dans le Chapitre 4 – Remédiation cognitive. Le but de cette remédiation cognitive est de limiter la gêne occasionnée par les troubles cognitifs dans le quotidien des patients (Baxendale, 2020). Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 4 – Remédiation cognitive, les recherches en remédiation cognitive dans les épilepsies sont rares bien que les premiers résultats obtenus soient encourageants.

La plupart des études de remédiation cognitive dans l'épilepsie ont porté sur la mémoire. Douze études ont été rapportées dans une revue de Joplin et collègues en 2018 (Joplin et al., 2018). Cette revue comprend 9 études de groupe (Anuradha et al., 2014; Bresson et al., 2007; Caller et al., 2015; Helmstaedter et al., 2008; Jones, 1974; Kerr & Blackwell, 2015; Koorenhof et al., 2012; Radford et al., 2011; Schefft et al., 2008) et 3 cas cliniques (Gess et al., 2014; Gupta & Naorem, 2003; Mosca et al., 2014) toutes visant à améliorer la mémoire des patients par une remédiation cognitive. Ces études ont inclus un total de 396 patients avec une épilepsie, dont 252 avaient une ELT (145 avec une ELT gauche et 107 avec une ELT droite). Dans les études de groupe référencées dans cette revue : aucune randomisation n'a été effectuée, une étude concernait la remédiation cognitive de la mémoire de travail chez les enfants avec une épilepsie (Kerr & Blackwell, 2015) et deux études (Anuradha et al., 2014; Caller et al., 2015) n'ont pas évalué objectivement la mémoire. Pour trois des études de groupe restantes, la remédiation cognitive visait l'apprentissage d'une liste de mots à l'aide de différentes stratégies internes et externes (Bresson et al., 2007; M. K. Jones, 1974; Schefft et al., 2008). Il n'y a donc pas eu de suivi à long terme des patients. Pour les 3 autres études, le programme de remédiation cognitive a fait l'objet d'un suivi à long terme (Helmstaedter et al., 2008; Koorenhof et al., 2012; Radford et al., 2011). Les approches de la remédiation cognitive étaient différentes, avec des sessions en groupe (Caller et al., 2015; Kerr & Blackwell, 2015; Radford et al., 2011) des séances individuelles (Anuradha et al., 2014; Bresson et al., 2007; Jones, 1974; Radford et al., 2011; Schefft et al., 2008) ou les deux (Helmstaedter et al., 2008). Certains programmes de remédiation cognitive comprenaient des programmes informatisés (Caller et al., 2015; Helmstaedter et al., 2008; Kerr & Blackwell, 2015; Koorenhof et al., 2012) tandis que d'autres des exercices papier-crayon (Anuradha et al., 2014; Bresson et al., 2007; Jones, 1974; Radford et al., 2011; Schefft et al., 2008). Le point commun de toutes les études est l'apport de stratégies internes. Par conséquent, les études n'ont pas de méthodologie commune, pas de programme commun, et sont très différentes les unes des autres. Il est donc difficile d'en généraliser les résultats. Ainsi, il n'y a pas de consensus sur le fait que l'efficacité de ce type de traitement diffère selon que le patient a subi ou non une intervention chirurgicale. Toutes les études sélectionnées montrent une amélioration suite au programme dans au moins un domaine de la mémoire (y compris la mémoire de travail). Cela montre que les résultats d'une telle prise en charge sont encourageants chez les patients avec une épilepsie. Cependant, les études réalisées sont monocentriques, ne sont pas randomisées, et le suivi n'excède pas 3 mois après la remédiation cognitive, ce qui les rend méthodologiquement plus faibles.

2. Objectifs et hypothèses

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité à court et à long terme d'un programme de remédiation cognitive, COMETE (COgnitive Rehabilitation of MEemory in Temporal Epilepsy), ciblant spécifiquement la mémoire chez les patients atteints d'une ELT. Dans ce but, nous avons mené un essai randomisé multicentrique en aveugle contre placebo avec le programme COMETE. Ce programme a été créé pour les patients atteints d'épilepsie. Nous faisons l'hypothèse qu'après ce type de prise en charge, les patients améliorent leurs capacités en mémoire verbale.

3. Méthodes

Dans cet essai multicentrique interventionnel prospectif randomisé en simple aveugle, les participants ont été recrutés dans les centres hospitaliers universitaires de Nancy, Reims, Dijon et le centre hospitalier régional de Metz entre mars 2016 et janvier 2021. Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (France, CPP n°15.06.17), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, n°2015-A00733-46), et enregistrée sur www.clinical-trials.gov (NCT02589470).

Soixante-cinq patients ont été inclus selon les critères d'inclusion suivants : (1) un âge compris entre 18 et 70 ans, (2) un diagnostic confirmé d'épilepsie du lobe temporal depuis au moins 2 ans, (3) un traitement antiépileptique stable sur les 6 mois précédant l'inclusion, (4) un quotient intellectuel ≥ 70 , (5) un déficit objectif de la mémoire évaluée par le Selective Reminding Test (SRT), et (6) une connexion internet au domicile du patient.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants : (1) la présence d'un trouble neurologique traumatique ou progressif autre que l'épilepsie (accident vasculaire cérébral, lésion cérébrale traumatique et maladie neurodégénérative), (2) une chirurgie de l'épilepsie prévue dans l'année suivant l'inclusion, et (3) une lésion cérébrale progressive.

Tous les patients ont donné leur consentement libre et éclairé. L'étude a été menée conformément aux normes de bonnes pratiques cliniques.

Immédiatement après l'inclusion, tous les patients ont effectué une première évaluation neuropsychologique et ont ensuite été assignés à un groupe (REMEDIATION vs. CONTRÔLE) en utilisant un ratio de randomisation de 2:4 par centre d'inclusion par le biais d'un code généré par ordinateur. Immédiatement après le programme ou après la période d'attente, les patients des deux groupes ont été évalués avec un intervalle de temps de 3 mois et 12 mois après

l'inclusion (c'est-à-dire immédiatement après la fin du programme de remédiation, et 9 mois après la réalisation du programme). Le flowchart de l'étude est donné dans la Figure 25.

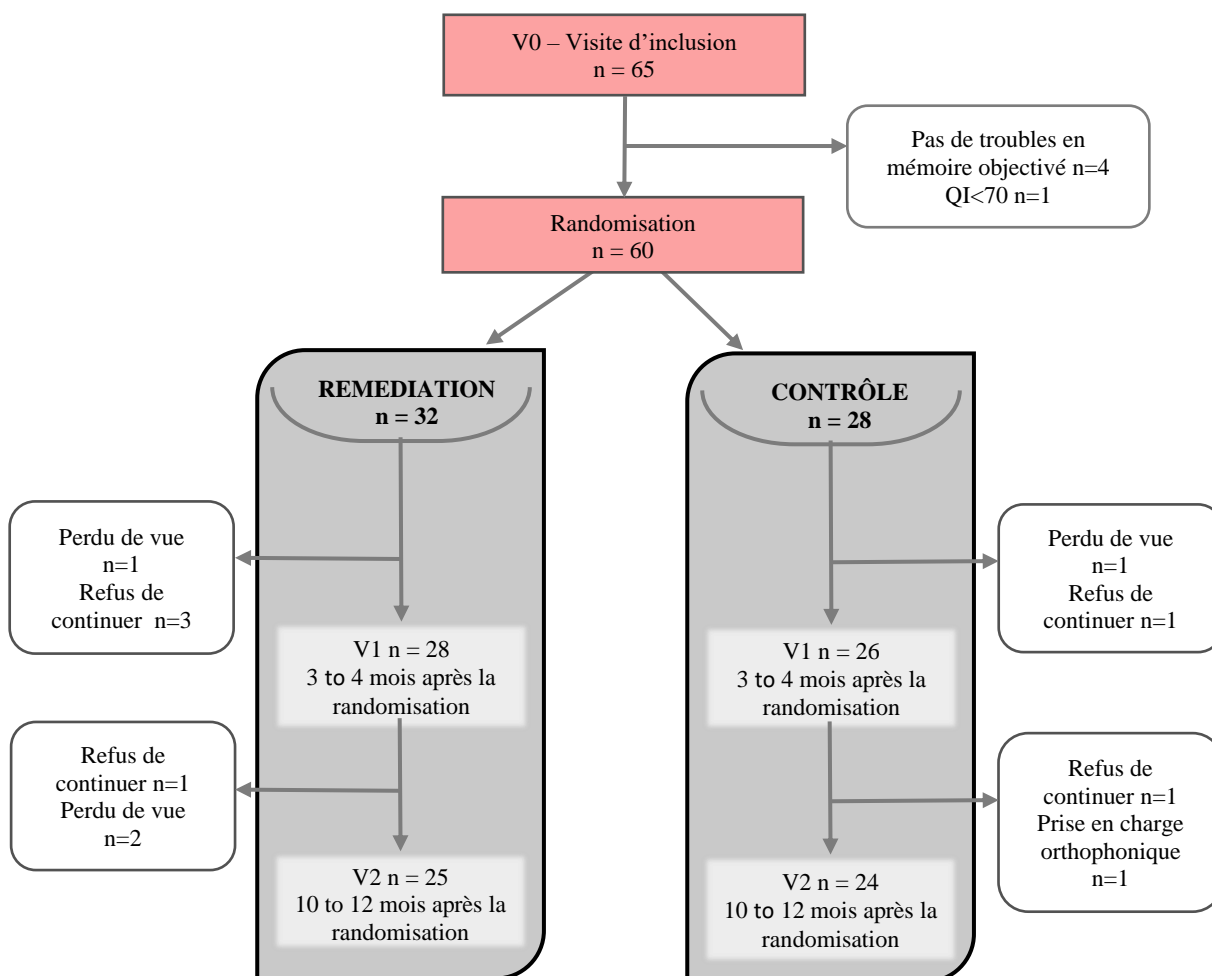


Figure 25 - Flowchart et design de l'étude COMETE

3.1. Séances de remédiation cognitive

La remédiation cognitive est composée de 12 séances hebdomadaires d'une durée de 45 à 60 minutes chacune. Les séances individuelles se sont déroulées à l'hôpital. Elles comprenaient des moments de psychoéducation et des exercices de remédiation cognitive papier-crayon (voir pour exemple de séance l'Annexe 3 et 4). La mémoire est le domaine cognitif ciblé par ce programme qui, selon les séances, se concentre sur la mémoire épisodique, la mémoire de travail et/ou la mémoire sémantique. Le programme COMETE s'appuie sur les techniques de facilitation et de réorganisation, qui sont donc des stratégies internes. Cette approche vise à améliorer la mémoire grâce à une meilleure compréhension des fonctions de la mémoire et de leurs interactions. Des stratégies de compensation internes (imagerie mentale, association, etc.)

et externes (agenda, etc.) sont expliquées et proposées aux patients du groupe REMEDIATION. Les exercices sont combinés à des moments de psychoéducation (voir pour exemple l'Annexe 6). A la fin de chaque séance (sauf la dernière), un travail à domicile est donné au patient et ces exercices sont corrigés avec le patient au début de la séance suivante (voir pour exemple de séance maison l'Annexe 5). Entre les séances, les patients sont invités à se connecter au logiciel PRESCO (Croisile, 2002). Les exercices de cette plateforme sont ouverts par le thérapeute au fur et à mesure des séances. Le but de ces exercices est de s'entraîner entre les séances à utiliser les stratégies données lors des séances de remédiation.

3.2. Données médicales

Nous avons recueilli la latéralité de la zone épileptogène, si le patient avait déjà subi une chirurgie de l'épilepsie, le nombre de traitements antiépileptiques, la durée de l'épilepsie, et la présence et la nature des lésions à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

3.3. Évaluation neuropsychologique

Cette évaluation comprenait les tâches suivantes : le Quotient Intellectuel (QI) avec l'échelle d'intelligence pour adultes de Wechsler, quatrième édition (WAIS-IV, (Wechsler, 2011)), pour la mémoire verbale, le Selective and Remaining Test (SRT, (Dujardin et al., 2004)), pour la mémoire non verbale, la Ruche (Violon & Wijns, 2004), pour la mémoire de travail l'empan de chiffres en ordre endroit et envers (Wechsler, 2011) et le subtest de mémoire de travail des Tests d'Évaluation de l'Attention (TEA, (Zimmermann & Fimm, 1995)), l'inhibition avec le test de Stroop (Roussel & Godefroy, 2008), l'initiation verbale avec une épreuve de fluence verbale littérale et catégorielle (Roussel & Godefroy, 2008), la dénomination orale par le test de Dénomination Orale 80 (DO-80, (Deloche & Hannequin, 1997)) et les fonctions attentionnelles/exécutives avec certains subtests de la TEA (Flexibilité et Attention divisée, (Zimmermann & Fimm, 1995)). Cette évaluation a été réalisée au début de l'étude, après le programme de remédiation (± 3 mois après la visite initiale) et 10 à 12 mois suivant l'évaluation initiale.

3.4. Troubles de l'humeur

Nous avons utilisé l'inventaire abrégé de Beck à 13 items (BDI 13 items, (Collet & Cottraux, 1986)). Un score de 0 à 4 indique qu'il n'y a pas de dépression, un score de 4 à 7 indique une dépression légère, un score de 8 à 15 indique une dépression modérée et un score de 16 et plus indique une dépression sévère.

3.5. Qualité de vie

Nous avons utilisé le questionnaire de qualité de vie Short Form Health Survey SF-36 (Leplège et al., 1998). Le SF-36 mesure huit domaines de la qualité de vie : le fonctionnement physique (PF), les limitations dues à des problèmes physiques (RP), les douleurs corporelles (BP), la santé générale (GH), la vitalité (VT), le fonctionnement social (SF), les limitations dues à des problèmes émotionnels (RE) et la santé mentale (MH).

3.6. Analyses statistiques

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques ont été décrites par des statistiques descriptives. Elles ont été présentées sous forme de moyenne et d'écart-type (SD) pour les variables numériques. Pour les comparaisons statistiques, nous avons utilisé le test t de Student (de Wilcoxon si la normalité n'était pas confirmée) pour les variables continues ou discrètes, et le test chi-2 pour les variables catégorielles. Le critère d'évaluation principal de cette étude était la mémoire verbale et plus précisément le pourcentage d'apprentissage de l'épreuve évaluant la mémoire verbale. Pour évaluer ce critère, nous avons utilisé une ANOVA pour comparer les groupes (REMEDIATION vs CONTRÔLE). Afin d'examiner plus en détail les capacités de mémoire verbale de nos patients, nous avons décidé de décrire la proportion de patients qui ont normalisé leurs scores de nombre moyen de mots rappelés, de pourcentage d'apprentissage et de rappel différé en mémoire verbale. Nous avons procédé ainsi pour chaque groupe : REMEDIATION et CONTRÔLE. Les patients ont ensuite été répartis en trois groupes : ceux qui ont normalisé leurs scores, ceux dont les scores ont diminué et ceux pour lesquels il n'y a pas eu de changement. Pour savoir si un patient a normalisé ses scores de mémoire verbale, s'il s'est détérioré ou s'il est resté stable, nous avons utilisé les normes du test utilisé pour chaque score (Dujardin et al., 2004).

Les critères de jugement secondaires étaient les scores cognitifs aux autres tests neuropsychologiques proposés. Nous avons réalisé une ANOVA pour évaluer ces critères en comparant les groupes (REMEDIATION vs. CONTRÔLE).

Nous avons séparé les scores cognitifs ciblés par le programme COMETE (mémoire verbale : pourcentage d'apprentissage, nombre moyen de mots rappelés, rappel différé, reconnaissance ; mémoire non verbale : rappel total à court terme, reconnaissance et rappel différé ; mémoire de travail : empan de chiffres endroit, empan de chiffres envers et mémoire de travail de la TEA), des scores cognitifs non ciblés par le programme (fonctions exécutives : dénomination du Stroop, lecture du Stroop, interférence du Stroop, fluences « P », fluences « animaux », flexibilité TEA ; attention : TEA attention divisée ; langage : dénomination orale ; vitesse de traitement : code). Les scores ont été transformés en 0 s'ils n'étaient pas dans les normes du test utilisé, ou en 1 s'ils étaient dans les normes.

Dans une analyse complémentaire, nous avons étudié les différences dans chaque groupe (REMEDIATION et CONTRÔLE) entre les patients qui ont normalisé leurs scores et ceux qui n'ont pas normalisé leurs scores de mémoire verbale entre les différentes visites.

L'analyse de variance à mesures répétées (ANOVA) a été utilisée pour analyser les effets du groupe, de la visite et de leur interaction pour chaque score d'évaluation. Dans l'analyse des scores, nous avons ajouté le QI comme covariable. Afin de contrôler les erreurs de type I dues aux comparaisons multiples, une correction de Bonferroni a été effectuée. Pour les comparaisons de proportions, nous avons utilisé un test du chi-2. $P \leq 0,05$ a été considéré comme significatif. Les données ont été analysées à l'aide de Jamovi 2.3.18.

4. Résultats

Le flowchart de l'étude est représenté en Figure 25 et résume la randomisation, l'inclusion et l'exclusion des participants selon la procédure Consort. Au total, 65 patients ont été inclus et 60 ont été randomisés. Quarante-vingt-dix pour cent des patients ont terminé l'étude jusqu'à la visite post-remédiation à 3 mois, et 82 % ont réalisé l'intégralité de l'étude.

Les données cliniques et démographiques sont mentionnées dans le Tableau 17. A la visite initiale, le QI du groupe REMEDIATION était significativement plus élevé que celui du groupe CONTRÔLE ($p=0,002$). Il n'y avait pas d'autres différences significatives.

Tableau 17 - Caractéristiques cliniques et sociodémographiques des patients inclus dans l'étude COMETE.

	Total (n=60)	REMEDICATION (n=28)	CONTRÔLE (n=26)	p
Genre, F/M	28/31	13/15	14/12	0,494 ^a
Age, moy (e.t)	48,03 (12,85)	51,3 (11,18)	46,2 (14,31)	0,156 ^b
Nombre d'années d'études, moy (e.t)	12,32 (2,51)	12,7 (2,87)	11,9 (2,24)	0,295 ^b
Quotient intellectuel, moy (e.t)	93,1 (15,55)	98,4 (16,15)	86 (10,82)	0,005 ^{*c}
Latéralité de la zone épileptogène, G/D/B	36/16/2	16/8/0	16/6/2	0,424 ^a
Durée de l'épilepsie, moy (e.t)	16,30 (14,38)	14,4 (14,54)	17,9 (14,53)	0,407 ^b
Nombre de traitement antiépileptique				
Monothérapie, n (%)	25 (46%)	9 (37%)	13 (54%)	0,563 ^a
Bithérapie, n (%)	20 (37%)	10 (42%)	7 (29%)	
Polythérapie, n (%)	9 (17%)	5 (21%)	4 (17%)	
Chirurgie de l'épilepsie, O/N	18/15	8/16	10/14	0,551 ^a
Lésion à l'IRM, O/N	32/22	15/9	14/10	0,768 ^a

* p ≤ 0,05 ; ^a: test de chi-2; ^b: test t de student; ^c: test de Mann-Whitney; e.t: écart-type; G/D/B: Gauche/Droite/Bilatérale; O/N: Oui/Non

4.1. Résultats neuropsychologiques

Les résultats entre la ligne de base, le suivi immédiat (juste après le programme de remédiation) et le suivi différé (10 à 12 mois après le programme de remédiation) sont résumés dans le Tableau 18. Des résultats significatifs sont retrouvés pour le SRT sur le nombre moyen de mots rappelés ($F(2,90) = 6,82$, $p=0,002$), l'index d'apprentissage ($F(2,90) = 7,32$, $p=0,001$) et le rappel différé en mémoire non verbale ($F(2,98) = 1,68$, $p=0,01$) avec une interaction entre le groupe et la visite. Les patients du groupe REMEDIATION ont amélioré leurs performances en indice d'apprentissage en mémoire verbale entre V1 - V2 ($p<0,001$), et V1 - V3 ($p=0,002$), alors que les scores cognitifs du groupe contrôle n'ont pas changé significativement entre V1 - V2 ($p=1$) et V1 - V3 ($p=0,535$). Pour le nombre moyen de mots rappelés, les patients du groupe REMEDIATION ont amélioré leurs performances entre V1 - V2 ($p=0,001$), et V1 - V3 ($p=0,004$), alors que les scores cognitifs du groupe contrôle n'ont pas changé de manière significative entre V1 - V2 ($p=1$) et V1 - V3 ($p=0,862$). Il n'y a pas de différences significatives sur les autres performances cognitives.

Tableau 18 - Analyse de groupe : comparaison des performances neuropsychologiques et de l'humeur

	REMEDIATION			CONTRÔLE			STATISTIQUES	
	Baseline (n=28)	Suivi à 3 mois (n=28)	Suivi à 10/12 mois (n=25)	Baseline (n=26)	Suivi à 3 mois (n=26)	Suivi à 10/12 mois (n=24)	F (ddl1, ddl2)	p value
	Moy (e.t)	Moy (e.t)	Moy (e.t)	Moy (e.t)	Moy (e.t)	Moy (e.t)		
Mémoire								
SRT - Nombre moyen de mots rappelés	8,85 (1,70)	9,98 (1,82)	10,14 (1,85)	8,09 (1,97)	8,15 (2,33)	8,82 (2,55)	(2, 90) = 6,82	0,002*
SRT - % RLTC	31,51 (16,78)	53,13 (20,11)	50,47 (24,49)	29,52 (17,05)	32,58 (19,55)	40,67 (26,88)	(2, 90) = 7,32	0,001*
SRT - Rappel différé	8,42 (2,51)	10,15 (3,68)	10,42 (3,37)	7 (3,42)	7,93 (3,51)	8,16 (4,37)	(2, 90) = 1,80	0,172
Ruche - Score total (/50)	34 (10,25)	34,34 (14,73)	30,61 (16,20)	30,10 (10,64)	29,79 (12,90)	31,88 (10,71)	(2,98) = 1,68	0,192
Ruche - Rappel différé (/10)	7,35 (2,55)	8,19 (2,32)	7,29 (3,28)	6,17 (3,37)	6,30 (3,41)	7,00 (3,00)	(2,88) = 4,80	0,01*
Mémoire de travail								
Empan de chiffres endroit	5,45 (1,23)	5,44 (1,09)	5,38 (1,28)	5,21 (1,18)	5,41 (1,05)	5,76 (1,3)	(2,90) = 0,98	0,380
Empan de chiffres envers	4,03 (1,28)	4,07 (1,00)	4,08 (0,93)	3,86 (0,99)	4,22 (1,05)	3,92 (1,04)	(2, 90) = 0,64	0,529
Mémoire de travail (TEA) - Omissions	3,78 (3,19)	2,47 (2,61)	2,00 (2,54)	4,89 (2,81)	3,13 (2,33)	4,53 (4,00)	(2,50) = 0,23	0,793
Fonctions exécutives								
Flexibilité (TEA) - Erreurs	3,85 (5,57)	2,39 (4,34)	1,95 (2,82)	4,22 (5,55)	3,88 (5,16)	3,00 (5,47)	(2,80) = 0,29	0,750
Stroop - Temps Interférence - Dénomination	58,16 (30,46)	54,12 (27,33)	63,83 (41,12)	54,52 (26,37)	50,00 (24,12)	63,52 (33,96)	(2,90) = 0,59	0,558
Stroop - Erreurs Interférence - Dénomination	0,48 (1,15)	-0,08 (0,63)	-0,04 (0,91)	0,34 (1,45)	0,41 (1,67)	0,68 (1,25)	(2,90) = 1,94	0,150
Fluence verbale - Lettre P	17,39 (6,79)	18,23 (7,08)	18,46 (7,94)	15 (6,12)	16,93 (6,91)	16,20 (6,75)	(2,90) = 2,58	0,082
Fluence verbale - Animaux	24,32 (8,58)	26,50 (9,82)	27,25 (10,83)	21,21 (5,11)	22,41 (6,31)	22,00 (7,59)	(2,90) = 0,37	0,694
Attention								
Attention divisée (TEA) - Omissions (/40)	3,00 (3,31)	2,32 (2,42)	2,47 (2,48)	3,71 (3,46)	4,50 (4,24)	4,12 (3,47)	(2,76) = 0,05	0,952
Vitesse de traitement								
Code	60,20 (17,88)	63,32 (20,03)	64,22 (19,60)	51,89 (12,88)	54,62 (12,57)	55,56 (13,78)	(2,88) = 0,65	0,525
Langage								
DO80 - Score total (/80)	75,58 (3,96)	76,85 (4,93)	77,25 (3,52)	73,69 (5,39)	74,59 (5,58)	74,48 (5,36)	(2,90) = 0,69	0,504
DO80 - Temps (sec)	148,37 (45,27)	142,69 (53,92)	134,50 (46,62)	184,86 (80,52)	162,85 (60,43)	168,92 (79,39)	(2,88) = 1,46	0,238
Humeur								
Inventaire abrégé de Beck - 13 items	5,65 (4,40)	4,19 (4,87)	4,63 (4,50)	7,66 (4,64)	5,89 (3,69)	7,28 (4,69)	(2,90) = 0,45	0,638

* $p \leq 0,05$; e.t: écart-type ; SRT: Selective Reminding Test ; TEA: Test d'Evaluation de l'Attention

Nous avons regroupé les sous-tests en deux catégories : ceux qui étaient ciblés par la remédiation cognitive et ceux qui ne l'étaient pas. Les tests ciblés comprenaient le SRT (mémoire verbale), la Ruche (mémoire non verbale) et l'empan de chiffres en ordre inverse, et le subtest mémoire de travail de la TEA (mémoire de travail). Un total de 10 scores a été inclus dans le score composite des domaines ciblés. Les tests non ciblés étaient le subtest de flexibilité de la TEA (flexibilité mentale), le Stroop (inhibition), la fluence verbale (initiation verbale), le Code (vitesse de traitement) et la DO-80 (dénomination orale). Un total de 9 scores a été inclus dans le score composite des domaines non ciblés. Nous avons observé une amélioration significative du score composite des domaines ciblés dans le groupe REMEDIATION immédiatement après la fin du programme ($p < 0,001$). Cette amélioration significative s'est maintenue à plus long terme ($p < 0,001$) (Figure 26). Pour les domaines non ciblés, seul le groupe CONTRÔLE a amélioré significativement ses scores entre les visites V0 et V1 ($p = 0,005$).

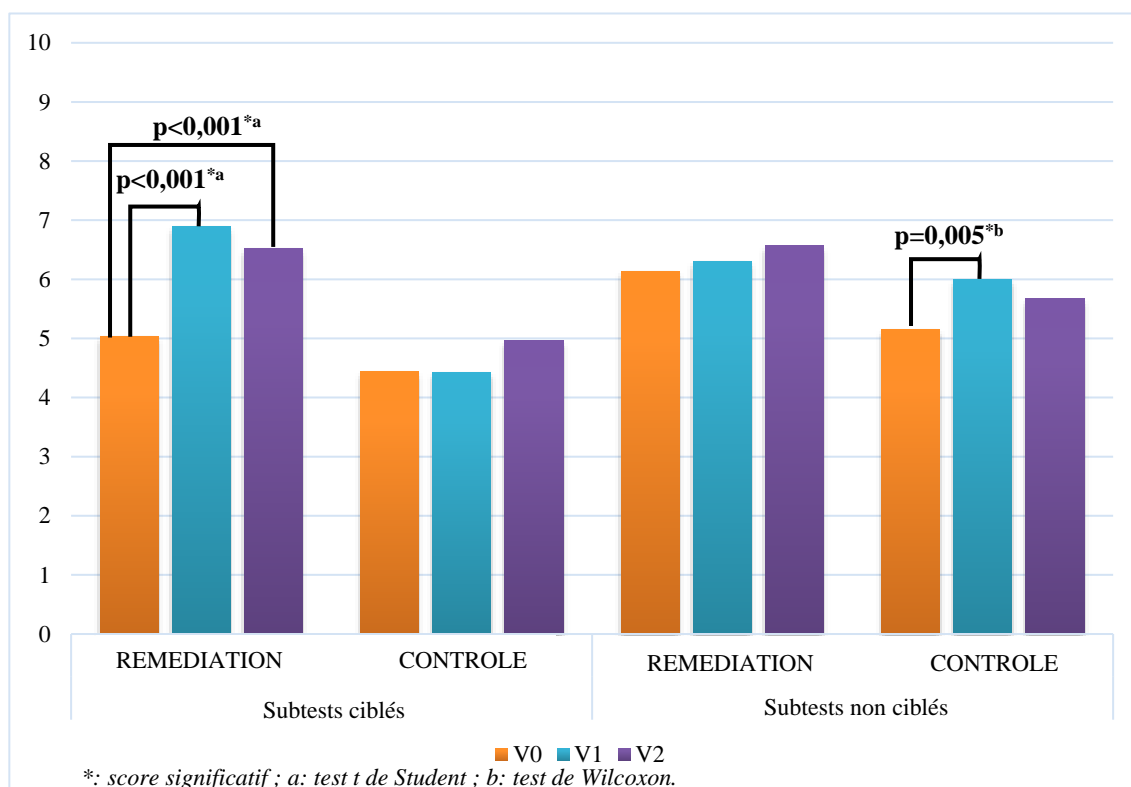


Figure 26 – Nombre de scores préservés en fonction des normes des tests utilisés selon que les subtests étaient ciblées ou non par le programme COMETE.

Les scores de mémoire verbale étant le domaine ciblé par notre étude, nous avons analysé l'impact spécifique de la remédiation sur ce domaine cognitif. Le critère de jugement principal pour cette analyse était le pourcentage d'apprentissage de patients qui ont normalisé leurs scores, en utilisant comme référence les normes du test utilisé. Nous observons que 48% des patients du groupe REMEDIATION ont normalisé leurs scores à l'index d'apprentissage entre

V0 et V1 ($p < 0,001$), alors qu'aucun des patients du groupe CONTRÔLE n'a normalisé ces scores (Figure 27). Des résultats significatifs sont également retrouvés entre les proportions de patients qui ont normalisé leurs scores entre V0 et V1 pour les nombres moyens de mots rappelés ($p = 0,008$) et le nombre de mots rappelés en rappel différé ($p = 0,003$) uniquement dans le groupe REMEDIATION. Aucune différence significative pour ces scores n'a été enregistrée pour le groupe CONTRÔLE.

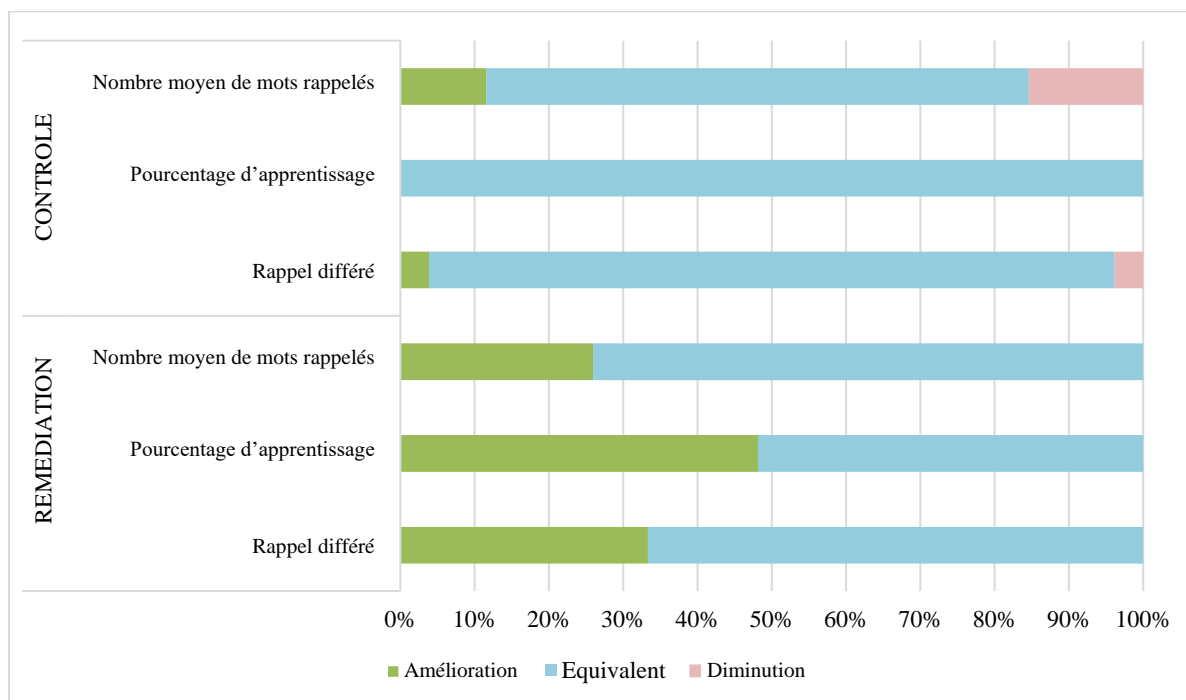


Figure 27 – Changements en mémoire verbale entre la visite V0 et V1 (%).

Entre V1 et V2, les patients du groupe REMEDIATION avaient des scores comparables (nombre moyen de mots rappelés 74%, indice d'apprentissage 78%, et rappel différé 74%). Dans le groupe CONTRÔLE, la plupart des patients avaient des scores comparables entre V1 et V2 (nombre moyen de mots rappelés 79 %, indice d'apprentissage 71%, et rappel différé 92 %). Une normalisation des performances de l'indice d'apprentissage a été observée pour 29% d'entre eux ($p = 0,023$) (Figure 28).

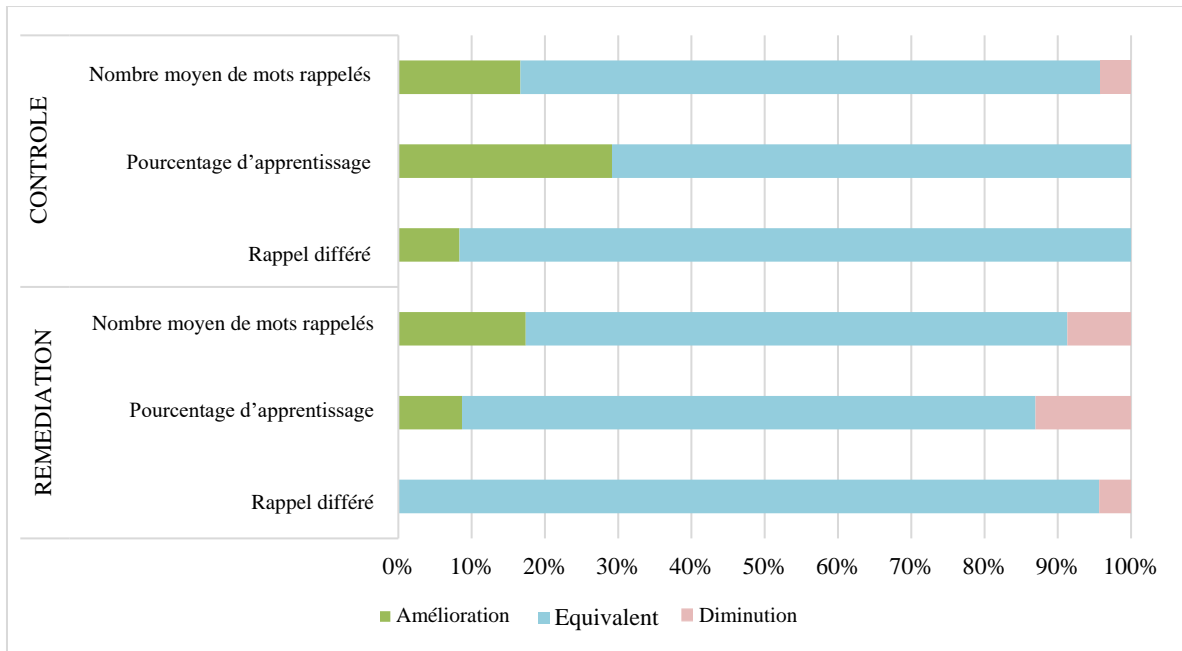


Figure 28 - Changements en mémoire verbale entre la visite V0 et V2 (%).

Nous avons ensuite examiné plus en détail les différences entre les patients qui normalisent leurs scores de mémoire verbale à la 2^{ème} ou 3^{ème} visite. Dans le groupe REMEDIATION, les patients qui ont bénéficié de COMETE avaient des scores à la visite initiale en mémoire verbale plus élevés que les patients qui n'ont pas bénéficié de COMETE. Les scores concernés étaient le nombre moyen de mots rappelés ($p=0,009$) et le pourcentage d'apprentissage ($p=0,012$). Dans le groupe CONTRÔLE, les patients qui ont normalisé leurs scores de mémoire verbale à la troisième visite avaient des scores de flexibilité à la visite initiale (indice de performance globale à la TEA, $p=0,042$) inférieurs à ceux des patients qui n'ont pas normalisé leurs scores. Pour les deux groupes, REMEDIATION et CONTRÔLE, il n'y avait pas de différence significative dans les caractéristiques sociodémographiques entre les patients qui ont normalisé leur performance de mémoire verbale et ceux qui ne l'ont pas fait.

4.2. Humeur

Il n'y a pas de variation significative des scores à la BDI entre les visites ou les groupes ($p=0,388$) (Tableau 18). Le score à la BDI n'a pas d'influence significative sur les scores cognitifs, peu importe le moment de l'évaluation cognitive (V0, V1 et V2).

4.3. Qualité de vie

La correction de Bonferroni n'a pas mis en évidence de différence significative des scores au SF-36 entre les visites ou les groupes. Les résultats sont présentés dans le Tableau 19.

Tableau 19 – Analyse de groupe sur la qualité de vie selon les groupes.

	REMEDICATION (n=31)			CONTROLE (n=29)			STATISTICAL SIGNIFICANCE	
	Visite initiale	Suivi à 3 mois	Suivi à 10/12 mois	Visite initiale	Suivi à 3 mois	Suivi à 10/12 mois	F (ddl1, ddl2)	P
	Moyenne (e.t)	Moyenne (e.t)	Moyenne (e.t)	Moyenne (e.t)	Moyenne (e.t)	Moyenne (e.t)		
Fonctionnement physique (PF)	83 (19)	83 (25)	83 (22)	88 (15)	87 (12)	91 (10)	(2, 80) = 1,34	0,268
Limitations dues à des problèmes physiques (RP)	62 (37)	72 (34)	65 (39)	69 (40)	66 (39)	74 (34)	(2, 78) = 3,843	0,026*
Douleurs physiques (BP)	67 (28)	78 (26)	71 (27)	73 (26)	65 (27)	67 (26)	(2, 80) = 4,74	0,011*
Santé générale (GH)	54 (21)	59 (22)	59 (19)	53 (14)	59 (17)	57 (19)	(2,80) = 1,81	0,170
Vitalité (VT)	58 (21)	60 (17)	53 (24)	49 (19)	55 (15)	60 (17)	(2,80) = 0,95	0,393
Fonctionnement social (SF)	61 (25)	71 (20)	62 (22)	57 (23)	68 (25)	61 (25)	(2,80) = 1,74	0,182
Limitations dues à des problèmes émotionnels (RE)	66 (36)	73 (37)	68 (41)	61 (42)	75 (18)	65 (39)	(2, 80) = 1,03	0,363
Santé mentale (MH)	62 (20)	62 (17)	61 (21)	61 (16)	66 (19)	68 (18)	(2,80) = 0,02	0,985

* $p \leq 0,05$; e.t: écart-type

4.4. Retours des patients

Nous avons recueilli les commentaires écrits des patients qui ont suivi le programme COMETE. Certains commentaires sont positifs, d'autres sont neutres et d'autres encore sont plus négatifs. Vous trouverez ci-dessous quelques commentaires de patients :

- « *Je m'organise mieux, du moins au niveau de l'oubli. Je vais moins dans les détails, je prends plus de note même si des fois malgré cela il m'arrive encore d'oublier mais beaucoup moins* »,
- « *J'ai appris qu'il m'était possible de faire travailler ma mémoire différemment en mettant des stratégies en place que je ne connaissais pas forcément et je compte bien m'en servir pour m'aider à l'avenir* »,
- « *En ce qui concerne mon ressenti, il est trop tôt de vous donner un avis étant aussi dans une période un peu spéciale (rdv médicaux +++). J'ai du mal à faire le vide dans ma tête ce qui ne m'empêche pas de mettre en application ce que Mme F. m'a appris* »,

- « *L'utilisation de la mémoire de travail reste fatiguant mais pas non plus épuisant* »,
- « *Je suis plus confiant dans ma capacité à mémoriser et supprime doucement les supports écrits* »,
- « *J'ai toujours des difficultés à trouver un ou plusieurs mots dans une conversation. De ce côté, je ne vois pas de différence, si ce n'est une aggravation* ».

5. Discussion

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité à court et à long terme d'un programme de remédiation cognitive, COMETE (COgnitive Rehabilitation of MEMory in Temporal Epilepsy), ciblant spécifiquement la mémoire chez les patients présentant une ELT. Notre étude est multicentrique, a été réalisée en simple aveugle et les patients ont été randomisés. À notre connaissance, il s'agit de la première étude randomisée dans le domaine de la remédiation de la mémoire impliquant des patients avec une ELT. Nous avons connaissance d'une étude multicentrique, mais les patients n'ont pas été randomisés (Helmstaedter et al., 2008). Les patients d'un centre ont bénéficié de la remédiation cognitive, alors que les patients de l'autre centre n'en ont pas bénéficié. Au total, 60 patients ont été inclus dans notre étude. Il est à noter que 82% des patients ont suivi l'ensemble du programme (entre la visite initiale et la visite de suivi à long terme). Ce taux de participation est important pour ce type de recherche. Les caractéristiques des patients étaient similaires à celles d'autres études de ce type qui ciblent principalement l'amélioration de la mémoire et les patients avec une ELT (Joplin et al., 2018). Conformément à certaines études antérieures (Joplin et al., 2018) nous avons constaté que notre programme était efficace avec un effet significatif sur les scores au SRT (test de mémoire verbale). De plus, nous notons que sur le plan clinique, 49 % des patients du groupe REMEDIATION (avec remédiation cognitive) ont normalisé leurs performances en mémoire verbale immédiatement après le programme, contre aucun dans le groupe CONTRÔLE (sans remédiation cognitive). Il n'y a pas de variation significative des scores cognitifs non ciblés par le programme COMETE. Notre étude avait également l'avantage d'avoir en critère d'inclusion un trouble objectivé en mémoire verbale, ce qui n'était pas le cas dans les autres études dans ce domaine (Joplin et al., 2018).

Le suivi à long terme a été très peu réalisé dans les études de remédiation ciblant la mémoire. Seules 3 études sur les 12 mentionnées dans la revue de Joplin et collègues en 2018 ont évalué les effets d'une telle rémédation sur le long terme. Dans notre étude, lors du suivi à long terme (10-12 mois après l'évaluation de base), certains patients du groupe REMEDIATION ont perdu

le bénéfice du programme COMETE avec des scores de mémoire diminués alors que d'autres ont normalisé leurs scores. Une amélioration est également constatée chez les sujets du groupe CONTRÔLE lors de cette visite, en particulier au niveau du pourcentage d'apprentissage. Cependant, aucune différence n'a été trouvée entre les groupes sur la proportion de changement, ce qui peut indiquer un effet test-retest lors de cette visite (V3). En effet, la liste de mots utilisée lors de la visite V3 était la même que celle utilisée lors de la visite initiale (V1). Nous n'avons pas constaté de changement sur certains scores comme les empans de chiffres qui font pourtant appel à la mémoire de travail. Cela peut venir du fait que les empans de chiffres étaient en moyenne dans les normes dès la visite initiale et se maintiennent ainsi avec les visites.

En comparant les caractéristiques des patients qui ont le plus bénéficié du programme COMETE à ceux qui en ont le moins bénéficié, nous n'avons pas constaté de différences significatives dans les caractéristiques sociodémographiques, le QI et la plupart des scores cognitifs. Seules des différences significatives ont été trouvées sur les scores de mémoire. Les patients présentant des troubles légers à modérés de la mémoire répondent plus fortement à ce programme de remédiation cognitive et sont ceux qui normalisent leurs performances. Cela peut être lié au fait que le programme s'appuie principalement sur des aides internes (comme l'imagerie mentale, le regroupement d'informations) pour compenser les troubles de la mémoire. Les patients présentant des troubles plus sévères semblent avoir plus de difficultés à utiliser ce type de stratégie car ils peuvent moins compter sur leurs capacités résiduelles. Ils préfèrent donc les stratégies externes (comme la prise de notes, l'agenda et le calendrier). Cependant, ces aides ne peuvent pas être utilisées lors de l'évaluation neuropsychologique, ce qui réduit les chances pour ces patients d'améliorer leurs performances dans cette situation. Pour confirmer ce résultat et pour pouvoir effectuer des analyses statistiques plus robustes, un plus grand nombre de participants aurait été nécessaire.

Cependant, le fait que les patients n'aient pas normalisé leurs scores ne signifie pas qu'ils n'ont pas bénéficié du programme. Les commentaires écrits des patients sur le programme mentionnent l'utilité des moments de psychoéducation comportant les explications de ce qu'est la mémoire et son fonctionnement. Pour certains, cela leur a permis de mieux gérer leurs difficultés quotidiennes et de se sentir plus confiants. A cet égard, il nous semble important de rappeler que la remédiation cognitive est principalement utilisée pour réduire la gêne occasionnée par les troubles cognitifs dans la vie quotidienne (Baxendale, 2020). L'intérêt de proposer une éducation thérapeutique aux patients avec une épilepsie doit donc être encouragée (Bautista et al., 2020; Baxendale, 2020). En effet, il a été établi que la psychoéducation a un

effet positif sur l'estime de soi et les sentiments cognitifs subjectifs. Malgré l'inclusion de la psychoéducation dans notre programme COMETE, nous n'avons pas obtenu d'amélioration objective de la qualité de vie évaluée par le SF-36. Ceci est à mettre en lien avec l'absence d'items spécifiquement liés à l'épilepsie et au fonctionnement cognitif dans le SF-36. Les items sont principalement axés sur la perception de la santé physique (limitations des activités quotidiennes dues à la douleur ou à la fatigue) et de la santé émotionnelle (anxiété et dépression). Ces caractéristiques n'ont pas été directement ciblées par le programme COMETE.

5.1. Limites

Le nombre de patients inclus est faible ($n=60$) malgré le fait que l'étude soit multicentrique, ce qui conduit à des analyses de sous-groupes qui perdent de leur puissance statistique. De plus, la période d'inclusion comprenait le moment de la pandémie de la COVID-19, ainsi plusieurs patients ont refusé le suivi ($n=2$). Pendant cette période, certaines visites ont également dû être décalées et réalisées plus tard. A cela s'ajoute le fait que les inclusions ont été arrêtées au moment de cette pandémie. Plusieurs patients du groupe COMETE ont également interrompu le suivi ($n=4$). Pour certains les raisons étaient médicales ($n=2$), pour d'autres il s'agissait plutôt de contraintes professionnelles, ou du temps à investir dans ce type de prise en charge qui n'avait pas été anticipé par le patient ($n=2$). Ces pertes de suivi pourraient être liées à une mauvaise explication du programme et au fait que le thérapeute ne s'est pas assuré que le patient en avait une bonne compréhension au moment de l'inclusion. Cela peut également être lié à une idée fausse que les patients peuvent avoir selon laquelle la remédiation est un traitement qui nécessite peu d'effort. Or, nous savons qu'un tel programme, pour qu'il soit efficace, nécessite une forte implication de la part des patients qui l'entreprennent.

Les groupes sont également différents lors de la visite initiale en ce qui concerne le QI, bien que la randomisation ait été effectuée. Cependant, en prenant le QI comme covariable dans nos analyses, il est apparu qu'il n'avait pas d'impact sur les résultats.

De plus, nous avons perdu des informations relatives à la fréquence des crises entre les visites, car les patients n'ont souvent pas rempli le calendrier des crises fourni à l'inclusion. Nous n'avons donc pas pu utiliser ces données.

Il est difficile de quantifier l'implication des patients, notamment dans l'utilisation des stratégies de compensation discutées lors des séances à domicile, bien que cela puisse être un facteur susceptible d'influencer les résultats. Par ailleurs, il a été demandé aux patients d'utiliser les stratégies de compensation interne sur des exercices informatisés (PRESCO) disponibles à

tout moment à domicile. L'utilisation et l'adhésion à ce type de programme a été très variable d'un patient à l'autre, et d'autant plus sous-utilisée que le patient n'utilise pas fréquemment les outils numériques. Nous n'avons donc pas pris en compte l'utilisation de ce programme dans l'analyse de nos résultats.

Enfin, nous avons préféré un format de remédiation cognitive individuelle pour permettre au patient de se sentir libre de discuter de ses difficultés cognitives. Cela a l'avantage de donner des exemples qui s'intègrent dans la vie quotidienne du patient, mais cela peut aussi avoir des inconvénients. En effet, l'effet de groupe peut aussi permettre au patient de trouver plus facilement des solutions par lui-même en s'appuyant sur le partage d'expériences entre pairs.

5.2. Perspectives

Nous avons démontré l'efficacité d'un programme de remédiation cognitive sur la mémoire épisodique verbale, mais les patients avec une épilepsie présentent également des troubles d'autres fonctions cognitives (Bora et al., 2013; Lomlomdjian et al., 2017; Witt & Helmstaedter, 2015). Il pourrait notamment être pertinent de cibler les fonctions langagières chez les patients présentant une ELT mais aussi de s'orienter vers des programmes moins spécifiques incluant les fonctions exécutives et attentionnelles. Il serait donc nécessaire d'élargir la gamme des fonctions cognitives ciblées, mais aussi la population, en étant capable de fournir des supports pour toutes les formes d'épilepsie. Ces recherches devraient être menées dans le cadre d'études multicentriques et une randomisation des patients doit être réalisée afin d'être plus robustes statistiquement et plus représentatives.

Il serait également essentiel d'étudier plus finement le moment le plus approprié pour introduire ce type de prise en charge (avant/après une chirurgie de l'épilepsie ou les deux, ou même au début de la maladie).

Nous avons démontré l'efficacité d'un programme de remédiation cognitive, ciblant la mémoire chez les patients présentant une ELT. Ces résultats nous encouragent à mettre en place des programmes de remédiation ciblant la mémoire chez les patients présentant une ELT, impliquant non seulement des exercices présentiels et à domicile, mais aussi de la psychoéducation. Des études supplémentaires sont nécessaires pour étendre ces résultats à d'autres domaines cognitifs, à d'autres types d'épilepsie, et à d'autres moments de l'évolution de la maladie, en particulier après le diagnostic, puisque des déficits cognitifs sont rapportés à un taux élevé dès le début de la pathologie.



**PARTIE 3 – DISCUSSION GENERALE
ET PERSPECTIVES**

Le premier objectif du présent travail de thèse était de déterminer la prévalence et la nature des troubles cognitifs dans les END, ainsi que les facteurs prédictifs de l'apparition de ces troubles et l'influence des comorbidités psychiatriques sur la cognition au sein de cette population. Notre objectif secondaire était de développer une prise en charge cognitive adaptée aux patients présentant une épilepsie et des troubles cognitifs. Dans un premier temps, nous allons résumer ici brièvement les résultats de nos différentes études avant de les discuter dans leur ensemble.

Nos travaux, basés sur une cohorte représentative de 154 patients, ont mis en évidence que 54% des patients atteints d'END présentaient au moins un domaine cognitif perturbé. Au moment du diagnostic, il n'y avait pas de différence de profil cognitif entre les patients atteints d'épilepsie focale et ceux atteints d'épilepsie génétique généralisée. Parmi l'ensemble des patients, les domaines cognitifs les plus touchés étaient la mémoire épisodique et l'accès au lexique. Au sein de cette même cohorte, 40 patients ont été diagnostiqués avec une épilepsie génétique généralisée, le syndrome de crises tonico-cloniques généralisées seules et les épilepsies myocloniques juvéniles étant les plus représentées. Au moment du diagnostic, les facteurs prédictifs de la présence d'un trouble cognitif étaient, par ordre d'importance, un faible niveau de réserve cognitive sur l'indice de scolarité, un âge précoce au moment de la première crise, un nombre élevé de crises avant le diagnostic, et le sexe masculin. Les domaines cognitifs les plus affectés étaient les fluences verbales et l'accès au lexique, en termes de temps de réalisation de la tâche. De plus, les patients atteints d'épilepsie génétique généralisée avaient un niveau de réserve cognitive en indice de loisirs plus faible que les sujets témoins appariés. La quasi-totalité des patients de ce groupe sont pharmacosensibles. Les scores cognitifs n'ont pas montré de changement significatif lors du suivi longitudinal de 3 ans.

La cohorte comprenait également 107 patients atteints d'épilepsie focale présumée ou avérée, parmi lesquels 64 ont reçu un diagnostic avant l'âge de 50 ans, et 43 après l'âge de 50 ans. Les patients de moins de 50 ans ont été appariés à des sujets témoins. L'épilepsie du lobe temporal était le type d'épilepsie le plus fréquent dans ce groupe, avec une prévalence de 72%. Au moment du diagnostic, les patients présentaient des scores cognitifs significativement plus bas que leurs sujets témoins dans les domaines de la mémoire épisodique verbale (i.e., encodage et stockage), de la mémoire de travail, des fluences verbales, de l'accès au lexique (i.e., en termes de temps de réalisation) et de la vitesse de traitement. Le niveau de réserve cognitive en indice de loisirs était également plus faible chez ces patients, tout comme chez les patients atteints d'épilepsie génétique généralisée. Les scores cognitifs sont restés stables lors du suivi

longitudinal de 3 ans. Dans ce groupe, 9 patients présentaient une épilepsie pharmacorésistante, caractérisée par une épilepsie du lobe temporal, une lésion cérébrale à l'IRM, plus de 10 crises avant le diagnostic et un âge plus jeune au moment de la première crise. Sur le plan cognitif, ces patients présentaient des scores plus bas que les patients pharmacosensibles du même groupe d'âge en ce qui concerne la mémoire épisodique non verbale.

Les patients de plus de 50 ans atteints d'END présentaient principalement une épilepsie du lobe temporal (84%). Au moment du diagnostic, des troubles de l'inhibition et de l'accès au lexique ont été observés (i.e., scores à la tâche). Le niveau de réserve cognitive en indice de travail et en indice de scolarité a eu un impact sur les scores en initiation verbale, en flexibilité mentale et en vitesse de traitement. Les scores cognitifs n'ont pas montré de changement significatif lors du suivi longitudinal de 3 ans. Aucun patient de ce groupe n'a développé d'épilepsie pharmacorésistante, et un seul patient a développé une pathologie neurodégénérative de type maladie d'Alzheimer.

Dans notre cohorte, la présence d'antécédents psychiatriques et/ou d'un traumatisme psychologique favorisait la présence de symptômes anxieux et dépressifs au moment du diagnostic chez les patients atteints d'END. Pour les patients atteints d'épilepsie génétique généralisée, 29% présentaient des symptômes dépressifs, 20% présentaient de l'anxiété état et 23% présentaient de l'anxiété trait. Dans ce groupe, les patients présentant de l'anxiété état avaient un niveau d'éducation plus élevé que les patients sans anxiété. Ces symptômes dépressifs et anxieux n'avaient aucun impact sur les scores cognitifs. Parmi les patients atteints d'épilepsie focale présumée ou avérée, 20% présentaient des symptômes dépressifs, 19% présentaient de l'anxiété état, et 28% présentaient de l'anxiété trait. Seuls les symptômes dépressifs influençaient les scores en initiation verbale, tandis que l'anxiété état et l'anxiété trait n'avaient aucun impact sur les scores cognitifs chez ces patients.

En ce qui concerne les troubles cognitifs dans les END, nous avons confirmé notre hypothèse selon laquelle ils étaient présents dès le diagnostic, avant même la mise en place d'un traitement antiépileptique. De plus, nous avons observé que les scores cognitifs restaient globalement stables au fil du temps pour la majorité des patients après 3 ans de suivi. En ce qui concerne les facteurs prédictifs, nous n'avons pas obtenu de résultats significatifs pour la plupart des groupes de patients. Cependant, il semblerait que les facteurs les plus prédictifs des troubles cognitifs au moment du diagnostic, et du développement d'une épilepsie pharmacorésistante, soient le nombre de crises avant le diagnostic, l'âge au moment de la première crise, et la présence d'une épilepsie du lobe temporal. Contrairement à nos attentes, la présence de symptômes dépressifs

et/ou anxieux n'avait pas d'influence significative sur les scores cognitifs au moment du diagnostic de l'épilepsie.

En ce qui concerne la remédiation cognitive, nous avons démontré l'efficacité d'un programme visant à améliorer la mémoire chez les patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal. Les patients qui ont le plus bénéficié du programme étaient ceux présentant des troubles légers à modérés en mémoire épisodique verbale. Certains patients n'ont pas montré d'amélioration objective, mais ont rapporté une amélioration qualitative de leur quotidien suite à cette prise en charge. Ainsi, nous avons confirmé notre hypothèse selon laquelle nous pouvions améliorer les capacités cognitives des patients grâce à une prise en charge non médicamenteuse.

1. Prévalence au diagnostic des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées

Les résultats de nos travaux confirment la prévalence importante des troubles cognitifs dans les END, suggérant la nécessité de réaliser un BNP le plus tôt possible lors du diagnostic d'épilepsie. La plupart des patients présentaient des scores cognitifs dans les normes, mais leurs performances étaient inférieures à celles de sujets témoins. De plus, les dernières recommandations de l'HAS publiées en 2020 et 2023 soutiennent nos conclusions en soulignant la nécessité d'effectuer un BNP de référence lors du diagnostic d'épilepsie.

Les avantages de réaliser un BNP de manière précoce sont nombreux. La réalisation d'un BNP rapide avant la mise en place d'un traitement antiépileptique permet d'éliminer un éventuel effet iatrogène de ces traitements sur les scores cognitifs (Helmstaedter & Witt, 2020; Tyvaert, 2018). Les études réalisant un BNP chez les patients avec END avant la mise en place d'un traitement médicamenteux sont rares mais indispensables pour mieux comprendre l'influence de l'épilepsie sur la cognition (Witt & Helmstaedter, 2012). De plus, effectuer un tel bilan permettra également d'analyser plus précisément l'impact des traitements antiépileptiques sur la cognition grâce à un BNP plus complet que ceux habituellement réalisés dans les études spécifiquement axées sur les effets secondaires des traitements antiépileptiques. En effet, les études médicamenteuses évaluent souvent la cognition de manière succincte, notamment par le biais d'outil tel qu'Epitrack, spécifiquement conçu à cet effet (Lutz & Helmstaedter, 2005). La réalisation de ce BNP au moment du diagnostic permet également d'avoir une référence du fonctionnement cognitif des patients qui peuvent sous-estimer leurs difficultés. Bien que des troubles cognitifs soient retrouvés, il n'est pas rare que les patients de

notre étude ne mentionnent aucun changement sur le plan cognitif, ni aucune répercussion dans leur vie quotidienne. Les proches de ces patients confirment également ces observations lorsqu'ils sont présents. Ces éléments qualitatifs sont importants à prendre en considération pour le suivi ultérieur des patients, car ils nous permettent de savoir si la référence que nous avons établie correspond effectivement au fonctionnement habituel du patient. De plus, pour recueillir ce type d'information, il est nécessaire de procéder à une restitution des résultats du BNP. La durée de cette restitution peut varier en fonction des questions et des préoccupations du patient. Des études ont montré que cette restitution est importante pour les patients (quelle que soit la pathologie) et favorise une meilleure adhérence du patient à sa prise en charge (Gruters et al., 2022). Elle peut également aider les patients à développer leur métacognition, ce qui pourrait leur permettre, à plus long terme, de mieux comprendre et de mieux compenser leurs troubles cognitifs éventuels (Fisher et al., 2018). Une revue de la littérature récente de Gruters et collaborateurs (2022) a mis en évidence les bénéfices d'une telle restitution et a formulé plusieurs recommandations pour améliorer la rétention de l'information, l'adhérence et l'entretien motivationnel lors de ce moment de restitution (voir Figure 29). Il convient donc de mettre en place une restitution adaptée au contexte du diagnostic d'épilepsie à la fin du BNP.

Cet espace de parole proche du diagnostic d'épilepsie est nécessaire, car il permet également aux patients de poser des questions relatives à ce diagnostic ou de réentendre des informations qui n'ont pas été mémorisées lors de l'annonce diagnostique initiale. En effet, il peut arriver que les patients ne retiennent pas tous les éléments qui leur sont communiqués, et il est important de les leur rappeler (Gruters et al., 2022), voire de leur fournir un document récapitulatif. De plus, étant donné que l'anxiété est parfois plus importante chez les patients atteints d'END que chez ceux atteints d'épilepsie depuis de longues années, il est crucial de permettre aux patients de réentendre ces informations. Cette anxiété peut en partie être réactionnelle au diagnostic et peut donc être atténuée en fournissant des informations sur cette pathologie chronique qui était souvent méconnue pour le patient jusqu'à présent (Kanner, 2011). Dans le cas des patients avec une épilepsie, il convient de compléter la restitution des résultats du BNP par des informations relatives à l'épilepsie elle-même, et aux répercussions qu'elle peut avoir sur la cognition. Cela peut également être réalisé au moyen d'ateliers d'éducation thérapeutique du patient, menés individuellement ou en groupe. En effet, la participation à des programmes d'éducation thérapeutique a montré un effet bénéfique pour les patients, notamment en ce qui concerne leur qualité de vie (Luedke et al., 2019).

Amélioration de la rétention

- Faire un feedback de vive voix, plusieurs fois si nécessaire
- Donner les points forts et faibles
- Expliquer la comparaison aux normes
- Utiliser des métaphores concrètes pour illustrer les différents domaines cognitifs
- Limiter le feedback aux points essentiels et les répéter
- Impliquer les proches du patient
- Laisser le patient et ses proches prendre des notes
- Donner des supports écrits ou visuels avec un langage adapté au patient
- Evaluer le niveau de compréhension et d'acceptation émotionnel du patient à plusieurs reprises

Amélioration de l'adhérence

- S'assurer du maintien en mémoire du feedback donné
- Évaluer si le patient est prêt à s'adapter aux recommandations et explorer les obstacles qu'il pourrait rencontrer (i.e accès aux soins)
- Donner aux patients et aux proches des contacts s'ils avaient d'autres questions

Entretien motivationnel

- Ce type d'entretien peut être utilisé pour améliorer la rétention de l'information, l'adhérence et d'avoir une relation positive avec le clinicien. Les principes sont les suivants :
 - Montrer de l'empathie
 - Amener le patient à ce qu'il comprenne l'écart entre leurs comportements et leurs objectifs
 - Eviter les conflits
 - Ne pas s'opposer à la résistance, mais s'adapter au patient
 - Stimuler l'auto-efficacité

Figure 29 - Recommandations pour effectuer une restitution des résultats d'un BNP au patient. Adapté de Gruters et al. (2022)

2. Comorbidités psychiatriques, cognition et épilepsie nouvellement diagnostiquée

L'influence des comorbidités psychiatriques (i.e., symptômes anxieux et/ou dépressifs) sur la cognition au moment du diagnostic d'épilepsie n'a pas été significative dans notre étude. Cependant, la littérature rapporte une influence négative dans les épilepsies évoluant depuis plusieurs années ou dans les EPR (Forthoffer et al., 2020). Il est possible que ces effets n'apparaissent qu'avec la progression de la maladie, contrairement à la population générale. Par ailleurs, nous avons observé une prévalence élevée de symptômes anxieux et dépressifs au

moment du diagnostic d'épilepsie. Ces résultats soulignent l'importance d'évaluer ces troubles précocement et d'orienter les patients vers une prise en charge psychologique et/ou psychiatrique adaptée si nécessaire. Une intervention précoce pour les symptômes anxieux et/ou dépressifs pourrait prévenir une détérioration de la cognition liée à ces comorbidités, voire atténuer le déclin cognitif associé. De plus, il est bien établi que la prise en charge de ces comorbidités a un impact positif sur la qualité de vie et la fréquence des crises, ce dernier étant un facteur pronostique de la cognition chez les patients avec une épilepsie.

Dans la dimension psychologique, il est important de prendre en compte le concept de résilience, qui peut influencer le devenir cognitif des patients. La résilience se définit comme la capacité à faire face de manière positive aux contraintes et aux événements négatifs. Des études suggèrent que la résilience peut avoir un impact positif sur la cognition (Catalán-Aguilar et al., 2023; Tedrus et al., 2020). De plus, la résilience est un facteur protecteur contre le développement de la dépression, ce qui a également été observé dans les END (Taylor et al., 2011).

3. Cognition et facteurs prédictifs des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées

Notre étude a démontré que la plupart des patients présentaient des performances cognitives stables sur une période de 3 ans de suivi. Cependant, il est essentiel de mener des analyses individuelles afin d'identifier les facteurs prédictifs de l'apparition ou de l'aggravation des troubles cognitifs chez les patients avec une épilepsie. Malheureusement, en tenant compte des facteurs les plus souvent considérés dans les études sur la cognition dans les épilepsies tels que les comorbidités psychiatriques, médicales, ainsi que des facteurs moins couramment étudiés comme la réserve cognitive, nous n'avons pas réussi à identifier un modèle prédictif des performances cognitives pour tous les patients, à l'exception de ceux présentant une épilepsie génétique généralisée. La faible taille actuelle de notre échantillon à 3 ans de suivi limite la robustesse statistique de nos analyses. Cependant, nous prévoyons de suivre les patients sur une période de 6 et 10 ans après le diagnostic afin de mieux comprendre l'évolution des troubles cognitifs dans les END. De plus, de telles études sont très rares mais nécessaires (Forthoffer et al., 2020). Nous avons constaté une forte prévalence d'abandon de suivi chez les patients atteints d'une END en raison du nombre élevé de patients pharmacosensibles qui interrompent prématurément leur suivi médical. Il serait important de cibler le profil de ces patients qui abandonnent leur suivi en milieu hospitalier afin de mieux comprendre les raisons de cette

décision. Cela nous permettrait également de déterminer à quel moment le suivi est interrompu, afin de proposer des moyens opportuns d'éducation thérapeutique et d'améliorer l'adhérence des patients à leur prise en charge, voire de trouver une alternative en ambulatoire pour poursuivre ce suivi moins fréquent. Un suivi longitudinal à long terme nous aiderait également à mieux comprendre les facteurs qui conduisent à une évolution vers une EPR chez les patients qui développent la maladie à l'adolescence et à l'âge adulte. En effet, il est important de connaître le profil des patients les plus susceptibles de présenter une évolution vers une EPR afin de les informer à ce sujet. Il serait envisageable de développer une estimation du risque de développer une EPR en prenant en compte des facteurs médicaux ainsi que d'autres facteurs tels que la cognition, la réserve cognitive, les comorbidités psychiatriques, le mode de vie des patients et leur environnement, s'ils s'avèrent être des déterminants dans le développement de l'EPR. Le patient doit être un acteur clé de sa prise en charge tout au long de l'évolution de la maladie.

L'originalité de notre étude résidait dans l'utilisation d'un questionnaire de réserve cognitive (CRI-q) qui se voulait exhaustif dans les domaines évalués (Nucci et al., 2012). Nous avons observé davantage de résultats significatifs chez les patients les plus âgés, ce qui est en accord avec les études montrant que la réserve cognitive se développe avec l'âge (Opdebeeck et al., 2016). Cependant, une différence a été observée chez les patients plus jeunes concernant l'indice de réserve cognitive de loisirs au moment du diagnostic d'épilepsie. Cela soulève des questions car il n'y a pas encore de restrictions imposées par le diagnostic, d'autant plus que le délai diagnostic chez ces patients est souvent court. Il serait donc intéressant d'analyser en détails les types de loisirs pratiqués par les patients, d'autant plus que la littérature montre des effets bénéfiques encourageants de certains loisirs, tels que la pratique sportive, sur la cognition (Hansen & Allendorfer, 2022). Il serait également nécessaire d'adapter le questionnaire de réserve cognitive pour les jeunes patients en tenant compte des activités extrascolaires qu'ils pratiquent.

Dans les facteurs prédictifs étudiés, nous n'avons pas pris en compte la qualité du sommeil des patients, qui pourtant peut avoir un impact sur la cognition. Le lien entre le sommeil et l'épilepsie est étudié depuis de nombreuses années (Grigg-Damberger & Foldvary-Schaefer, 2021). Le sommeil peut avoir un impact sur la cognition bien que ce lien ne soit pas reconnu par tous les auteurs (Fonseca et al., 2021). Dans le cas de l'épilepsie, le sommeil peut être de moins bonne qualité d'autant plus si le patient a des crises qui surviennent la nuit. Une mauvaise qualité du sommeil peut entraîner une moins bonne consolidation mnésique des informations pendant le sommeil (Lambert et al., 2020; Latreille et al., 2022). Les troubles du sommeil sont

également fréquents chez les patients avec une épilepsie (Lin et al., 2017; Macêdo et al., 2017). Dans 33% des cas, ces troubles peuvent prendre la forme d'un syndrome d'apnée du sommeil, ce qui nécessite un traitement spécifique (Lin et al., 2017). Dans notre étude, les patients de plus de 50 ans bénéficiaient d'une polysomnographie du sommeil. Si un trouble du sommeil était identifié, il était pris en charge, ce qui pouvait également influencer les résultats cognitifs à long terme de ces patients. En effet, il est possible que cette PEC précoce des troubles du sommeil contribue à prévenir une détérioration cognitive (Marchi et al., 2023; Osorio et al., 2015; Yaffe et al., 2011). Cela peut expliquer en partie pourquoi nous n'avons pas observé de diminution des performances cognitives chez les patients au fil du temps, à l'instar d'autres études longitudinales sur les END (Taylor & Baker, 2010). De plus, il a été constaté des changements au niveau du sommeil dès le diagnostic chez des patients qui n'avaient pas encore commencé un traitement antiépileptique (Calvello et al., 2023). Les patients de cette étude qui avaient une épilepsie génétique généralisée (n=11) ou focale (n=13) ont été comparés à des sujets témoins. Les patients présentaient une qualité de sommeil inférieure, en particulier en sommeil paradoxal, indépendamment de la présence d'activités épileptiques pendant le sommeil. Les troubles du sommeil peuvent également entraîner une fatigue, tout comme une fréquence élevée de crises d'épilepsie. Cette fatigue peut à son tour avoir un impact sur les performances cognitives des patients bien que ce lien ne soit pas clairement établi dans les épilepsies (Lagogianni et al., 2021). Les études dans ce domaine sont difficiles à mener en raison de l'interaction étroite entre la fatigue et d'autres facteurs tels que les traitements antiépileptiques, la présence d'un syndrome dépressif, le sommeil, ou encore la fréquence des crises.

Ainsi, de nombreux facteurs pouvant modifier les performances cognitives des patients atteints d'épilepsie coexistent. Il est important de prendre en considération ces différents facteurs le plus tôt possible, selon une approche intégrative, c'est-à-dire une approche qui utilise l'outil le plus efficace pour mieux répondre aux besoins spécifiques de chacun. Une telle approche, mise en place rapidement, permettrait de mettre en œuvre une PEC spécifique afin d'améliorer, dans la mesure du possible, la qualité de vie des patients. Étant donné que l'épilepsie est une maladie chronique, il est important de proposer ce type de prise en charge à tous les patients qui présentent une épilepsie, et pas seulement à ceux présentant une EPR. Hermann et ses collaborateurs (2021) recommandent d'expliquer les troubles cognitifs non seulement par des facteurs médicaux tels que le nombre de crises et la durée de la maladie, mais

également en prenant en compte tous les autres facteurs mentionnés précédemment (Hermann et al., 2021, voir Figure 31).

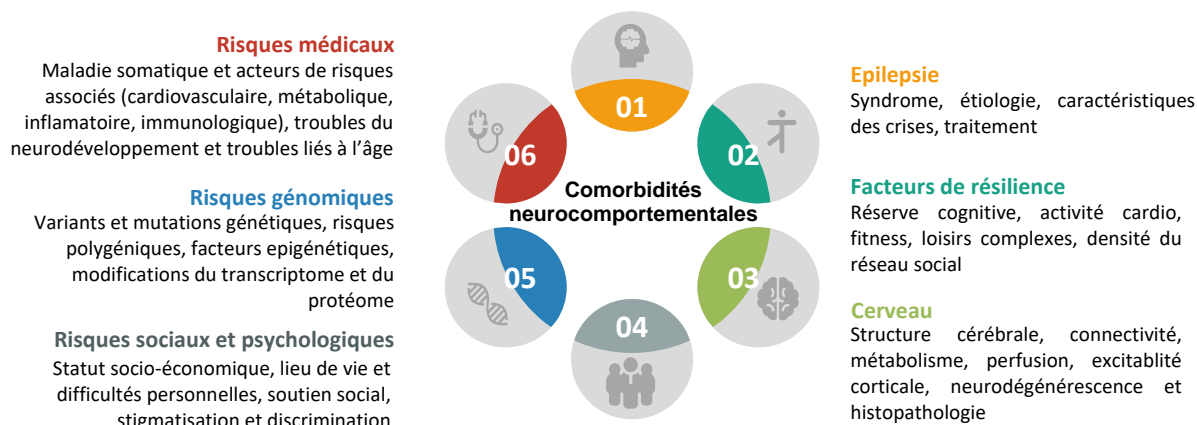


Figure 30 - Facteurs pouvant interagir seul ou en combinaison sur les comorbidités neurocomportementales chez les patients avec une épilepsie. Adapté de Hermann et al., 2021.

Ces facteurs sont présents à des degrés variables chez chaque patient et peuvent interagir les uns avec les autres. Il est donc nécessaire de les prendre tous en compte et de déterminer l'influence de chacun d'entre eux sur la cognition. Étant donné que chaque facteur peut interagir avec un autre, il est essentiel d'évaluer tous les facteurs ensemble, plutôt que de chercher à déterminer l'influence unique d'un facteur sur la cognition. L'influence finale des facteurs sera donc spécifique à chaque patient. Par exemple, nous pouvons imaginer une influence positive de la pratique sportive, qui à son tour aurait un effet bénéfique sur la dépression, améliorant ainsi la cognition. Cependant, si le patient continue de faire des crises, cela aura un impact négatif sur la cognition et les comorbidités psychiatriques, annulant ainsi les effets positifs précédemment mentionnés. Par conséquent, il est essentiel de prendre en compte tous les facteurs pour interpréter au mieux les scores cognitifs obtenus lors du bilan neuropsychologique.

Pour obtenir un modèle puissant statistiquement, il est nécessaire de disposer de données provenant d'un grand nombre de patients. Cependant, en raison des différences culturelles et des tests neuropsychologiques variés d'un pays à l'autre, il est difficile de mener des études internationales permettant de constituer d'importantes cohortes de patients. Récemment, McDonald et ses collaborateurs (2022) ont proposé d'utiliser une méthode, basée sur l'analyse des données, déjà utilisée dans le cadre du « trouble cognitif léger » (mild cognitive impairment, MCI ; McDonald et al., 2022). Cette méthode, appliquant l'approche *Jak/Bondi* consiste à considérer qu'un domaine cognitif est altéré dès lors que 2 scores cognitifs de ce domaine sont en-dessous du seuil pathologique défini (Jak et al., 2009). Cette méthode a montré l'émergence de phénotypes cognitifs cohérents et stables chez les patientes présentant un MCI (Edmonds et

al., 2016, 2020). Dans la recherche sur les phénotypes cognitifs dans l'épilepsie, on observe généralement trois groupes de patients (Hermann et al., 2021) : (i) absence de trouble cognitif, (ii) trouble cognitif ciblé affectant un domaine spécifique, et (iii) altération plus générale avec des déficits dans toutes les fonctions cognitives évaluées. Peu importe la méthodologie utilisée, l'approche clinique et l'approche centrée sur l'analyse centrée sur les données, ces trois groupes sont systématiquement retrouvés chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal (Reyes et al., 2020, 2022, 2023). L'approche clinique est celle qui est généralement utilisée dans la pratique de la neuropsychologie, en analysant les scores cognitifs par rapport aux normes des tests utilisés, afin de déterminer si le patient présente des troubles cognitifs dans un ou plusieurs domaines. Les scores cognitifs sont ensuite analysés ensemble en tenant compte des aspects cliniques (e.g. anxiété de performances, évènement perturbateur lors de la passation d'une épreuve). L'analyse centrée sur les données est une méthode utilisant la méthode de *Jak/Bondi*. Elle permet de regrouper les patients présentant des profils cognitifs similaires, afin de mettre en évidence des caractéristiques communes à ces groupes de patients. À l'heure actuelle, ces analyses sont réalisées par un groupe de travail de l'ILAE (Ligue internationale contre l'épilepsie) et porte le nom de projet IC-CoDE (International Classification of Cognitive Disorders in Epilepsy). Il n'y a pas encore de validation clinique de cette méthodologie centrée sur l'analyse des données qui est encore dans une phase expérimentale. Le modèle qui est actuellement proposé par MacDonald et ses collaborateurs (2022) est celui d'évaluer 5 domaines cognitifs : le langage, la mémoire, les fonctions exécutives, les fonctions visuospatiales, et l'attention et la vitesse de traitement. Il est nécessaire de réaliser au moins 2 tests différents par fonction cognitive évaluée et qu'au moins 2 scores différents soient inférieurs à 1,5 écart-type comparativement à la moyenne donnée par les normes des tests utilisés. Pour l'instant, il n'est pas encore pris en considération les comorbidités telles que la présence d'une dépression et/ou d'une anxiété ou encore les autres facteurs mentionnés dans la Figure 30.

Ce type d'approche a pour avantage de permettre au thérapeute de choisir les tests qui lui semble le plus adapté au profil de son patient. Contrairement à l'approche actuelle dans les études qui est de garder une même épreuve neuropsychologique pour tous les patients afin de pouvoir comparer les scores cognitifs bruts. Avec la méthodologie proposée, il est donc permis de prendre en compte les scores transformés selon les normes des tests utilisés. Les résultats rendent ainsi plus facilement compte des différences interindividuelles. De plus, cela permet de s'affranchir de la question de la nécessité de recruter un groupe témoin. En effet, nous avons

vu que la constitution d'un groupe contrôle a de nombreux avantages car il permet une comparaison de scores cognitifs obtenus dans des conditions similaires. Cependant, les données ainsi obtenues ne permettent pas toujours de constituer des normes qui ont une validité plus forte car elles sont réalisées avec un nombre de personnes beaucoup plus important. Néanmoins, pour utiliser les normes des tests, il conviendrait que celles-ci soient réactualisées de façon fréquente afin d'éviter de mettre en évidence des différences qui pourraient plutôt être en lien avec un développement différent selon les générations qu'un trouble cognitif avéré.

4. Prise en charge des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée

Une approche globale de la prise en charge, comprenant des aspects médicaux, une éducation thérapeutique, une évaluation neuropsychologique et un soutien psychologique et/ou psychiatrique, peut contribuer à améliorer la résilience des patients et favoriser leur adhérence à ce processus. En effet, une meilleure compréhension de la maladie peut réduire les niveaux d'anxiété et de dépression, tout en améliorant la qualité de vie des patients. Cela a été démontré à la fois chez les patients atteints d'une END et chez ceux atteints d'une épilepsie chronique évaluée depuis plus de cinq ans (Hagemann et al., 2023). Les scores des patients au début du programme n'étaient pas significativement différents, ce qui indique que ce type de prise en charge doit être mis en place dès le diagnostic de l'épilepsie.

La prise en charge des patients atteints d'une END doit être pluridisciplinaire et réalisée par étapes successives. Une approche holistique doit être favorisée, même si sa mise en place peut être difficile en raison du nombre limité de thérapeutes dans les centres hospitaliers. Une approche holistique consiste à prendre en considération le patient dans sa globalité en tenant compte non pas seulement d'un aspect unique, comme la cognition, mais de l'intégré dans un tout, en tenant compte de tous les aspects qui touchent le patient (e.g. environnement, comorbidités psychiatriques). Dans notre centre, environ quatre patients sont diagnostiqués chaque mois et bénéficient d'un suivi ultérieur. À la lumière de nos résultats, il semble important d'effectuer une évaluation neuropsychologique de référence au moment du diagnostic, d'autant plus que l'influence des comorbidités psychiatriques sur la cognition ne semble pas encore présente à ce stade de la maladie. Cela permet également de dépister ces comorbidités et de les prendre en charge si nécessaire. De plus, nos travaux ont également montré que la remédiation cognitive est une méthode adaptée pour aider les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal avec des troubles légers à modérés de la mémoire. Il convient maintenant de déterminer le moment le plus opportun pour effectuer une telle remédiation cognitive chez les patients atteints

d'une END, ainsi que d'identifier les patients qui y répondraient le mieux, car la participation active du patient est essentielle pour en tirer des bénéfices. Il pourrait être envisagé que la remédiation cognitive soit proposée aux patients avec une END à distance du diagnostic, lorsque l'épilepsie est stabilisée (i.e. qu'il n'y a plus, ou beaucoup moins de crises), et dès lors que les troubles cognitifs objectivés se maintiennent et que la gêne engendrée par ces derniers est présente.

Ainsi, le parcours de PEC d'un patient atteint d'une END pourrait être envisagé comme suit après un diagnostic établi par un neurologue :

- (1) réalisation d'une évaluation neuropsychologique le plus rapidement possible, de préférence avant le début d'un traitement antiépileptique,
- (2) reprise des informations fournies lors du diagnostic et psychoéducation en lien avec l'épilepsie aux patients et leurs proches,
- (3) dépistage des troubles anxieux et dépressifs, information sur ces troubles et orientation vers un spécialiste si nécessaire,
- (4) restitution des résultats de l'évaluation neuropsychologique et psychoéducation sur la cognition,
- (5) proposition d'une éducation thérapeutique pour aider les patients à mieux comprendre leur épilepsie et à gérer les répercussions qu'elle peut avoir sur leur quotidien, ainsi que des rencontres avec des pairs pouvant les soutenir dans leur acceptation du diagnostic,
- (6) possibilité de remédiation cognitive pour les patients ressentant des difficultés au quotidien malgré un contrôle de leur épilepsie et la présence de comorbidités psychiatriques associées,
- (7) et suivi régulier à long terme afin de pouvoir adapter rapidement la prise en charge si nécessaire.

Pour ce dernier point, il conviendra de déterminer la fréquence optimale des évaluations neuropsychologiques afin de limiter les effets de test/retest. Ce suivi permettra d'anticiper et de prévoir plus précisément l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs chez chaque patient. Cela revêt une importance particulière pour les patients développant une épilepsie focale, notamment temporale, avant l'âge de 50 ans, car ils présentent un risque accru de développer une épilepsie pharmacorésistante. Les étapes de ce suivi sont résumées dans la Figure 31.

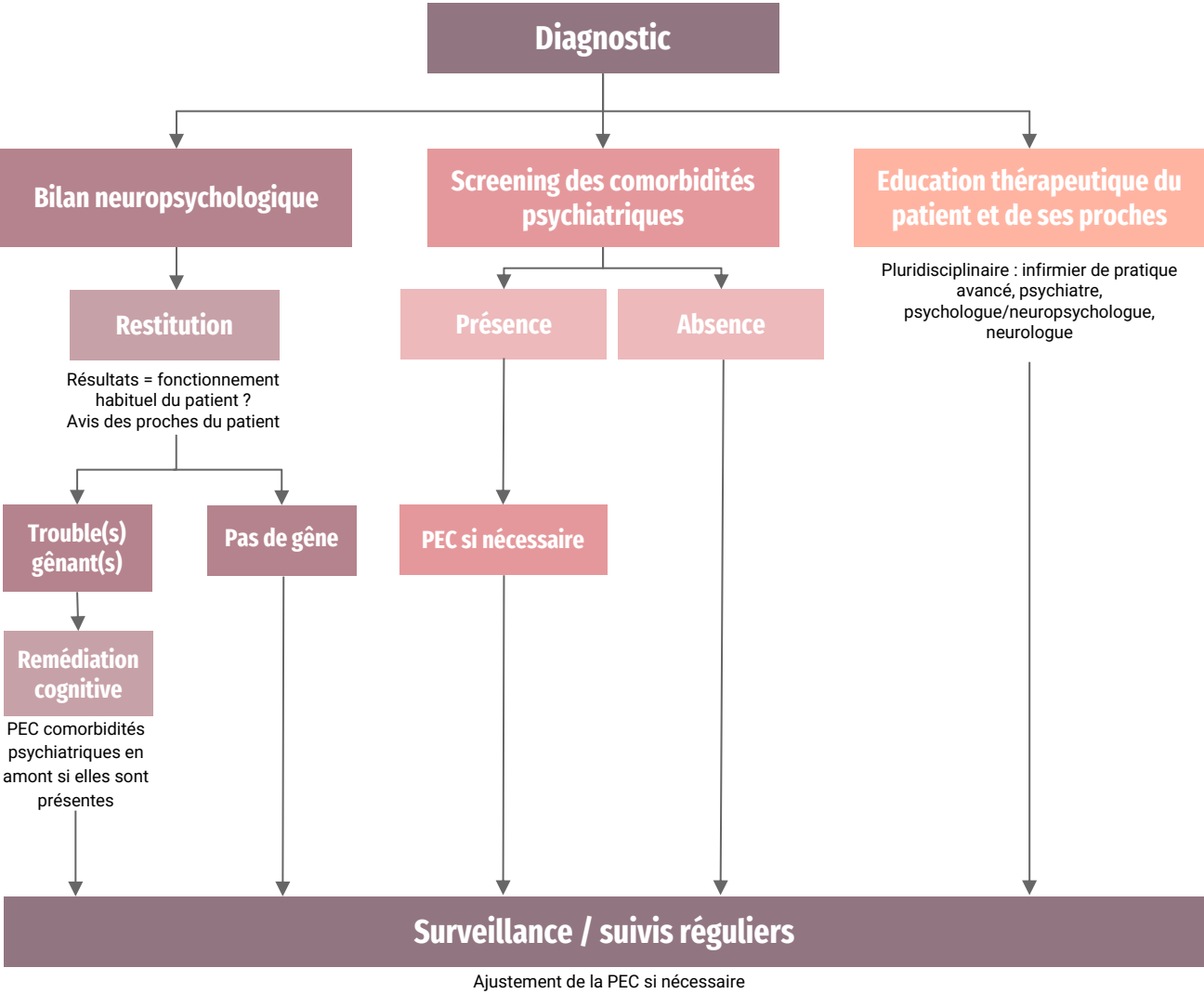
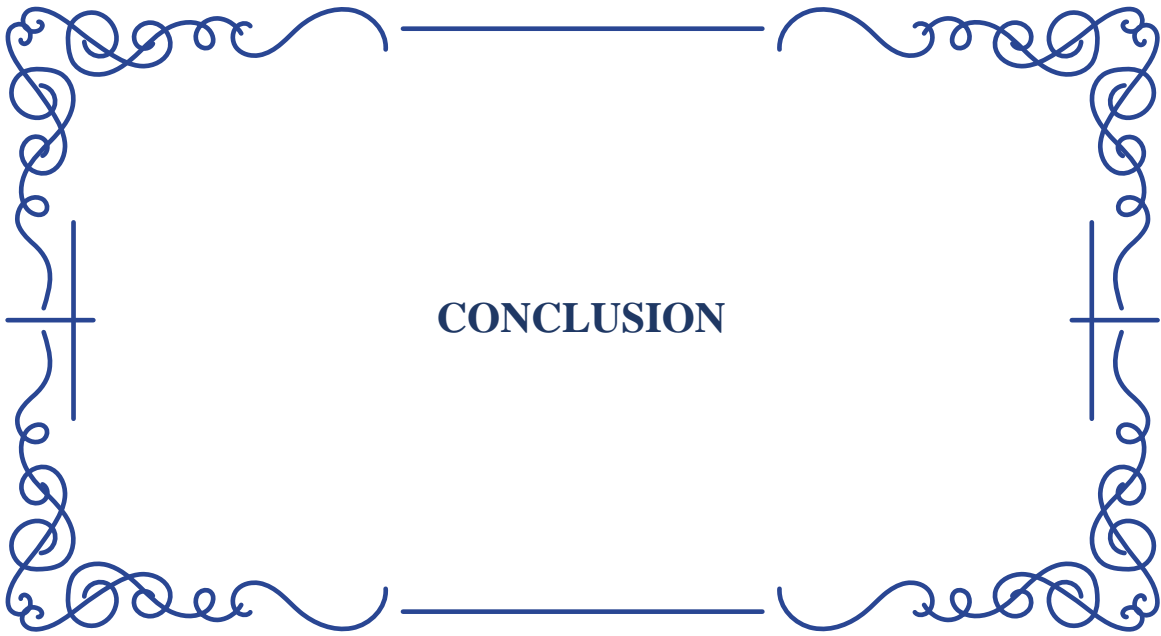


Figure 31 - Exemple de prise en charge de patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

5. Perspectives

Nos travaux ont permis de mettre en évidence la présence de troubles cognitifs dès le diagnostic d'épilepsie, ainsi que de souligner l'importance de prendre en compte pour une PEC du patient, les comorbidités neurocomportementales dans un sens large, comprenant la réserve cognitive ainsi que tous les autres aspects liés à la maladie. Il est maintenant nécessaire de déterminer le poids de chaque facteur sur la cognition, d'analyser s'il diffère d'un patient à l'autre en fonction de leurs caractéristiques individuelles. Pour atteindre cet objectif, il sera nécessaire d'adapter des outils existants, tels que ceux mesurant la réserve cognitive pour les plus jeunes, et de les rendre plus spécifiques aux patients atteints d'épilepsie.

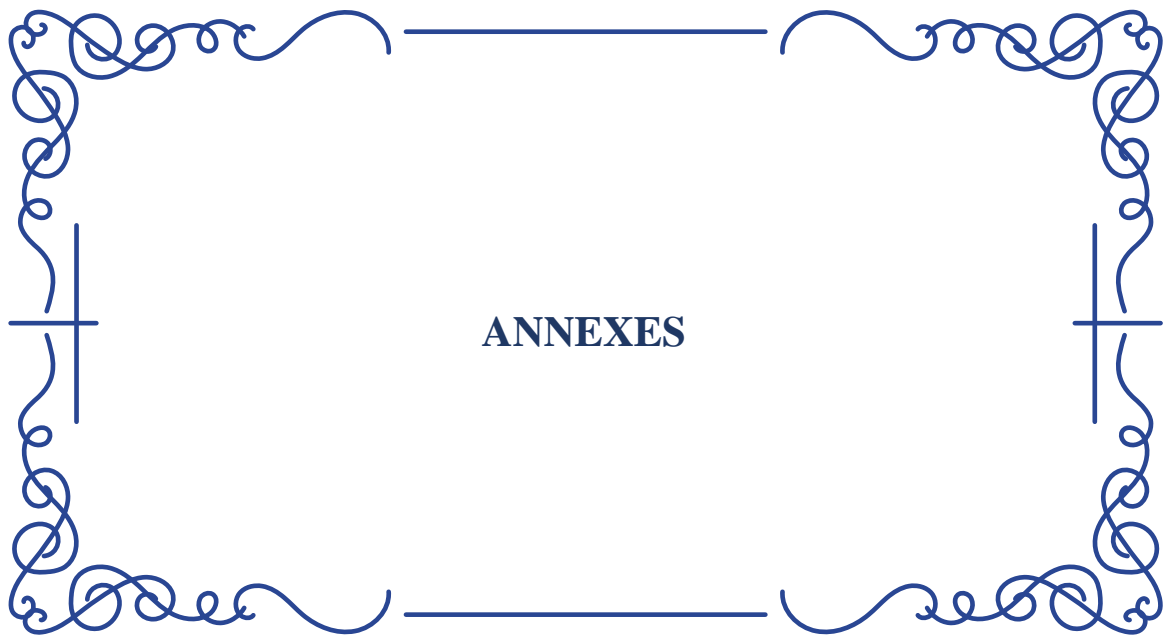
Dans notre étude, nous avons choisi d'inclure uniquement des patients sans antécédents neurologiques, psychiatriques ou de consommation régulière de substances psychoactives. Ces patients exclus ont été suivis dans le cadre de la PEC habituelle, à savoir la réalisation d'un BNP précoce et de suivi, et un suivi médical régulier avec un neurologue. Il sera important d'analyser l'évolution cognitive de ces patients, ce qui permettrait d'ajouter des facteurs complémentaires d'influence sur la cognition à ceux identifiés dans notre étude tels que la présence d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, de traumatisme crânien ou encore d'antécédents psychiatriques traités et en rémission (dépression, syndrome de stress post-traumatique). Cela contribuerait à informer et à sensibiliser les patients dès le diagnostic de leur épilepsie sur la possibilité de développer un trouble cognitif, dans le but d'une meilleure prévention.



La prévalence des troubles cognitifs dans les END est constatée avant même l'instauration d'un traitement antiépileptique au moment du diagnostic. Ces troubles sont stables dans le temps à 3 ans d'évolution, dans le contexte de cette maladie chronique. Bien que de nombreux facteurs explicatifs des troubles cognitifs associés aux épilepsies soient connus, ces facteurs sont souvent étudiés et analysés de manière indépendante, isolément. Or, il est difficile de négliger l'interaction entre ces facteurs afin d'envisager une PEC holistique du patient. Parmi ces facteurs, les résultats de nos travaux ont démontré que la réserve cognitive a une influence positive significative sur la cognition chez les sujets de notre cohorte âgés de plus de 50 ans. Par ailleurs, le nombre de crises d'épilepsie antérieures au diagnostic est le facteur prédictif le plus défavorable quant à la présence de troubles cognitifs chez les patients avec une END.

Le suivi des patients avec une END permettra d'approfondir notre compréhension des facteurs prédictifs des troubles cognitifs, ainsi que leurs interactions selon les caractéristiques cliniques et sociodémographiques des patients. De plus, la réalisation d'un BNP de référence réalisé dès le diagnostic est nécessaire dans la PEC de ces patients car cela permet d'offrir aux patients et à leurs proches des informations plus précises sur les risques de développer des troubles cognitifs en fonction de leur propre profil. Cette restitution du BNP peut être complétée par de l'éducation thérapeutique du patient. En outre, la remédiation cognitive de la mémoire s'avère efficace chez des patients avec une ELT. Par conséquent, il convient de proposer ce type de PEC aux patients chez qui les troubles cognitifs ont été objectivés lors du BNP, et lorsque ces troubles affectent la qualité de vie du patient.

Ainsi, en tenant compte des troubles cognitifs dès le diagnostic de la maladie, il est possible de guider le choix des traitements antiépileptiques et des interventions cognitives, psychiatriques, psychologiques, ainsi que d'éducation thérapeutique, afin de préserver la sphère cognitive, et potentiellement limiter le déclin cognitif au cours de l'évolution de l'épilepsie.



ANNEXES	171
1. Outils d'évaluation générale de la réserve cognitive	173
2. Outils d'évaluation de la réserve cognitive par les activités de loisirs.....	174
3. Exemple de séance du programme COMETE version patient	175
4. Exemple de séance du programme COMETE version thérapeute	181
5. Exemple de séance maison du programme COMETE.....	186
6. Exemple de document pour la psychoéducation	190

1. Outils d'évaluation générale de la réserve cognitive

	IRC (Grotz et al., 2016)	CRIq (Nucci et al., 2012)	CRQ (Rami et al., 2011)	CRS (Leon et al., 2014)
Données démographiques de l'échantillon d'étalonnage				
N	204	588	108	117
Nationalité	Belge francophone	Italienne	Espagnole	Espagnole
Description	Sujets sains	Sujets sains	Sujets sains (n=55) et MA (n=53)	Sujets sains
Age	55-90 ans ($\mu=68$)	3 classes (18-44 n=246 ; 45-69 n=212; 70-102 n=120)	65 ans et plus	2 groupes (adultes 36-64 n=87 et âgé 65 et plus n=30)
Genre	102 f pour 102 h			Adultes (33h-54f) ; âgés (8h-22f)
Qualités psychométriques				
Sensibilité (discrimination)	-	-	-	-
Fidélité (test/retest)	-	-	-	ok
Validité (consistance interne)	-	$\alpha = 0,73$	-	$\alpha = 0,77$
Autres remarques				
	Mesure 2 indices : - ICRs (standard) - ICRd (détaillé) Scolarité et diplôme (5 classes) Travail (carrière ordre chronologique) Loisirs (4 groupes : social, intellectuel, physique, culturel ; en nombre de jours pratiqués)	3 scores : - Education (nombre année scolaires) - Travail (5 classes) - Loisirs (16 activités) Regroupement en années de 5 en 5 Ne prend en compte que les activités à partir de 18 ans	Score total sur 25 points 8 items Score entre 7-9 = moyenne basse 10-14 = moyenne 15 et plus = haute	25 items 4 catégories : - Vie quotidienne - Information - Loisirs - Vie sociale Evaluation sur 4 périodes de vie (adolescence, jeune adulte, adulte, âgé)
Durée de passation		10-15 minutes	2 minutes	20-30 minutes
Avantages		Utilisation à tout âge Relativement rapide	Adapté aux patients avec une maladie neurodégénérative avancée	
Inconvénients		Pas de validation en français mais traduction disponible	Pas de validation en français	Pas de validation en français

2. Outils d'évaluation de la réserve cognitive par les activités de loisirs

	PCAS (Apolinario et al., 2013)	LEQ (Valenzuela et al., 2007)	CAS (Wilson et al., 2003)	FCAS (Schinka et al., 2005)
Données démographiques de l'échantillon d'étalonnage				
N	132	79	141	187
Nationalité	Brésilienne	Italienne	USA	USA
Description	Sains (n=72) ; MCI (n=32) ; Dément (n=27)	Sains	Sains	Sains
Age	60 ans et plus	60 ans et plus	$\mu=83,5$ ans	60-84 ans ($\mu=72$ ans)
Genre			104f – 37h	108f – 79h
Niveau d'éducation	Séparé en 6 (0-1 ; 2-3 ; 4-7 ; 8-11 ; 12 et plus)		$\mu=15$ ans	$\mu=14$ ans
Qualités psychométriques				
Sensibilité (discrimination)	-	-	-	ok
Fidélité (test/retest)	-	0,98	ok	ok
Validité (consistance interne)	$\alpha = 0,90$	$\alpha = 0,66$	ok	$\alpha = 0,65$
Autres remarques				
	21 items Education Travail Loisirs	42 items sur une échelle de Likert à 5 points 3 périodes de vie, jeune (13-30), adulte (30-65) et âgé (65 et plus) Activité cognitive vs non cognitive	25 items sur 5 âges de vie (6 ; 12 ; 18 ; 40 ; aujourd'hui) Fréquence donnée sur une échelle de Likert en 5 points	25 items sur une échelle de Likert pour la fréquence en 6 points
Durée de passation		30 minutes		
Avantages	Pour les personnes à faible niveau scolaire Peut être remplie par un proche		Activités peu physique et social dépendant selon les auteurs	
Inconvénients	Activités très ciblées Besoin d'un proche qui connaît le sujet depuis au moins 10 ans Pas de validation en français	Long Pas de validation en français	Pas de validation en français	Pas de validation en français

3. Exemple de séance du programme COMETE version patient

Programme COMETE, Hélène BRISSART

Programme COMETE

SEANCE 4

Voici un bel article

« Je vous demande de lire attentivement cet article et d'essayer de retenir les 3 propositions faites par le journaliste. »

SOCIÉTÉ L'économiste Mickaël Mangot s'est penché sur les liens entre l'argent et le bonheur

Ça ne coûte pas cher d'être heureux

Céline Boff

En matière de fortune, ce n'est pas la taille qui compte. Pour être heureux, la manière dont on dépense son argent compte bien plus que le volume de son compte en banque. L'économiste Mickaël Mangot a rassemblé dans un livre intitulé *Heureux comme Crésus ? Leçons inattendues d'économie du bonheur* (éd. Eyrolles) trente règles qui défient parfois l'intuition. *20 Minutes* en a retenu trois.

1 Offrez-vous des expériences
Prendre un cours de salsa ou aller à un concert apporte beaucoup plus de bonheur que de s'acheter un nouveau pull. « Entre deux dépenses "accessoiristes", il faut privilégier ces petits événements qui vont vous étonner, vous surprendre, vous faire grandir », explique Mickaël Mangot. Pour que l'impact sur le bonheur soit le plus fort, l'expérience doit être inhabituelle. « Si une personne dîne régulièrement au restaurant, y manger un soir de plus influencera peu son bonheur », développe l'économiste.

2 Faites des cadeaux toute l'année
« Les cadeaux sont comme les conseils : ils font plaisir surtout à ceux qui les donnent », prétendait le ministre Edouard Herriot. Des chercheurs américains lui donnent raison : les dépenses pour les autres rendent plus heureux que celles pour soi. Les études montrent aussi que le montant du cadeau importe peu. Alors, pour profiter à plein des bienfaits de sa générosité, il est recommandé de faire régulièrement des petits cadeaux à ses proches. Et aussi de les remettre en mains propres.

3 Réservez vos vacances à l'avance
Une étude menée sur des personnes qui ont tenu un journal avant, pendant et après leurs vacances prouve qu'elles en parlent plus positivement avant et après leur séjour que pendant. Parce que les phases d'anticipation et de souvenir leur permettent de se focaliser sur les caractéristiques essentielles des vacances (rencontres, découvertes...), alors qu'en temps réel, les tracasseries ou relationnels affectent leurs impressions. Alors, plus de doute, on ne réserve plus à la dernière minute. ■

Prendre le temps de découvrir une nouvelle danse peut-être bénéfique.



El Lanchini/Spa

Sur 20minutes.fr
INTERVIEW
« L'économie nous permet d'être plus heureux »

Rappel des 3 propositions

-
-
-

Que pensez-vous de ces propositions ?

.....
.....
.....
.....
.....

**Pour chacune d'entre elles, pourriez-vous évoquer un événement, une suggestion ?
Par exemple avez-vous fait une activité insolite, ?**

.....
.....
.....
.....
.....

Donnez-moi des mots qui vous évoquent le bonheur :

.....
.....
.....
.....
.....

La Mémoire de Travail : c'est quoi ?

Définition : La mémoire de travail (MDT) est chargée du maintien temporaire et de la manipulation de l'information pendant la réalisation d'autres tâches cognitives.

Cette mémoire ne permet de maintenir qu'une quantité limitée d'informations, généralement entre 5 et 9 éléments. C'est cette mémoire qui permet par exemple de suivre une conversation, de faire plusieurs choses en même temps ou de résoudre des problèmes de calcul mental.

Au quotidien, c'est quoi les difficultés de mémoire de travail ?

Les difficultés de MDT peuvent s'observer dans de nombreuses tâches du quotidien. Elles peuvent apparaître lorsqu'on est fatigué ou stressé, ou encore dans certaines maladies. Ces difficultés peuvent arriver à tout le monde, notamment au cours du vieillissement mais deviennent invalidantes lorsqu'elles sont trop fréquentes.

En voici quelques exemples :

- Vous n'arrivez pas à faire plusieurs choses en même temps
- Le bruit vous empêche de vous concentrer sur une conversation
- Vous rentrez dans une pièce mais ne savez plus ce que vous veniez y chercher

Mots cryptés

Pour retrouver les mots cachés derrière ces lettres, vous devez deviner la règle : +1 / -1 ou + 2. Les mots à trouver sont tous des couleurs.

Exemple : + 1 : BGZS = CHAT

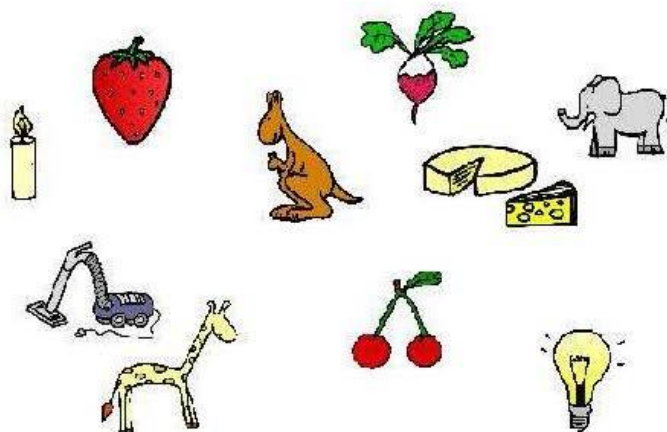
- 1 : SBEJT = RADIS

1. QNTFD →
2. H Y S L C →
3. P S B O H F →
4. U H N K D S →
5. R S P O S M G Q C →

Anagrammes sur les « Sentiments positifs ou négatifs » :

1. E C L O R E →
2. I O J E →
3. R E S I S E T T S →
4. P R E S U S I R →
5. R P U E →
6. D O U T E G →
7. M A U R O →
8. T H E O N →
9. G E C R O U A →
10. S A O U L J I E →

Alpha'Mnésique



« Triez les images par ordre alphabétique : »

- 1-
- 2-
- 3-
- 4-
- 5-
- 6-
- 7-
- 8-
- 9-
- 10-

Rappel des 3 propositions

-
-
-

PHRC COMETE Version Patient

4. Exemple de séance du programme COMETE version thérapeute

Programme COMETE, Hélène BRISSART

Programme COMETE

SEANCE 4

Solutions de la Séance Maison 3

Retour sur le texte lu lors de la séance

« Concernant le texte que vous avez lu lors de la dernière séance, pourriez-vous répondre aux questions suivantes ? »

1. Le Jean est né de la rencontre entre deux éléments : quels sont-ils ? **La serge et le coton.**
2. Qu'est-ce que la serge de Nîmes et comment est-elle fabriquée ? **La serge de Nîmes est une étoffe résistante grâce à son tissage en oblique, et elle se réalise toujours avec au moins deux fils : le fil de chaîne (vertical) et le fil de trame (horizontal). Le fil de trame est laissé naturel, tandis que le fil de chaîne est teint en bleu grâce à la couleur indigo originaire de Gênes en Italie.**
3. D'où vient le mot « *Blue jeans* » ? **Le *Bleu de Gênes* s'anglicise peu à peu et par phonétique donnera son nom au célèbre *Blue jeans*.**
4. D'où vient le nom de 501, classiquement associé aux jeans ? **Levi Strauss, achète par hasard sur un comptoir new-yorkais un lot de serge provenant de Nîmes : le lot 501.**

Rappel des 3 propositions

- *S'offrir des expériences insolites*
- *Faire des cadeaux toute l'année, peu importe le prix*
- *Réserver ses vacances à l'avance*

Que pensez-vous de ces propositions ?

.....

.....

.....

.....

.....

**Pour chacune d'entre elles, pourriez-vous évoquer un événement, une suggestion ?
Par exemple avez-vous fait une activité insolite, ?**

.....

.....

.....

.....

.....

Donnez-moi des mots qui vous évoquent le bonheur :

.....

.....

.....

.....

.....

Mots cryptés

Pour retrouver les mots cachés derrière ces lettres, vous devez deviner la règle : +1 / -1 ou + 2. Les mots à trouver sont tous des couleurs.

Exemple : + 1 : BGZS = CHAT

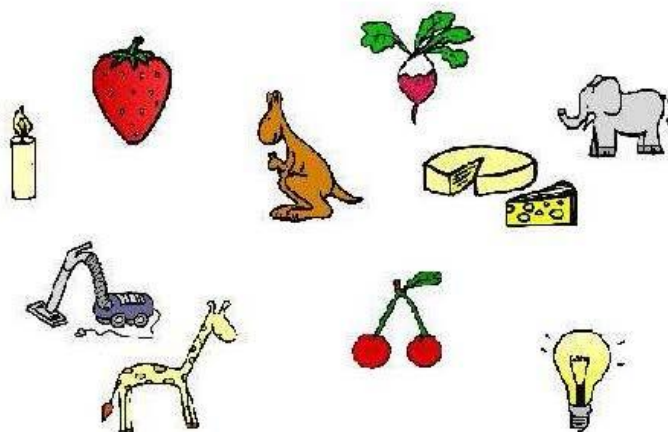
- 1 : SBEJT = RADIS

1. QNTFD → ROUGE +1
2. HYSLC → JAUNE+2
3. PSBOHF → ORANGE-1
4. UHNKDS → VIOLET+1
5. RSPOSMGQC → TURQUOISE+2

Anagrammes sur les « Sentiments positifs ou négatifs » :

1. ECLORE → COLERE
2. IOJE → JOIE
3. RESISETTS → TRISTESSE
4. PRESUSIR → SURPRISE
5. RPUE → PEUR
6. DOUTEG → DEGOUT
7. MAURO → AMOUR
8. THEON → HONTE
9. GECROUA → COURAGE
10. SAOULJIE → JALOUSIE

Alpha'Mnésique



« Triez les images par ordre alphabétique : »

- 1- Ampoule
- 2- Aspirateur
- 3- Bougie
- 4- Cerises
- 5- Eléphant
- 6- Fraise
- 7- Fromage
- 8- Girafe
- 9- Kangourou
- 10- Radis

Rappel des 3 propositions

- *S'offrir des expériences insolites*
- *Faire des cadeaux toute l'année, peu importe le prix*
- *Réserver ses vacances à l'avance*

Présentation des exercices à faire à domicile :

Donner au patient la fiche « Séance Maison 4 »

Programme PRESCO

- Double Jeu
- Mettez de l'ordre dans vos comptes.

Et, si nécessaire amorcez un exercice ensemble.

PHRC COMETE Version Thérapeute

5. Exemple de séance maison du programme COMETE

Programme COMETE

Séance Maison

Hélène BRISSART

Programme COMETE

Séance Maison 4

Retour sur le texte lu lors de la séance

« Concernant le texte que vous avez lu lors de la dernière séance, pourriez-vous rappeler les 3 propositions faites par l'auteur pour être heureux ? »

Rappel des 3 propositions

-
-
-

Et ajouter des propositions qui vous concerneraient personnellement :
qu'aimez-vous faire pour passer un moment agréable ?

-
-

Un petit rappel : la Mémoire de Travail : c'est quoi ?

La mémoire de travail (MDT) est chargée du maintien temporaire et de la manipulation de l'information pendant la réalisation d'autres tâches cognitives.

Cette mémoire ne permet de maintenir qu'une quantité limitée d'informations, généralement entre 5 et 9 éléments. C'est cette mémoire qui permet par exemple de suivre une conversation, de faire plusieurs choses en même temps ou de résoudre des problèmes de calcul mental.

Au quotidien, c'est quoi les difficultés de mémoire de travail ?

Les difficultés de MDT peuvent s'observer dans de nombreuses tâches du quotidien. Elles peuvent apparaître lorsqu'on est fatigué ou stressé, ou encore dans certaines maladies. Ces difficultés peuvent arriver à tout le monde, notamment au cours du vieillissement mais deviennent invalidantes lorsqu'elles sont trop fréquentes.

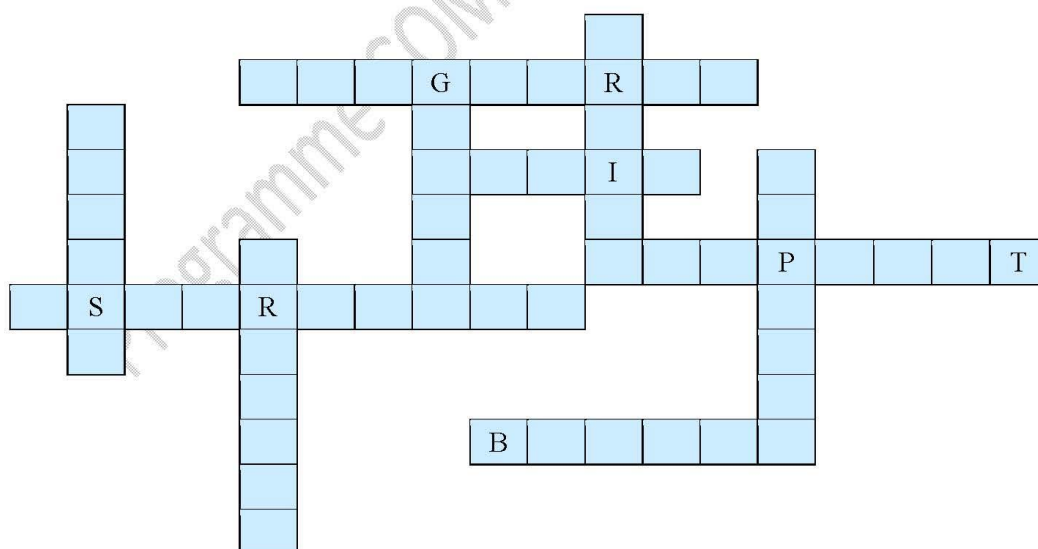
En voici quelques exemples :

- Vous n'arrivez pas à faire plusieurs choses en même temps
- Le bruit vous empêche de vous concentrer sur ce que dit quelqu'un qui vous parle
- Vous rentrez dans une pièce mais ne savez plus ce que vous venez y chercher

Grill'Anagramme

« Retrouvez ces anagrammes et replacez-les dans la grille ci-dessous : »

1. FAIGRE :
2. MOGRAFE :
3. RECISE :
4. DARIS :
5. TASIRUPARE :
6. UROKOGNAU :
7. GEUBOI :
8. THANEPLÉ :
9. REFASI :
10. PAMEULO :



Programme COMETE

Séance Maison

Hélène BRISSART

Programme PRESCO

Se connecter sur : www.scientificbraintrainingpro.fr

Et faire les exercices :

- Double jeu
- Mettez de l'ordre dans vos comptes

Cliquez sur l'exercice souhaité et jouez.

Programme COMETE, séance MAISON

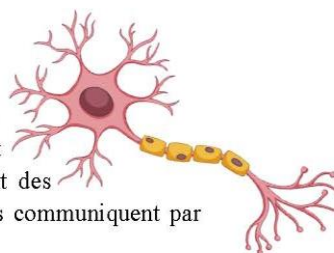
6. Exemple de document pour la psychoéducation

Mieux comprendre les épilepsies et la cognition – N. Forthoffer

Les crises d'épilepsie

L'épilepsie est une pathologie **chronique** dont les causes peuvent être variées et diverses caractérisées par la répétition des crises. La crise d'épilepsie est un **symptôme**, exactement comme la toux peut être la manifestation d'une obstruction des voies respiratoires, ou le signe d'une rhinopharyngite.

Les crises d'épilepsies correspondent à un dysfonctionnement **transitoire** et **réversible** du système nerveux central à la suite d'une décharge électrique brutale et excessive d'une population de **neurones** (les neurones sont des cellules nerveuses qui constituent notre système nerveux. Ils communiquent par l'intermédiaire de signaux électriques et chimiques).



Les crises d'épilepsie sont très variables d'une personne à une autre, pouvant aller de **manifestations très subtiles, pratiquement non détectables de l'extérieur** (sensation interne étrange, sensation vertigineuse, perception de mauvais goût, mauvaise odeur, perception visuelle ou auditives altérées...) à **des manifestations très impressionnantes** comme les convulsions généralisées avec perte de connaissance

La crise d'épilepsie est en général assez **courte** (moins de deux à trois minutes). Un patient présentera le plus souvent la même succession de symptômes plus ou moins marqués au cours de ses crises. Ces signes sont **différents** chez un autre patient.



En fonction des personnes souffrant d'une épilepsie, les crises peuvent se manifester de façon **pluri-hebdomadaires** ou **au contraire plus rarement (une fois par an par exemple)**. Elles peuvent survenir tout au long de la vie ou au contraire se manifester uniquement dans l'enfance voire n'apparaître qu'à l'âge adulte.

Mieux comprendre les épilepsies et la cognition – N. Forthoffer

La mémoire est omniprésente dans la vie quotidienne. Elle nous permet de retenir toutes sortes d'informations (souvenirs, connaissances générales...) pendant une durée plus ou moins longue (de quelques secondes à toute une vie). La mémoire est un procédé qui comprend plusieurs étapes :



Mieux comprendre les épilepsies et la cognition – N. Forthoffer

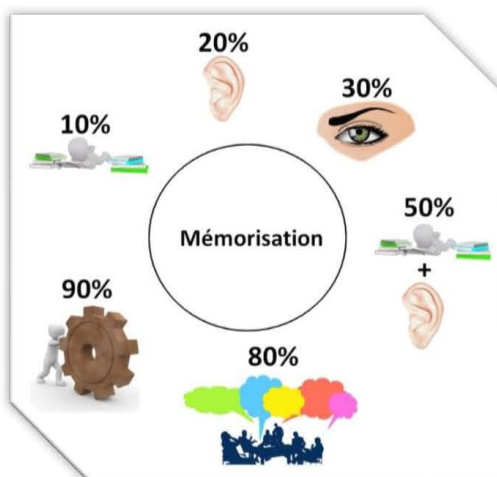


Faciliter l'encodage en mémoire

Il est important de toujours avoir en tête le fait que nous ne sommes pas capables de retenir toutes les informations qui viennent à nous au cours de la journée. En effet, **une partie** seulement des informations vont être enregistrées.

Dans un processus d'apprentissage classique nous retenons :

- 10% de ce que l'on lit
- 20% de ce que l'on entend
- 30% de ce qu'on voit
- 50% de ce qu'on entend et lit à la fois
- 80% de ce qu'on dit
- 90% de ce qu'on dit en faisant quelque chose qui nous implique



Pour mieux mémoriser les choses, il faut donc **multiplier** les entrées sensorielles de la même information. Ainsi, elle aura plus de chance de rester en mémoire. Cependant, toutes les informations retenues sur le moment ne vont **pas se maintenir** en mémoire pendant un temps illimité. Seule la **répétition** de ces informations va permettre leur passage dans une mémoire à plus long terme.

De plus, il est mieux d'être dans de « **bonnes dispositions** » au moment où l'on souhaite apprendre quelque chose de nouveau. Mieux vaut être reposé et au calme (*ex. dans une pièce fermée, seul etc.*), plutôt que stressé et dans un lieu bruyant (*ex. enfants qui jouent, télévision allumée etc.*).

Il est également nécessaire de mettre en place des **stratégies mnémotechniques** dès l'encodage, donc dès le moment où vous devez apprendre une nouvelle information. Il s'agira par exemple soit de visualiser ce que l'on vous dit, soit de regrouper les informations en leur donnant du sens.

LISTE DES FIGURES

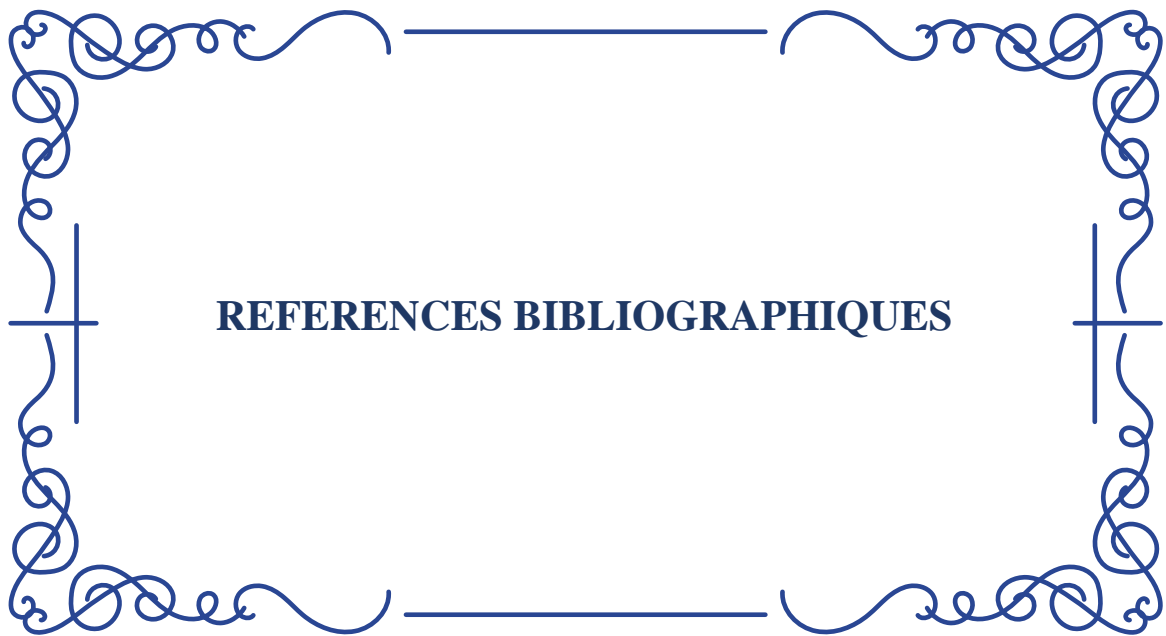
Figure 1 - Classification des épilepsies (Scheffer et al., 2017)	13
Figure 2 - Classification des syndromes épileptiques selon l'étiologie, le type de crise et l'âge de début (Source : CEN, 2019, illustration de Carole Fumat, d'après S. Nguyen)	14
Figure 3 - Chronologie des troubles en lien avec une crise d'épilepsie. Adapté de Tarrada et al., 2022.	35
Figure 4 - Troubles anxieux spécifiques à l'épilepsie. Adapté de Tarrada et al., 2022.	43
Figure 5 – Facteurs pouvant diminuer ou augmenter les réserves cérébrales et cognitives. Figure adaptée de Hachinski et al., 2022 et Rosenich et al., 2020.	49
Figure 6 - Résumé des aides proposées lors d'une remédiation cognitive. Adapté de Baxendale, 2020.	60
Figure 7- Etapes de la PEC en remédiation cognitive des patients avec une épilepsie. Adapté de Baxendale, 2017.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 9 - Design de l'étude PRECONISE sur la première année de suivi des patients avec une END.	72
Figure 10 - Densité des âges des patients au moment de leur première crise	77
Figure 11 – Prévalence des troubles cognitifs par domaine des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée.	78
Figure 12 - Prévalence des troubles cognitifs par domaine cognitif au moment du diagnostic (n=154).	78
Figure 13 – Prévalence des troubles cognitifs par domaines selon le type d'épilepsie (focales présumées vs. épilepsies génétiques généralisées).	79
Figure 14 - Prévalence des troubles cognitifs par domaine cognitif au moment du diagnostic selon le type d'épilepsie.	80
Figure 15 - z-scores des patients avec une EGG comparativement à leurs sujets contrôles appariés.	88
Figure 16 - Proportion de l'évolution par domaine cognitif des patients avec une EGG entre la visite V0 et V3.	90
Figure 17 - z-scores des patients avec une épilepsie focale présumée ou avérée débutée avant 50 ans.	98
Figure 18 - Nombre de domaine(s) cognitif(s) altéré(s) selon si l'âge de début de crise est inférieur à 50 ans. (A) tous les patients ; (B) les patients qui ont effectué le suivi à un an ; (C) les patients qui ont effectué le suivi à 3 ans.	100

Figure 19 - Proportion de l'évolution par domaine cognitif des patients avec une épilepsie focale débutée avant 50 ans entre la visite V0 et V3.	101
Figure 20 - Prévalence des troubles cognitifs par domaine cognitif au moment du diagnostic selon la présence d'une pharmacorésistance.	102
Figure 21 - z-scores des patients avec une épilepsie focale présumée ou avérée débutée après 50 ans.....	103
Figure 22 - Nombre de domaine(s) cognitif(s) altéré(s) selon si l'âge de début de crise est supérieur à 50 ans. (A) tous les patients ; (B) les patients qui ont effectué le suivi à un an ; (C) les patients qui ont effectué le suivi à 3 ans.	104
Figure 23 - Proportion de l'évolution par domaine cognitif des patients avec une épilepsie focale débutée après 50 ans entre la visite V0 et V3.	105
Figure 24 - Proportion de troubles cognitifs en fonction de la présence ou non de symptômes dépressifs.....	128
Figure 25 - Proportion de troubles cognitifs en fonction de la présence d'une anxiété trait.	129
Figure 26 - Proportion de troubles cognitifs en fonction de la présence d'une anxiété état.	131
Figure 27 - Flowchart et design de l'étude COMETE.....	140
Figure 28 – Nombre de scores préservés en fonction des normes des tests utilisés selon que les subtests étaient ciblées ou non par le programme COMETE.....	146
Figure 29 – Changements en mémoire verbale entre la visite V0 et V1 (%).	147
Figure 30 - Changements en mémoire verbale entre la visite V0 et V2 (%).	148
Figure 31 - Recommandations pour effectuer une restitution des résultats d'un BNP au patient. Adapté de Gruters et al. (2022)	159
Figure 32 - Facteurs pouvant interagir seul ou en combinaison sur les comorbidités neurocomportementales chez les patients avec une épilepsie. Adapté de Hermann et al., 2021.	163
Figure 33 - Exemple de prise en charge de patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée.....	167

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Effets cognitifs et psychiatriques attendus pour la prise de molécules antiépileptiques. Adapté de (Helmstaedter & Witt, 2020; Tyvaert, 2018) et actualisé.....	19
Tableau 2 - Étude du devenir cognitif postopératoire des patients atteints d'une EPR temporelle (Sherman et al., 2011).	21
Tableau 3 - Résumé des études portant sur le profil cognitif des patients présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.....	28
Tableau 4 - Synthèse des résultats des études de l'impact de la dépression sur les performances cognitives dans les épilepsies (Forthoffer, Kleitz, et al., 2020).	38
Tableau 5 - Facteurs le plus fréquemment pris en compte pour l'évaluation de la réserve cognitive. Inspiré de Rosenich et al., 2020.	50
Tableau 6 - Tests neuropsychologiques utilisés pour le bilan neuropsychologique du projet PRECONISE.	73
Tableau 7 - Échelles et questionnaires utilisés pour le bilan neuropsychologique du projet PRECONISE.....	74
Tableau 8 - Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients inclus dans PRECONISE.....	77
Tableau 9 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une EGG nouvellement diagnostiquée et des contrôles.....	87
Tableau 10 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une épilepsie focale nouvellement diagnostiquée selon s'ils ont plus ou moins de 50 ans.....	97
Tableau 11 - Corrélation entre les scores cognitifs et les index de réserve cognitive à V0 pour les patients avec une épilepsie focale débutée avant 50 ans.....	99
Tableau 12 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une épilepsie focale nouvellement diagnostiquée de moins de 50 ans selon s'il y a une EPR.	101
Tableau 13 - Corrélation entre les scores cognitifs et les index de réserve cognitive à V0 pour les patients avec une épilepsie focale débutée après 50 ans.....	103
Tableau 14 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée selon la présence ou l'absence de symptômes dépressifs.....	127
Tableau 15 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée selon la présence ou l'absence d'une anxiété trait.	129
Tableau 16 - Caractéristiques sociodémographiques des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée selon la présence ou l'absence d'une anxiété état.	130

Tableau 17 - Caractéristiques cliniques et sociodémographiques des patients inclus dans l'étude COMETE.	144
Tableau 18 - Analyse de groupe : comparaison des performances neuropsychologiques et de l'humeur.....	145
Tableau 19 – Analyse de groupe sur la qualité de vie selon les groupes.	149



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abarrategui, B., Parejo-Carbonell, B., García García, M. E., Di Capua, D., & García-Morales, I. (2018). The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 89, 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.007>
- Adam, S., Bonsang Eric, Grotz Catherine, C., & Perelman Sergio. (2013). Occupational activity and cognitive reserve : Implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 377. <https://doi.org/10.2147/CIA.S39921>
- Adelow, C., Andersson, T., Ahlbom, A., & Tomson, T. (2012). Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology*, 78(6), Article 6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318245f461>
- Ahern, E., & Semkovska, M. (2017). Supplemental Material for Cognitive Functioning in the First-Episode of Major Depressive Disorder : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology*, neu0000319.supp. <https://doi.org/10.1037/neu0000319.supp>
- Aikiä, M., Kalviainen, R., & Riekkinen, P. (1999). Five-year follow-up of cognitive performance of adult patients with well-controlled partial epilepsy. *Epilepsia*, 40(2), 100-101.
- Aikiä, M., Kälviäinen, R., & Riekkinen, P. J. (1995). Verbal learning and memory in newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Research*, 22(2), Article 2.
- Äikiä, M., Salmenperä, T., Partanen, K., & Kälviäinen, R. (2001). Verbal Memory in Newly Diagnosed Patients and Patients with Chronic Left Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2(1), Article 1. <https://doi.org/10.1006/ebch.2000.0140>
- Airaksinen, E., Larsson, M., & Forsell, Y. (2005). Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples : Evidence of episodic memory dysfunction. *Journal of Psychiatric Research*, 39(2), 207-214. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.06.001>
- Åkerlund, S., Varkey, E., Klecki, J., Zelano, J., & Ben-Menachem, E. (2021). Randomized controlled trial of moderate cardiovascular exercise for patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 124, 108335. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108335>
- Aldenkamp, A. P., & Vermeulen, J. (1991). Neuropsychological rehabilitation of memory function in epilepsy. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1(3), 199-214. <https://doi.org/10.1080/09602019108520165>
- Alessio, A., Damasceno, B. P., Camargo, C. H. P., Kobayashi, E., Guerreiro, C. A. M., & Cendes, F. (2004). Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy & Behavior*, 5(1), 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.10.010>
- Alessio, A., Kobayashi, E., Damasceno, B. P., Lopes-Cendes, I., & Cendes, F. (2004). Evidence of memory impairment in asymptomatic individuals with hippocampal atrophy. *Epilepsy & Behavior*, 5(6), 981-987. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.018>

- Alexander, H. B., & Allendorfer, J. B. (2023). The relationship between physical activity and cognitive function in people with epilepsy : A systematic review. *Epilepsy & Behavior*, *142*, 109170. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109170>
- Almane, D. N., Jones, J. E., McMillan, T., Stafstrom, C. E., Hsu, D. A., Seidenberg, M., Hermann, B. P., & Oyegbile, T. O. (2019). The Timing, Nature, and Range of Neurobehavioral Comorbidities in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Pediatric Neurology*, *101*, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.011>
- Alvares Pereira, G., Silva Nunes, M. V., Alzola, P., & Contador, I. (2022). Cognitive reserve and brain maintenance in aging and dementia : An integrative review. *Applied Neuropsychology: Adult*, *29*(6), 1615-1625. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1872079>
- Amato, M. P., Razzolini, L., Goretti, B., Stromillo, M. L., Rossi, F., Giorgio, A., Hakiki, B., Giannini, M., Pasto, L., Portaccio, E., & De Stefano, N. (2013). Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis : A longitudinal study. *Neurology*, *80*(19), 1728-1733. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182918c6f>
- Andel, R., Kåreholt, I., Parker, M. G., Thorslund, M., & Gatz, M. (2007). Complexity of Primary Lifetime Occupation and Cognition in Advanced Old Age. *Journal of Aging and Health*, *19*(3), 397-415. <https://doi.org/10.1177/0898264307300171>
- Andersson-Roswall, L., Malmgren, K., Engman, E., & Samuelsson, H. (2012). Verbal memory decline is less frequent at 10years than at 2years after temporal lobe surgery for epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *24*(4), 462-467. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.05.015>
- Anstey, K., & Christensen, H. (2000). Education, Activity, Health, Blood Pressure and Apolipoprotein E as Predictors of Cognitive Change in Old Age : A Review. *Gerontology*, *46*(3), 163-177. <https://doi.org/10.1159/000022153>
- Anuradha, S., Singh, P., & Jahan, M. (2014). Efficacy of Cognitive Remediation in Epilepsy. *Journal of Psychosocial Research*, *9*(1).
- Apolinario, D., Brucki, S. M. D., Ferretti, R. E. de L., Farfel, J. M., Magaldi, R. M., Busse, A. L., & Jacob-Filho, W. (2013). Estimating Premorbid Cognitive Abilities in Low-Educated Populations. *PLoS ONE*, *8*(3), e60084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060084>
- Babu, C. S., Satishchandra, P., Sinha, S., & Subbakrishna, D. K. (2009). Co-morbidities in people living with epilepsy : Hospital based case-control study from a resource-poor setting. *Epilepsy Research*, *86*(2-3), Article 2-3. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.05.015>
- Baker, G. A., Jacoby, A., Buck, D., Brooks, J., Potts, P., & Chadwick, D. W. (2001). The quality of life of older people with epilepsy : Findings from a UK community study. *Seizure*, *10*(2), 92-99. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0465>
- Baker, G. A., Taylor, J., Aldenkamp, A. P., & on behalf of the SANAD group. (2011). Newly diagnosed epilepsy : Cognitive outcome after 12 months: Cognitive Outcome after 12 Months. *Epilepsia*, *52*(6), Article 6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03043.x>

- Bartha-Doering, L., & Trinka, E. (2014). The interictal language profile in adult epilepsy. *Epilepsia*, 55(10), Article 10. <https://doi.org/10.1111/epi.12743>
- Bautista, R. E. D., Smith, L., Smith, F. L., & Gautam, S. (2020). The effects of a brief memory enhancement course on individuals with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 112, 107347. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107347>
- Baxendale, S. (2015). Long-Term Cognitive Outcomes After Epilepsy Surgery in Adults. In K. Malmgren, S. Baxendale, & J. H. Cross (Éds.), *Long-Term Outcomes of Epilepsy Surgery in Adults and Children* (p. 71-83). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-17783-0_5
- Baxendale, S. (2017). Populations referred for neuropsychological rehabilitation : Epilepsy. In *Neuropsychological rehabilitation : The international handbook* (1st éd., p. 77-80). Taylor & Francis.
- Baxendale, S. (2020). Cognitive rehabilitation and prehabilitation in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 106, 107027. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107027>
- Baxendale, S., & Thompson, P. (2010). Beyond localization: The role of traditional neuropsychological tests in an age of imaging: Neuropsychology Beyond Localization. *Epilepsia*, 51(11), 2225-2230. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02710.x>
- Bazil, C. (2004). Comprehensive Care of the Epilepsy Patient-Control, Comorbidity, and Cost. *Epilepsia*, 45(s6), Article s6. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.455002.x>
- Becker, E. S., Roth, W. T., Andrich, M., & Margraf, J. (1999). Explicit memory in anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 108(1), 153-163. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.108.1.153>
- Beghi, E., Giussani, G., Costa, C., DiFrancesco, J. C., Dhakar, M., Leppik, I., Kwan, P., Akamatsu, N., Cretin, B., O'Dwyer, R., Kraemer, G., Piccenna, L., Faught, E., & the ILAE Task Force on Epilepsy in the Elderly (2017–2021). (2023). The epidemiology of epilepsy in older adults : A narrative review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the Elderly. *Epilepsia*, epi.17494. <https://doi.org/10.1111/epi.17494>
- Bell, B. D., & Davies, K. G. (1998). Anterior temporal lobectomy, hippocampal sclerosis, and memory : Recent neuropsychological findings. *Neuropsychology Review*, 8(1), 25-41. <https://doi.org/10.1023/A:1025679122911>
- Belsky, J., & Pluess, M. (2009). Beyond diathesis stress : Differential susceptibility to environmental influences. *Psychological Bulletin*, 135(6), 885-908. <https://doi.org/10.1037/a0017376>
- Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., Dobraski, M., & Shpritz, B. (1996). Revision of the Brief Visuospatial Memory Test : Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychological Assessment*, 8(2), 145-153. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.8.2.145>
- Benge, J. F., Therwanger, J. M., & Kirmani, B. (2014). The Neuropsychology of Frontal Lobe Epilepsy : A Selective Review of 5 Years of Progress. *Journal of Neurological Disorders et Stroke*, 2(3), Article 3.

- Bhalla, R. K., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Begley, A. E., Zmuda, M. D., Schoderbek, B., Pollock, B. G., Reynolds, C. F., & Becker, J. T. (2006). Persistence of Neuropsychologic Deficits in the Remitted State of Late-Life Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000203130.45421.69>
- Bjørke, A. B., Østby, Y., Grahl, S. G., Larsson, P. G., Olsen, K. B., Johansen Nævra, M. C., Ringstad, G. A., Bjørnerud, A., Gjerstad, L., Taubøll, E., & Heuser, K. (2021). Cognition in adult patients with newly diagnosed non-lesional temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *116*, 107771. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107771>
- Bølling-Ladegaard, E., Dreier, J. W., Kessing, L. V., Budtz-Jørgensen, E., Lolk, K., & Christensen, J. (2023). Directionality of the Association Between Epilepsy and Depression: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Neurology*, *100*(9), e932-e942. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201542>
- Bonsang, E., Adam, S., & Perelman, S. (2012). Does retirement affect cognitive functioning? *Journal of Health Economics*, *31*(3), 490-501. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2012.03.005>
- Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., & Pantelis, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, *43*(10), Article 10. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002085>
- Bora, E., & Meletti, S. (2016). Social cognition in temporal lobe epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, *60*, 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.024>
- Boylan, L. S., Flint, L. A., Labovitz, D. L., Jackson, S. C., Starner, K., & Devinsky, O. (2004). Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*, *62*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000103282.62353.85>
- Brandt, C., Schoendienst, M., Trentowska, M., May, T. W., Pohlmann-Eden, B., Tuschen-Caffier, B., Schrecke, M., Fueratsch, N., Witte-Boelt, K., & Ebner, A. (2010). Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy—A prospective clinic based survey. *Epilepsy & Behavior*, *17*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.12.009>
- Bresson, C., Lespinetnajib, V., Rougier, A., Claverie, B., & Nkaoua, B. (2007). Verbal memory compensation: Application to left and right temporal lobe epileptic patients. *Brain and Language*, *102*(1), 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2006.06.005>
- Breteler, M. M. B., de Groot, R. R. M., van Romunde, L. K. J., & Hofman, A. (1995). Risk of Dementia in Patients with Parkinson's Disease, Epilepsy, and Severe Head Trauma: A Register-based Follow-up Study. *American Journal of Epidemiology*, *142*(12), 1300-1305. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117597>
- Brissart, H., & Forthoffer, N. (2018). La remédiation cognitive chez les patients présentant une épilepsie. In *Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte: Approche clinique et pratique* (De Boeck Supérieur, p. 183).

- Brissart, H., Omorou, A. Y., Forthoffer, N., Berger, E., Moreau, T., De Seze, J., Morele, E., & Debouverie, M. (2020). Memory improvement in multiple sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multicenter double-blind randomized trial. *Clinical Rehabilitation*, 34(6), 754-763. <https://doi.org/10.1177/0269215520920333>
- Brissart, H., Planton, M., Bilger, M., Bulteau, C., Forthoffer, N., Guinet, V., Hennion, S., Kleitz, C., Laguitton, V., Mirabel, H., Mosca, C., Pécheux, N., Pradier, S., Samson, S., Tramoni, E., Voltzenlogel, V., Denos, M., & Boutin, M. (2019). French neuropsychological procedure consensus in epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 100, 106522. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106522>
- Brissart, H., Volfart, A., & Forthoffer, N. (2018a). Les troubles cognitifs des patients épileptiques. In *Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte : Approche clinique et pratique* (De Boeck Supérieur, p. 32-59).
- Brissart, H., Volfart, A., & Forthoffer, N. (2018b). L'évaluation des troubles cognitifs chez les patients épileptiques. In *Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte : Approche clinique et pratique* (De Boeck Supérieur, p. 23-).
- Busch, R. M., Dulay, M. F., Kim, K. H., Chapin, J. S., Jehi, L., Kalman, C. C., Naugle, R. I., & Najm, I. M. (2011). Pre-Surgical Mood Predicts Memory Decline after Anterior Temporal Lobe Resection for Epilepsy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(8), Article 8. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr067>
- Butfield, E., & Zangwill, O. L. (1946). RE-EDUCATION IN APHASIA : A REVIEW OF 70 CASES. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 9(2), 75-79. <https://doi.org/10.1136/jnnp.9.2.75>
- Caciagli, L., Ratcliffe, C., Xiao, F., van Graan, L. A., Trimmel, K., Vollmar, C., Centeno, M., Duncan, J. S., Thompson, P. J., Baxendale, S., Koepp, M. J., & Wandschneider, B. (2022). *The cognitive phenotype of juvenile absence epilepsy and its heritability : An investigation of patients and unaffected siblings* [Preprint]. *Neurology*. <https://doi.org/10.1101/2022.04.12.22273461>
- Cafferata, R. M. T., Hicks, B., & von Bastian, C. C. (2021). Effectiveness of cognitive stimulation for dementia : A systematic review and meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 147(5), 455-476. <https://doi.org/10.1037/bul0000325>
- Caller, T. A., Secore, K. L., Ferguson, R. J., Roth, R. M., Alexandre, F. P., Henegan, P. L., Harrington, J. J., & Jobst, B. C. (2015). Design and feasibility of a memory intervention with focus on self-management for cognitive impairment in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 44, 192-194. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.036>
- Calvello, C., Fernandes, M., Lupo, C., Maramieri, E., Placidi, F., Izzi, F., Castelli, A., Pagano, A., Mercuri, N. B., & Liguori, C. (2023). Sleep architecture in drug-naïve adult patients with epilepsy : Comparison between focal and generalized epilepsy. *Epilepsia Open*, 8(1), 165-172. <https://doi.org/10.1002/epi4.12687>
- Cantor, J., Ashman, T., Dams-O'Connor, K., Dijkers, M. P., Gordon, W., Spielman, L., Tsaousides, T., Allen, H., Nguyen, M., & Oswald, J. (2014). Evaluation of the Short-

- Term Executive Plus Intervention for Executive Dysfunction After Traumatic Brain Injury : A Randomized Controlled Trial With Minimization. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(1), 1-9.e3. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.08.005>
- Carmassi, C., Corsi, M., Bertelloni, C. A., Pedrinelli, V., Massimetti, G., Peroni, D., Bonuccelli, A., Orsini, A., & Dell'Osso, L. (2020). Post-traumatic stress spectrum symptoms in parents of children affected by epilepsy : Gender differences. *Seizure*, 80, 169-174. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.06.021>
- Catalán-Aguilar, J., González-Bono, E., Lozano-García, A., Tormos-Pons, P., Hampel, K. G., Villanueva, V., & Cano-López, I. (2023). Stress phenotypes in epilepsy : Impact on cognitive functioning and quality of life. *Frontiers in Psychology*, 14, 1100101. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1100101>
- Centeno, M., Thompson, P. J., Koepp, M. J., Helmstaedter, C., & Duncan, J. S. (2010). Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 91(2-3), 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2010.07.017>
- Chakrabarty, T., Harkness, K. L., McInerney, S. J., Quilty, L. C., Milev, R. V., Kennedy, S. H., Frey, B. N., MacQueen, G. M., Müller, D. J., Rotzinger, S., Uher, R., & Lam, R. W. (2020). Childhood maltreatment and cognitive functioning in patients with major depressive disorder : A CAN-BIND-1 report. *Psychological Medicine*, 50(15), 2536-2547. <https://doi.org/10.1017/S003329171900268X>
- Chelune, G. J. (1995). Hippocampal adequacy versus functional reserve : Predicting memory functions following temporal lobectomy. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 10(5), 413-432.
- Cheng, C.-H., Liu, C.-J., Ou, S.-M., Yeh, C.-M., Chen, T.-J., Lin, Y.-Y., & Wang, S.-J. (2015). Incidence and risk of seizures in Alzheimer's disease : A nationwide population-based cohort study. *Epilepsy Research*, 115, 63-66. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2015.05.009>
- Choi, H., Hayat, M. J., Zhang, R., Hirsch, L. J., Bazil, C. W., Mendiratta, A., Kato, K., Javed, A., Legge, A. W., Buchsbaum, R., Resor, S., & Heiman, G. A. (2016). Drug-resistant epilepsy in adults : Outcome trajectories after failure of two medications. *Epilepsia*, 57(7), 1152-1160. <https://doi.org/10.1111/epi.13406>
- Cicerone, K. D., Goldin, Y., Ganci, K., Rosenbaum, A., Wethe, J. V., Langenbahn, D. M., Malec, J. F., Bergquist, T. F., Kingsley, K., Nagele, D., Trexler, L., Fraas, M., Bogdanova, Y., & Harley, J. P. (2019). Evidence-Based Cognitive Rehabilitation : Systematic Review of the Literature From 2009 Through 2014. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 100(8), 1515-1533. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.02.011>
- Clare, L., Linden, D. E. J., Woods, R. T., Whitaker, R., Evans, S. J., Parkinson, C. H., van Paasschen, J., Nelis, S. M., Hoare, Z., Yuen, K. S. L., & Rugg, M. D. (2010). Goal-Oriented Cognitive Rehabilitation for People With Early-Stage Alzheimer Disease : A Single-Blind Randomized Controlled Trial of Clinical Efficacy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(10), 928-939. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181d5792a>

- Clément, J. P., Nassif, R. F., Léger, J. M., & Marchan, F. (1997). [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *L'Encephale*, 23(2), 91-99.
- Cloyd, J., Hauser, W., Towne, A., Ramsay, R., Mattson, R., Gilliam, F., & Walczak, T. (2006). Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Research*, 68, 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.07.016>
- Collet, L., & Cottraux, J. (1986). [The shortened Beck depression inventory (13 items). Study of the concurrent validity with the Hamilton scale and Widlöcher's retardation scale. *L'Encephale*, 12(2), 77-79.
- Collins, A. M., & Loftus, E. F. (1975). A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological Review*, 82(6), 407-428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.82.6.407>
- Contador, I., Fernández-Calvo, B., Ramos, F., & Olazarán, J. (2016). Influence of Educational Attainment on Cognition-Based Intervention Programs for Persons with Mild Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(5), 577-582. <https://doi.org/10.1017/S135561771600014X>
- Cook, M., Baker, N., Lanes, S., Bullock, R., Wentworth, C., & Arrighi, H. M. (2015). Incidence of stroke and seizure in Alzheimer's disease dementia. *Age and Ageing*, 44(4), 695-699. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv061>
- Coslett, H. B., & Saffran, E. (1991). SIMULTANAGNOSIA : TO SEE BUT NOT TWO SEE. *Brain*, 114(4), 1523-1545. <https://doi.org/10.1093/brain/114.4.1523>
- Cotter, D. (2002). Reduced Neuronal Size and Glial Cell Density in Area 9 of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Subjects with Major Depressive Disorder. *Cerebral Cortex*, 12(4), Article 4. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.4.386>
- Cotter, D. R., Pariante, C. M., & Everall, I. P. (2001). Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders : The evidence and implications. *Brain Research Bulletin*, 55(5), Article 5. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00527-5](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00527-5)
- Coyette, F., & Van der Kaa-Delvenne, M. (1995). La rééducation des troubles mnésiques post-traumatiques. In *Neuropsychologie des traumatismes crâniens graves de l'adulte* (Frison-Roche, p. 89-117).
- Cramer, J. A., Blum, D., Fanning, K., & Reed, M. (2004). The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.01.010>
- Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Rumsey, J. M., Hicks, R., Cameron, J., Chen, D., Chen, W. G., Cohen, L. G., deCharms, C., Duffy, C. J., Eden, G. F., Fetz, E. E., Filart, R., Freund, M., Grant, S. J., ... Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, 134(6), 1591-1609. <https://doi.org/10.1093/brain/awr039>
- Croisile, B. (2002). *PRESCO*. Creasoft.

- Cronin, W., Kwan, P., & Foster, E. (2023). Anxiety and depressive symptoms in adults with new onset seizures: A scoping review. *Epilepsia Open*, epi4.12766. <https://doi.org/10.1002/epi4.12766>
- Croyle, K. L., Weimer, A. A., & Eisenman, R. (2012). Context of assessment changes relationships between test anxiety and related variables. *International Journal of Adolescence and Youth*, 17(1), 11-20. <https://doi.org/10.1080/02673843.2011.645625>
- Cutting, S., Lauchheimer, A., Barr, W., & Devinsky, O. (2002). Adult-Onset Idiopathic Generalized Epilepsy : Clinical and Behavioral Features. *Epilepsia*, 42(11), 1395-1398. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.14901.x>
- das Nair, R., Martin, K.-J., & Lincoln, N. B. (2016). Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008754.pub3>
- Davies, R., Baxendale, S., Thompson, P., & Duncan, J. S. (2009). Epilepsy surgery for people with a low IQ. *Seizure*, 18(2), 150-152. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.06.007>
- Davis, R. N., & Nolen-Hoeksema, S. (2000). [No title found]. *Cognitive Therapy and Research*, 24(6), 699-711. <https://doi.org/10.1023/A:1005591412406>
- De Oliveira, G. N., Lessa, J. M. K., Gonçalves, A. P., Portela, E. J., Sander, J. W., & Teixeira, A. L. (2014). Screening for depression in people with epilepsy : Comparative study among Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), Hospital Anxiety and Depression Scale Depression Subscale (HADS-D), and Beck Depression Inventory (BDI). *Epilepsy & Behavior*, 34, 50-54. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.03.003>
- de Araújo Filho, G. M., Gomes, F. L., Mazetto, L., Marinho, M. M., Tavares, I. M., Caboclo, L. O. S. F., Yacubian, E. M. T., & Centeno, R. S. (2012). Major depressive disorder as a predictor of a worse seizure outcome one year after surgery in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Seizure*, 21(8), Article 8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.07.002>
- Del Felice, A., Alderighi, M., Martinato, M., Grisafi, D., Bosco, A., Thompson, P. J., Sander, J. W., & Masiero, S. (2017). Memory Rehabilitation Strategies in Nonsurgical Temporal Lobe Epilepsy : A Review. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 96(7), 506-514. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000714>
- Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *Test de dénomination orale d'image : DO 80*. ECPA, Les éditions du Centre de psychologie appliquée.
- Demin, K., Berger, J., Holtkamp, M., & Bengner, T. (2018). Are mental distress and cognitive impairment related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsy Research*, 146, 126-131. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.07.020>
- DiFrancesco, J. C., Labate, A., Romoli, M., Chipi, E., Salvadori, N., Galimberti, C. A., Perani, D., Ferrarese, C., & Costa, C. (2022). Clinical and Instrumental Characterization of Patients With Late-Onset Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 13, 851897. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.851897>

- Dobryakova, E., Wylie, G. R., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2014). A pilot study examining functional brain activity 6 months after memory retraining in MS : The MEMREHAB trial. *Brain Imaging and Behavior*, 8(3), 403-406. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9309-9>
- Dodrill, C. B., & Matthews, C. G. (1992). The role of neuropsychology in the assessment and treatment of persons with epilepsy. *American Psychologist*, 47(9), 1139-1142. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.47.9.1139>
- Dorenkamp, M. A., & Vik, P. (2018). Neuropsychological assessment anxiety : A systematic review. *Practice Innovations*, 3(3), 192-211. <https://doi.org/10.1037/pri0000073>
- Douglas, K. M., Gallagher, P., Robinson, L. J., Carter, J. D., McIntosh, V. V., Frampton, C. M., Watson, S., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Porter, R. J. (2018). Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(3), 260-274. <https://doi.org/10.1111/bdi.12602>
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., & May, A. (2004). Changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427(6972), 311-312. <https://doi.org/10.1038/427311a>
- Duffau, H., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2014). A re-examination of neural basis of language processing : Proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain and Language*, 131, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.011>
- Dujardin, K., Sockeel, P., Cabaret, M., De Sèze, J., & Vermersch, P. (2004). La BCcogSEP : Une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 160(1), 51-62. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(04\)70847-4](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(04)70847-4)
- Dulay, M. F., Busch, R. M., Chapin, J. S., Jehi, L., & Najm, I. (2013). Executive functioning and depressed mood before and after unilateral frontal lobe resection for intractable epilepsy. *Neuropsychologia*, 51(7), Article 7. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.004>
- Dulay, M. F., Schefft, B. K., Fargo, J. D., Privitera, M. D., & Yeh, H. (2004). Severity of depressive symptoms, hippocampal sclerosis, auditory memory, and side of seizure focus in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5(4), Article 4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.04.007>
- Dulay, M. F., York, M. K., Soety, E. M., Hamilton, W. J., Mizrahi, E. M., Goldsmith, I. L., Verma, A., Grossman, R. G., Yoshor, D., Armstrong, D. D., & Levin, H. S. (2006). Memory, Emotional and Vocational Impairments before and after Anterior Temporal Lobectomy for Complex Partial Seizures. *Epilepsia*, 47(11), Article 11. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00812.x>
- Duñabeitia, I., Bidaurrezaga-Letona, I., Diz, J. C., Colon-Leira, S., García-Fresneda, A., & Ayán, C. (2022). Effects of physical exercise in people with epilepsy : A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, 137, 108959. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108959>

- Eddy, C. M., Rickards, H. E., & Cavanna, A. E. (2011). The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 4(6), 385-407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>
- Edmonds, E. C., Eppig, J., Bondi, M. W., Leyden, K. M., Goodwin, B., Delano-Wood, L., McDonald, C. R., & For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Heterogeneous cortical atrophy patterns in MCI not captured by conventional diagnostic criteria. *Neurology*, 87(20), 2108-2116. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003326>
- Edmonds, E. C., Weigand, A. J., Hatton, S. N., Marshall, A. J., Thomas, K. R., Ayala, D. A., Bondi, M. W., McDonald, C. R., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). Patterns of longitudinal cortical atrophy over 3 years in empirically derived MCI subtypes. *Neurology*, 94(24), e2532-e2544. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009462>
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3(11), Article 11. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8)
- Elger, C. E., Johnston, S. A., & Hoppe, C. (2017). Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure*, 44, 184-193. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.018>
- Engel, J. (2001). A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy : Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), Article 6. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x>
- Engelberts, N. H. J., Klein, M., Adèr, H. J., Heimans, J. J., Trenité, D. G. A. K.-N., & Van der Ploeg, H. M. (2002). The Effectiveness of Cognitive Rehabilitation for Attention Deficits in Focal Seizures : A Randomized Controlled Study. *Epilepsia*, 43(6), 587-595. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.29401.x>
- Ettinger, A. B., Copeland, L. A., Zeber, J. E., Cott, A. C. V., & Pugh, M. J. V. (2010). Are psychiatric disorders independent risk factors for new-onset epilepsy in older individuals? *Epilepsy & Behavior*, 17(1), 70-74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.010>
- Exner, C., Boucsein, K., Lange, C., Winter, H., Weniger, G., Steinhoff, B. J., & Irlé, E. (2002). Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy. *Seizure*, 11(1), 20-32. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0572>
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance : Attentional control theory. *Emotion*, 7(2), 336-353. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336>
- Fakhoury, T. A., Miller, J. M., Hammer, A. E., & Vuong, A. (2008). Effects of Lamotrigine on Mood in Older Adults with Epilepsy and Co-Morbid Depressive Symptoms : An Open-Label, Multicentre, Prospective Study. *Drugs & Aging*, 25(11), 955-962. <https://doi.org/10.2165/0002512-200825110-00006>
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B., Carmichael, O., Beckett, L., Harvey, D., Olichney, J., Simmons, A., & DeCarli, C. (2012). Maximal brain size remains an important predictor

- of cognition in old age, independent of current brain pathology. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1758-1768. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.017>
- Feyissa, A. M. (2019). Brivaracetam in the treatment of epilepsy : A review of clinical trial data. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 15*, 2587-2600. <https://doi.org/10.2147/NDT.S143548>
- Fiest, K. M., Dykeman, J., Patten, S. B., Wiebe, S., Kaplan, G. G., Maxwell, C. J., Bulloch, A. G. M., & Jette, N. (2013). Depression in epilepsy : A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 80(6), Article 6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0>
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy : A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296-303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
- Fisher, P. L., Reilly, J., & Noble, A. (2018). Metacognitive beliefs and illness perceptions are associated with emotional distress in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 86, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.008>
- Fisher, R. S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & 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), Article 4. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522-530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Fonseca, E., Campos Blanco, D. M., Castro Vilanova, M. D., Garamendi, Í., Gómez-Eguilaz, M., Pérez Díaz, H., Poza, J. J., Querol-Pascual, M. R., Quiroga-Subirana, P., Rodríguez-Osorio, X., Zurita Santamaría, J., Centeno, M., Díaz De Cerio Julián, L., Estévez-María, J. C., Martínez Agredano, P., Mauri Llerda, J. Á., Sala-Padró, J., Falip, M., Abreira, L., ... Toledo, M. (2021). Relationship between sleep quality and cognitive performance in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 122, 108127. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108127>
- Fonseca Wald, E. L. A., Hendriksen, J. G. M., Drenthen, G. S., Kuijk, S. M. J. V., Aldenkamp, A. P., Vles, J. S. H., Vermeulen, R. J., Debeij-van Hall, M. H. J. A., & Klinkenberg, S. (2019). Towards a Better Understanding of Cognitive Deficits in Absence Epilepsy : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 29(4), 421-449. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09419-2>
- Forsgren, L., & Nyström, L. (1990). An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Research*, 6(1), Article 1. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(90\)90010-S](https://doi.org/10.1016/0920-1211(90)90010-S)

- Forthoffer, N., Brissart, H., Tyvaert, L., & Maillard, L. (2020). Long-term cognitive outcomes in patient with epilepsy. *Revue Neurologique*, 176(6), Article 6. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.012>
- Forthoffer, N., Kleitz, C., Bilger, M., & Brissart, H. (2020). Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy. *Revue Neurologique*, 176(6), Article 6. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.03.015>
- Forthoffer, N., Tarrada, A., Brissart, H., Maillard, L., & Hingray, C. (2021). Anxiety and Depression in Newly Diagnosed Epilepsy: A Matter of Psychological History? *Frontiers in Neurology*, 12, 744377. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.744377>
- Fourex, A., & Moritz-Gasser, S. (2018). *Association d'une thérapie de l'anomie à un entraînement exécutif cognitif dans l'aphasie post-AVC : étude pilote* (Rééducation Orthophonique, p. 133-152).
- Fuller-Thomson, E., & Brennenstuhl, S. (2009). The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. *Epilepsia*, 50(5), Article 5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01803.x>
- Galioto, R., Tremont, G., Blum, A. S., LaFrance, W. C., Crook, C. L., & Davis, J. D. (2017). Depressive Symptoms Contribute to Executive Deficits in Temporal Lobe Epilepsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 29(2), Article 2. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16040064>
- Gaston, T. E., Martin, R. C., & Szaflarski, J. P. (2021). Cannabidiol (CBD) and cognition in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 124, 108316. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108316>
- Gauthier, J., & Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue Canadienne Des Sciences Du Comportement*, 25(4), 559-578. <https://doi.org/10.1037/h0078881>
- Gess, J. L., Denham, M., Pennell, P. B., Gross, R. E., & Stringer, A. Y. (2014). Remediation of a Naming Deficit Following Left Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *Applied Neuropsychology: Adult*, 21(3), 231-237. <https://doi.org/10.1080/09084282.2013.791826>
- Giovagnoli, A. R., & Avanzini, G. (2000). Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy : QOL and memory performance in TLE. *Acta Neurologica Scandinavica*, 101(5), 295-300. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.90257a.x>
- Giovagnoli, A. R., Parente, A., Didato, G., Deleo, F., & Villani, F. (2016). Expanding the spectrum of cognitive outcomes after temporal lobe epilepsy surgery : A prospective study of theory of mind. *Epilepsia*, 57(6), 920-930. <https://doi.org/10.1111/epi.13384>
- Godefroy, O., & GREFEX. (s. d.). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Evaluation en pratique clinique*. Consulté 1 juin 2022, à l'adresse <https://www.decitre.fr/livres/fonctions-executives-et-pathologies-neurologiques-et-psychiatriques-9782353270378.html>

- Gorske, T. T. (2008). Therapeutic Neuropsychological Assessment : A Humanistic Model and Case Example. *Journal of Humanistic Psychology*, 48(3), 320-339. <https://doi.org/10.1177/0022167807303735>
- Gottschalk, F. (2019). *Impacts of technology use on children : Exploring literature on the brain, cognition and well-being* (OECD Education Working Papers N° 195; OECD Education Working Papers, Vol. 195). <https://doi.org/10.1787/8296464e-en>
- Graff, M. J. L., Vernooij-Dassen, M. J. M., Thijssen, M., Dekker, J., Hoefnagels, W. H. L., & Rikkert, M. G. M. O. (2006). Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers : Randomised controlled trial. *BMJ*, 333(7580), 1196. <https://doi.org/10.1136/bmj.39001.688843.BE>
- Grigg-Damberger, M., & Foldvary-Schaefer, N. (2021). Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 116, 107735. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107735>
- Grotz, C., Seron, X., Van Wissen, M., & Adam, S. (2017). How should proxies of cognitive reserve be evaluated in a population of healthy older adults? *International Psychogeriatrics*, 29(1), 123-136. <https://doi.org/10.1017/S1041610216001745>
- Gruters, A. A., Ramakers, I. H., Verhey, F. R., Kessels, R. P., & de Vugt, M. E. (2022). A Scoping Review of Communicating Neuropsychological Test Results to Patients and Family Members. *Neuropsychology Review*, 32(2), 294-315. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09507-2>
- Gupta, A., & Naorem, T. (2003). Cognitive retraining in epilepsy. *Brain Injury*, 17(2), 161-174. <https://doi.org/10.1080/0269905021000010195>
- Hachinski, V., & Avan, A. (2022). A new definition of brain reserve. *Alzheimer's & Dementia*, 18(3), 535-537. <https://doi.org/10.1002/alz.12562>
- Häfele, C. A., Rombaldi, A. J., Feter, N., Häfele, V., Gervini, B. L., Domingues, M. R., & da Silva, M. C. (2021). Effects of an exercise program on health of people with epilepsy : A randomized clinical trial. *Epilepsy & Behavior*, 117, 107904. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107904>
- Hall, C. B., Derby, C., LeValley, A., Katz, M. J., Verghese, J., & Lipton, R. B. (2007). Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology*, 69(17), Article 17. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278163.82636.30>
- Hall, K. E., Isaac, C. L., & Harris, P. (2009). Memory complaints in epilepsy : An accurate reflection of memory impairment or an indicator of poor adjustment? A Review of the literature. *Clinical Psychology Review*, 29(4), Article 4. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.03.001>
- Hallion, L. S., Tolin, D. F., Assaf, M., Goethe, J., & Diefenbach, G. J. (2017). Cognitive Control in Generalized Anxiety Disorder : Relation of Inhibition Impairments to Worry and Anxiety Severity. *Cognitive Therapy and Research*, 41(4), 610-618. <https://doi.org/10.1007/s10608-017-9832-2>

- Hammar, Å. (2009). Cognitive functioning in major depression – a summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.026.2009>
- Hansen, B., & Allendorfer, J. B. (2022). Considering social determinants of health in the relationship between physical activity and exercise engagement and cognitive impairment among persons with epilepsy. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, 3, 923856. <https://doi.org/10.3389/fresc.2022.923856>
- HAS. (2020). *Epilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes* [Recommandations]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/reco308_recommandations_epilepsies_preparation_mel.pdf
- HAS. (2023). *Parcours de santé de l'adulte avec épilepsie*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/guide_parcours_de_sante_de_ladulte_avec_epilepsie.pdf
- Hasselbalch, B. J., Knorr, U., & Kessing, L. V. (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 134(1-3), Article 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.011>
- Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1993). Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 34(3), 453-458. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>
- Hauser, W. A., Morris, M. L., Heston, L. L., & Anderson, V. E. (1986). Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 36(9), 1226-1226. <https://doi.org/10.1212/WNL.36.9.1226>
- Helmstaedter, C. (2013). Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disorders*, 3, Article 3. <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0587>
- Helmstaedter, C., Elger, C. E., & Vogt, V. L. (2018). Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: Remarkable functional recovery when seizures are controlled. *Seizure*, 62, 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.023>
- Helmstaedter, C., & Kockelmann, E. (2006). Cognitive Outcomes in Patients with Chronic Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 47(s2), Article s2. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00702.x>
- Helmstaedter, C., Loer, B., Wohlfahrt, R., Hammen, A., Saar, J., Steinhoff, B. J., Quiske, A., & Schulze-Bonhage, A. (2008). The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 12(3), 402-409. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.11.010>
- Helmstaedter, C., Sonntag-Dillender, M., Hoppe, C., & Elger, C. E. (2004). Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization and localization. *Epilepsy & Behavior*, 5(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.06.008>
- Helmstaedter, C., & Witt, J.-A. (2012). Multifactorial etiology of interictal behavior in frontal and temporal lobe epilepsy: *Multifactorial Etiology of Interictal Behavior*. *Epilepsia*, 53(10), 1765-1773. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03602.x>

- Helmstaedter, C., & Witt, J.-A. (2017). Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*, *49*, 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>
- Helmstaedter, C., & Witt, J.-A. (2020). Anticonvulsant Drugs and Cognition. In P. Riederer, G. Laux, B. Mulsant, W. Le, & T. Nagatsu (Éds.), *NeuroPsychopharmacotherapy* (p. 1-12). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_375-1
- Hendriks, M. P. H., Aldenkamp, A. P., Alpherts, W. C. J., Ellis, J., Vermeulen, J., & van der Vlugt, H. (2004). Relationships between epilepsy-related factors and memory impairment. *Acta Neurologica Scandinavica*, *110*(5), 291-300. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00319.x>
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Haltiner, A., & Wyler, A. R. (1995). Relationship of Age at Onset, Chronologic Age, and Adequacy of Preoperative Performance to Verbal Memory Change After Anterior Temporal Lobectomy. *Epilepsia*, *36*(2), 137-145. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb00972.x>
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Haltinerr, A., & Wyler, A. R. (1991). Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biological Psychiatry*, *30*(12), Article 12. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90157-H](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90157-H)
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Schoenfeld, J., & Davies, K. (1997). Neuropsychological Characteristics of the Syndrome of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Archives of Neurology*, *54*(4), 369-376. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550160019010>
- Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Cascino, G. (2000). Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Annals of Neurology*, *47*(2), Article 2.
- Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Olafsson, E., Ludvigsson, P., & Kjartansson, O. (2006). Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Annals of Neurology*, *59*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1002/ana.20685>
- Hesdorffer, D. C., Ishihara, L., Mynepalli, L., Webb, D. J., Weil, J., & Hauser, W. A. (2012). Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders : A bidirectional association. *Annals of Neurology*, *72*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1002/ana.23601>
- Hingray, C. (2018). Clinique et diagnostic des troubles psychiatriques dans les épilepsies. In *Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte : Approche clinique et pratique* (De Boeck Supérieur, p. 60-82).
- Hingray, C., McGonigal, A., Kotwas, I., & Micoulaud-Franchi, J.-A. (2019). The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*, *21*(6), Article 6. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1029-9>
- Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G. J., & Brodie, M. J. (2007). Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Research*, *75*(2-3), Article 2-3. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.06.003>
- Hodel, A. S. (2018). Rapid infant prefrontal cortex development and sensitivity to early environmental experience. *Developmental Review*, *48*, 113-144. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2018.02.003>

- Hommet, C., Hureau, R., Barré, J., Constans, T., & Berrut, G. (2007). Epileptic seizures in clinically diagnosed Alzheimer's disease : Report from a geriatric medicine population. *Aging Clinical and Experimental Research*, *19*(5), 430-431. <https://doi.org/10.1007/BF03324726>
- Hoppe, C., Poepel, A., & Elger, C. E. (2007). Epilepsy : Accuracy of Patient Seizure Counts. *Archives of Neurology*, *64*(11), 1595. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.11.1595>
- Humphreys, G. W., Riddoch, M. J., & Quinlan, P. T. (1988). Cascade processes in picture identification. *Cognitive Neuropsychology*, *5*(1), 67-104. <https://doi.org/10.1080/02643298808252927>
- Humphries, T., Krogh, K., & McKay, R. (2001). Theoretical and practical considerations in the psychological and educational assessment of the student with intractable epilepsy : Dynamic assessment as an adjunct to static assessment. *Seizure*, *10*(3), 173-180. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0490>
- Iqbal, N., Caswell, H. L., Hare, D. J., Pilkington, O., Mercer, S., & Duncan, S. (2009). Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings : A preliminary controlled experimental video-EEG case series. *Epilepsy & Behavior*, *14*(3), 516-521. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.12.025>
- Iqbal, N., Caswell, H., Muir, R., Cadden, A., Ferguson, S., Mackenzie, H., Watson, P., & Duncan, S. (2015). Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings : An extended study. *Epilepsia*, *56*(8), 1301-1308. <https://doi.org/10.1111/epi.13061>
- Jackson-Tarlton, C. S., Whatley, B. P., Kasheke, G. D. S., Pohlmann-Eden, B., & Omisade, A. (2020). A prospective pilot study of cognitive impairment and mood in adults with first seizure, new-onset epilepsy, and newly diagnosed epilepsy at time of initial seizure presentation. *Epilepsy & Behavior*, *112*, 107359. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107359>
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (2009). Quantification of Five Neuropsychological Approaches to Defining Mild Cognitive Impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(5), 368-375. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819431d5>
- Jallon, P., & Latour, P. (2005). Epidemiology of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia*, *46*(s9), 10-14. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00309.x>
- Jansen, C., Francomme, L., Vignal, J.-P., Jacquot, C., Schwan, R., Tyvaert, L., Maillard, L., & Hingray, C. (2019). Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy : Prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *94*, 288-296. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.046>
- Jeppesen, J. M., Sandvei, C. M., Beier, C. P., & Gesche, J. (2023). Neuropsychological profile and drug treatment response in Idiopathic Generalized Epilepsy. *Seizure*, *S1059131123001231*. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.04.021>
- Johnson, E. C., Helen Cross, J., & Reilly, C. (2020). Physical activity in people with epilepsy : A systematic review. *Epilepsia*, *61*(6), 1062-1081. <https://doi.org/10.1111/epi.16517>

- Jokeit, H., & Ebner, A. (1999). Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities : A cross sectional study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(1), 44-50. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.1.44>
- Jones, J. E., Hermann, B. P., Barry, J. J., Gilliam, F. G., Kanner, A. M., & Meador, K. J. (2003). Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 4 Suppl 3, S31-38.
- Jones, M. K. (1974). Imagery as a mnemonic aid after left temporal lobectomy : Contrast between material-specific and generalized memory disorders. *Neuropsychologia*, 12(1), 21-30. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(74\)90023-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(74)90023-2)
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression : Relation to cognitive inhibition. *Cognition & Emotion*, 24(2), 281-298. <https://doi.org/10.1080/02699930903407948>
- Joplin, S., Stewart, E., Gascoigne, M., & Lah, S. (2018). Memory Rehabilitation in Patients with Epilepsy : A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, 28(1), 88-110. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9367-7>
- Josephson, C. B., & Jetté, N. (2017). Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International Review of Psychiatry*, 29(5), Article 5. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1302412>
- Josephson, C. B., Lowerison, M., Vallerand, I., Sajobi, T. T., Patten, S., Jette, N., & Wiebe, S. (2017). Association of Depression and Treated Depression With Epilepsy and Seizure Outcomes : A Multicohort Analysis. *JAMA Neurology*, 74(5), Article 5. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5042>
- Kälviäinen, R., Aikiä, M., Helkala, E. L., Mervaala, E., & Riekkinen, P. J. (1992). Memory and attention in newly diagnosed epileptic seizure disorder. *Seizure*, 1(4), Article 4.
- Kanner, A. M. (2009). Depression and Epilepsy : A Review of Multiple Facets of Their Close Relation. *Neurologic Clinics*, 27(4), 865-880. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.08.002>
- Kanner, A. M. (2011). Anxiety Disorders in Epilepsy : The Forgotten Psychiatric Comorbidity: Anxiety Disorders in Epilepsy: The Forgotten Psychiatric Comorbidity. *Epilepsy Currents*, 11(3), 90-91. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-11.3.90>
- Kanner, A. M. (2015). Comorbidités psychiatriques de l'épilepsie : Données et controverses. In *Epilepsie et Psychiatrie* (Dunod, p. 1-11).
- Kanner, A. M., Byrne, R., Chicharro, A., Wu, J., & Frey, M. (2009). A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology*, 72(9), Article 9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000343850.85763.9c>
- Kanner, A. M., Saporta, A. S., Kim, D. H., Barry, J. J., Altalib, H., Omotola, H., Jette, N., O'Brien, T. J., Nadkarni, S., Winawer, M. R., Sperling, M., French, J. A., Abou-Khalil, B., Alldredge, B., Bebin, M., Cascino, G. D., Cole, A. J., Cook, M. J., Detyniecki, K., ... on behalf of and the Human Epilepsy Project. (2022). Mood and Anxiety Disorders and Suicidality in Patients With Newly Diagnosed Focal Epilepsy : An Analysis of a Complex Comorbidity. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000201671. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201671>

- Kanner, A. M., Scharfman, H., Jette, N., Anagnostou, E., Bernard, C., Camfield, C., Camfield, P., Legg, K., Dinstein, I., Giacobbe, P., Friedman, A., & Pohlmann-Eden, B. (2017). Epilepsy as a Network Disorder (1) : What can we learn from other network disorders such as autistic spectrum disorder and mood disorders? *Epilepsy & Behavior*, 77, 106-113. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.09.014>
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., Frishman, W., Gidez, L., Eder, H., & Ooi, W. L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Annals of Neurology*, 25(4), 317-324. <https://doi.org/10.1002/ana.410250402>
- Kerr, E. N., & Blackwell, M. C. (2015). Near-transfer effects following working memory intervention (Cogmed) in children with symptomatic epilepsy : An open randomized clinical trial. *Epilepsia*, 56(11), 1784-1792. <https://doi.org/10.1111/epi.13195>
- Koch-Stoecker, S. (2002). Psychiatric effects of surgery for temporal lobe epilepsy. In *The neuropsychiatry of epilepsy* (p. 266).
- Koch-Stoecker, S., Schmitz, B., & Kanner, A. M. (2013). Treatment of postsurgical psychiatric complications. *Epilepsia*, 54, 46-52. <https://doi.org/10.1111/epi.12105>
- Koorenhof, L., Baxendale, S., Smith, N., & Thompson, P. (2012). Memory rehabilitation and brain training for surgical temporal lobe epilepsy patients : A preliminary report. *Seizure*, 21(3), 178-182. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.001>
- Korver, N., Nieman, D. H., Becker, H. E., Van De Fliert, J. R., Dingemans, P. H., De Haan, L., Spiering, M., Schmitz, N., & Linszen, D. H. (2010). Symptomatology and Neuropsychological Functioning in Cannabis Using Subjects at Ultra-High Risk for Developing Psychosis and Healthy Controls. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(3), 230-236. <https://doi.org/10.3109/00048670903487118>
- Kramer, U., Kipervasser, S., Neufeld, M. Y., Fried, I., Nagar, S., & Andelman, F. (2006). Is there any correlation between severity of epilepsy and cognitive abilities in patients with temporal lobe epilepsy? *European Journal of Neurology*, 13(2), 130-134. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01141.x>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2009). Definition of drug resistant epilepsy : Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia*, 51(6), 1069-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Kwon, O.-Y., & Park, S.-P. (2016). Interictal irritability and associated factors in epilepsy patients. *Seizure*, 42, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.014>
- Ladino, L. D., Moien, F., & Tellez-Zenteno, J. (2014). *A Comprehensive Review of Temporal Lobe Epilepsy* (p. 1-35).
- Lagogianni, C., Gatzonis, S., & Patrikelis, P. (2021). Fatigue and cognitive functions in epilepsy : A review of the literature. *Epilepsy & Behavior*, 114, 107541. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107541>

- Lambert, I., Tramoni-Negre, E., Lagarde, S., Roehri, N., Giusiano, B., Trebuchon-Da Fonseca, A., Carron, R., Benar, C., Felician, O., & Bartolomei, F. (2020). Hippocampal Interictal Spikes during Sleep Impact Long-Term Memory Consolidation. *Annals of Neurology*, 87(6), 976-987. <https://doi.org/10.1002/ana.25744>
- Lane, C., Crocker, C., Legg, K., Borden, M., & Pohlmann-Eden, B. (2018). Anxiety and Depression in Adult First Seizure Presentations. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 45(2), Article 2. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.285>
- Latreille, V., Schiller, K., Peter-Derex, L., & Frauscher, B. (2022). Does epileptic activity impair sleep-related memory consolidation in epilepsy? A critical and systematic review. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 18(10), 2481-2495. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10166>
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023>
- Lee, S.-A., Jeon, J. Y., No, S.-K., Park, H., Kim, O.-J., Kwon, J.-H., & Jo, K.-D. (2018). Factors contributing to anxiety and depressive symptoms in adults with new-onset epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 88, 325-331. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.005>
- León, I., García-García, J., & Roldán-Tapia, L. (2014). Estimating Cognitive Reserve in Healthy Adults Using the Cognitive Reserve Scale. *PLoS ONE*, 9(7), e102632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102632>
- Leonard, K., & Abramovitch, A. (2019). Cognitive functions in young adults with generalized anxiety disorder. *European Psychiatry*, 56(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.10.008>
- Leplège, A., Ecosse, E., Verdier, A., & Perneger, T. V. (1998). The French SF-36 Health Survey. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1013-1023. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00093-6](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00093-6)
- Levi, Y., Rassovsky, Y., Agranov, E., Sela-Kaufman, M., & Vakil, E. (2013). Cognitive Reserve Components as Expressed in Traumatic Brain Injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(6), 664-671. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000192>
- Liik, M., Vahter, L., Gross-Paju, K., & Haldre, S. (2009). Subjective complaints compared to the results of neuropsychological assessment in patients with epilepsy : The influence of comorbid depression. *Epilepsy Research*, 84(2-3), Article 2-3. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.02.006>
- Liik, M., Vahter, L., Gross-Paju, K., & Haldre, S. (2013). Cognitive profile and depressive symptoms in patients with epilepsy. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 49(6), Article 6.
- Lin, Z., Si, Q., & Xiaoyi, Z. (2017). Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy : A meta-analysis. *Sleep and Breathing*, 21(2), 263-270. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1391-3>

- Lomlondjian, C., Múnera, C. P., Low, D. M., Terpiluk, V., Solís, P., Abusamra, V., & Kochen, S. (2017). The right hemisphere's contribution to discourse processing : A study in temporal lobe epilepsy. *Brain and Language*, *171*, 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.04.001>
- Loughman, A., Bowden, S. C., & D'Souza, W. (2014). Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies : A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *43*, 20-34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.012>
- Lu, E., Pyatka, N., Burant, C. J., & Sajatovic, M. (2021). Systematic Literature Review of Psychiatric Comorbidities in Adults with Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*, *17*(2), 176. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.176>
- Luciano, A. L., & Shorvon, S. D. (2007). Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Annals of Neurology*, *62*(4), 375-381. <https://doi.org/10.1002/ana.21064>
- Luedke, M. W., Blalock, D. V., Goldstein, K. M., Kosinski, A. S., Sinha, S. R., Drake, C., Lewis, J. D., Husain, A. M., Lewinski, A. A., Shapiro, A., Gierisch, J. M., Tran, T. T., Gordon, A. M., Van Noord, M. G., Bosworth, H. B., & Williams, J. W. (2019). Self-management of Epilepsy : A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*, *171*(2), 117. <https://doi.org/10.7326/M19-0458>
- Lühdorf, K., Jensen, L. K., & Plesner, A. M. (1986). Etiology of Seizures in the Elderly. *Epilepsia*, *27*(4), 458-463. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1986.tb03567.x>
- Luoni, C., Bisulli, F., Canevini, M. P., De Sarro, G., Fattore, C., Galimberti, C. A., Gatti, G., La Neve, A., Muscas, G., Specchio, L. M., Striano, S., Perucca, E., & on behalf of the SOPHIE Study Group. (2011). Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy : Results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments: *Quality of Life in Pharmaco-resistant Epilepsy*. *Epilepsia*, *52*(12), Article 12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03325.x>
- Lutz, M. T., & Helmstaedter, C. (2005). EpiTrack : Tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *7*(4), 708-714. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.015>
- Macêdo, P. J. O. M., Oliveira, P. S. D., Foldvary-Schaefer, N., & Gomes, M. D. M. (2017). Insomnia in people with epilepsy : A review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors. *Epilepsy Research*, *135*, 158-167. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.05.014>
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(8), 4398-4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Maillard, L., Jonas, J., Boyer, R., Frismand, S., Mathey, G., Vignal, J.-P., Guillemin, F., Maignan, M., & Vespignani, H. (2012). One-year outcome after a first clinically possible epileptic seizure : Predictive value of clinical classification and early EEG.

- Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 42(6), 355-362.
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.07.002>
- Manford, M., Hart, Y., Sander, J., & Shorvon, S. D. (1992). The National General Practice Study of Epilepsy : The Syndromic Classification of the International League Against Epilepsy Applied to Epilepsy in a General Population. *Archives of Neurology*, 49(8), 801. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530320025008>
- Manford, M. M., Hart, Y. M., Sander, J. W. A. S., Shorvon, S. D., & NGPSE. (1992). National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE) : Partial seizure patterns in a general population. *Neurology*, 42(10), 1911-1911. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.10.1911>
- Marchi, N. A., Solelhac, G., Berger, M., Haba-Rubio, J., Gosselin, N., Vollenweider, P., Marques-Vidal, P., Popp, J., Von Gunten, A., Preisig, M., Draganski, B., & Heinzer, R. (2023). Obstructive sleep apnoea and 5-year cognitive decline in the elderly. *European Respiratory Journal*, 61(4), 2201621. <https://doi.org/10.1183/13993003.01621-2022>
- Martin, R. C., Faught, E., Richman, J., Funkhouser, E., Kim, Y., Clements, K., & Pisu, M. (2014). Psychiatric and neurologic risk factors for incident cases of new-onset epilepsy in older adults : Data from U.S. Medicare beneficiaries. *Epilepsia*, 55(7), 1120-1127. <https://doi.org/10.1111/epi.12649>
- Micoulaud-Franchi, J.-A., Barkate, G., Trébuchon-Da Fonseca, A., Vaugier, L., Gavaret, M., Bartolomei, F., & McGonigal, A. (2015). One step closer to a global tool for rapid screening of major depression in epilepsy : Validation of the French NDDI-E. *Epilepsy & Behavior*, 44, 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.011>
- Micoulaud-Franchi, J.-A., Lagarde, S., Barkate, G., Dufournet, B., Besancon, C., Trébuchon-Da Fonseca, A., Gavaret, M., Bartolomei, F., Bonini, F., & McGonigal, A. (2016). Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy : Validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy & Behavior*, 57, 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.015>
- Miller, L. A., Galioto, R., Tremont, G., Davis, J., Bryant, K., Roth, J., LaFrance, W. C., & Blum, A. S. (2016). Cognitive impairment in older adults with epilepsy : Characterization and risk factor analysis. *Epilepsy & Behavior*, 56, 113-117. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.011>
- Mondini, S., Madella, I., Zangrossi, A., Bigolin, A., Tomasi, C., Michieletto, M., Villani, D., Di Giovanni, G., & Mapelli, D. (2016). Cognitive Reserve in Dementia : Implications for Cognitive Training. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00084>
- Monteagudo-Gimeno, E., Sánchez-González, R., Rodríguez-Urrutia, A., Fonseca-Casals, F., Pérez-Sola, V., Bulbena-Vilarrasa, A., & Pintor-Pérez, L. (2020). Relationship between cognition and psychopathology in drug-resistant epilepsy : A systematic review. *The European Journal of Psychiatry*, 34(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.03.002>
- Morey-Nase, C., Phillips, L. J., Bryce, S., Hetrick, S., Wright, A. L., Caruana, E., & Allott, K. (2019). Subjective experiences of neurocognitive functioning in young people with

- major depression. *BMC Psychiatry*, 19(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2197-1>
- Mosca, C., Zoubrinetzy, R., Baciú, M., Aguilar, L., Minotti, L., Kahane, P., & Perrone-Bertolotti, M. (2014). Rehabilitation of verbal memory by means of preserved nonverbal memory abilities after epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior Case Reports*, 2, 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2014.09.002>
- Moshé, S. L., Perucca, E., Ryvlin, P., & Tomson, T. (2015). Epilepsy : New advances. *The Lancet*, 385(9971), 884-898. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60456-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60456-6)
- Mula, M. (2019a). Developments in depression in epilepsy : Screening, diagnosis, and treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(3), 269-276. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1585244>
- Mula, M. (2019b). Epilepsy and mood disorders. In *The Comorbidities of Epilepsy* (p. 299-314). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814877-8.00016-7>
- Mula, M., & Sander, J. W. (2007). Negative Effects of Antiepileptic Drugs on Mood in Patients with Epilepsy: *Drug Safety*, 30(7), Article 7. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730070-00001>
- Mula, M., & Trimble, M. R. (2009). Antiepileptic Drug-Induced Cognitive Adverse Effects : Potential Mechanisms and Contributing Factors. *CNS Drugs*, 23(2), 121-137. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00003>
- Myklebost, S. B., Amundsen, O. M., Geraghty, A. W. A., Inal, Y., Hammar, Å., & Nordgreen, T. (2022). Developing an internet-delivered intervention targeting residual cognitive symptoms after major depressive disorder : A person-based approach. *Journal of Mental Health*, 31(6), 842-850. <https://doi.org/10.1080/09638237.2021.2022618>
- Nogueira, M. H., Yasuda, C. L., Coan, A. C., Kanner, A. M., & Cendes, F. (2017). Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia*, 58(7), Article 7. <https://doi.org/10.1111/epi.13781>
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) : A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*, 24(3). <https://doi.org/10.3275/7800>
- Olazarán, J., Muñiz, R., Reisberg, B., Peña-Casanova, J., del Ser, T., Cruz-Jentoft, A. J., Serrano, P., Navarro, E., García de la Rocha, M. L., Frank, A., Galiano, M., Fernández-Bullido, Y., Serra, J. A., González-Salvador, M. T., & Sevilla, C. (2004). Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*, 63(12), 2348-2353. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000147478.03911.28>
- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people : A meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 23(1), 40-60. <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450>
- Orr, D. M. R. (2010). The pursuit of certainty in diagnosing dementia : Cognitive testing, childishness and stress in two British memory clinics. *Anthropology & Medicine*, 17(3), 327-338. <https://doi.org/10.1080/13648470.2010.526695>

- Osorio, R. S., Gumb, T., Pirraglia, E., Varga, A. W., Lu, S. -e., Lim, J., Wohlleber, M. E., Ducca, E. L., Koushyk, V., Glodzik, L., Mosconi, L., Ayappa, I., Rapoport, D. M., De Leon, M. J., For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Weiner, M. W., Aisen, P., Petersen, R., Jack, C., ... Beckett, L. (2015). Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*, *84*(19), 1964-1971. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001566>
- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *62*(10), 1736-1742. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000125186.04867.34>
- Pai, M.-C., & Tsai, J.-J. (2005). Is Cognitive Reserve Applicable to Epilepsy? The Effect of Educational Level on the Cognitive Decline After Onset of Epilepsy. *Epilepsia*, *46*(s1), 7-10. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.461003.x>
- Paradiso, S., Hermann, B. P., Blumer, D., Davies, K., & Robinson, R. G. (2001). Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *70*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.2.180>
- Patrikelis, P., Angelakis, E., & Gatzonis, S. (2009). Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: A review. *Epilepsy & Behavior*, *14*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.09.013>
- Patten, B. M. (1972). The Ancient Art of Memory: Usefulness in Treatment. *Archives of Neurology*, *26*(1), 25. <https://doi.org/10.1001/archneur.1972.00490070043006>
- Pelegrini, L. N. D. C., Casemiro, F. G., Bregola, A., Ottaviani, A. C., & Pavarini, S. C. I. (2023). Performance of older adults in a digital change detection task: The role of heterogeneous education. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/23279095.2023.2189520>
- Pham, T., Sauro, K. M., Patten, S. B., Wiebe, S., Fiest, K. M., Bulloch, A. G. M., & Jetté, N. (2017). The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy. *Epilepsia*, *58*(8), e107-e110. <https://doi.org/10.1111/epi.13817>
- Piccenna, L., O'Dwyer, R., Leppik, I., Beghi, E., Giussani, G., Costa, C., DiFrancesco, J. C., Dhakar, M. B., Akamatsu, N., Cretin, B., Krämer, G., Faught, E., & Kwan, P. (2022). Management of epilepsy in older adults: A critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly. *Epilepsia*, epi.17426. <https://doi.org/10.1111/epi.17426>
- Picot, M.-C., Baldy-Moulinier, M., Daurs, J.-P., Dujols, P., & Crespel, A. (2008). The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*, *49*(7), 1230-1238. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>
- Pohlmann-Eden, B., Aldenkamp, A., Baker, G. A., Brandt, C., Cendes, F., Coras, R., Crocker, C. E., Helmstaedter, C., Jones-Gotman, M., Kanner, A. M., Mazarati, A., Mula, M., Smith, M. L., Omisade, A., Tellez-Zenteno, J., & Hermann, B. P. (2015). The relevance of neuropsychiatric symptoms and cognitive problems in new-onset epilepsy—Current

- knowledge and understanding. *Epilepsy & Behavior*, 51, 199-209. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.005>
- Pohlmann-Eden, B., Legg, K., & Crocker, C. E. (2012). Definition of new-onset epilepsy versus newly diagnosed epilepsy: Role of time domain. *Epilepsia*, 53(7), 1277-1277. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03527.x>
- Pope, R. A., Thompson, P. J., Rantell, K., Stretton, J., Wright, M.-A., & Foong, J. (2019). Frontal lobe dysfunction as a predictor of depression and anxiety following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Research*, 152, 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.003>
- Preiss, M., Kucerova, H., Lukavsky, J., Stepankova, H., Sos, P., & Kawaciukova, R. (2009). Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Research*, 169(3), 235-239. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.042>
- Price, R. B., & Mohlman, J. (2007). Inhibitory control and symptom severity in late life generalized anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 45(11), 2628-2639. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.06.007>
- Pu, S., Noda, T., Setoyama, S., & Nakagome, K. (2018). Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in patients with non-psychotic major depressive disorder: Clinical implications. *Psychological Medicine*, 48(16), 2717-2729. <https://doi.org/10.1017/S003329171800034X>
- Raatikainen, M., Kälviäinen, R., Jutila, L., & Äikiä, M. (2020). Cognitive functioning in new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 106, 107015. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107015>
- Radford, K., Lah, S., Thayer, Z., & Miller, L. A. (2011). Effective group-based memory training for patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 22(2), 272-278. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.06.021>
- Rami, L., Valls Pedret, C., Bartrés Faz, D., Caprile, C., Solé Padullés, C., Castellvi, M., & Molinuevo, J. (2011). *Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer*. 195-201.
- Ratcliffe, C., Wandschneider, B., Baxendale, S., Thompson, P., Koepp, M. J., & Caciagli, L. (2020). Cognitive Function in Genetic Generalized Epilepsies: Insights From Neuropsychology and Neuroimaging. *Frontiers in Neurology*, 11, 144. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00144>
- Rausch, R., Kraemer, S., Pietras, C. J., Le, M., Vickrey, B. G., & Passaro, E. A. (2003). Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology*, 60(6), Article 6. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000048203.23766.A1>
- Ravat, S., Rao, P., Iyer, V., Muzumdar, D., Shah, U., Shah, S., Jain, N., & Godge, Y. (2016). Surgical outcomes with non-invasive presurgical evaluation in MRI determined bilateral mesial temporal sclerosis: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*, 36, 429-435. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.09.006>

- Rayner, G., Jackson, G. D., & Wilson, S. J. (2016a). Two distinct symptom-based phenotypes of depression in epilepsy yield specific clinical and etiological insights. *Epilepsy & Behavior*, *64*, 336-344. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.007>
- Rayner, G., Jackson, G., & Wilson, S. (2016b). Cognition-related brain networks underpin the symptoms of unipolar depression : Evidence from a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *61*, 53-65. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.022>
- Rayner, G., Wrench, J. M., & Wilson, S. J. (2010). Differential contributions of objective memory and mood to subjective memory complaints in refractory focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *19*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.07.019>
- Reyes, A., Paul, B. M., Marshall, A., Chang, Y. A., Bahrami, N., Kansal, L., Iragui, V. J., Tecoma, E. S., Gollan, T. H., & McDonald, C. R. (2018). Does bilingualism increase brain or cognitive reserve in patients with temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*, *59*(5), 1037-1047. <https://doi.org/10.1111/epi.14072>
- Ribot, R., & Kanner, A. M. (2019). Neurobiologic properties of mood disorders may have an impact on epilepsy : Should this motivate neurologists to screen for this psychiatric comorbidity in these patients? *Epilepsy & Behavior*, *98*, 298-301. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.026>
- Richards, M., & Sacker, A. (2003). Lifetime Antecedents of Cognitive Reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 614-624. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.614.14581>
- Rocca, M. A., Riccitelli, G. C., Meani, A., Pagani, E., Del Sette, P., Martinelli, V., Comi, G., Falini, A., & Filippi, M. (2019). Cognitive reserve, cognition, and regional brain damage in MS : A 2 -year longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*, *25*(3), 372-381. <https://doi.org/10.1177/1352458517750767>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression : A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *44*(10), Article 10. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Rohling, M. L., Faust, M. E., Beverly, B., & Demakis, G. (2009). Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury : A meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews. *Neuropsychology*, *23*(1), 20-39. <https://doi.org/10.1037/a0013659>
- Ronold, E. H., Schmid, M. T., Oedegaard, K. J., & Hammar, Å. (2020). A Longitudinal 5-Year Follow-Up Study of Cognitive Function After First Episode Major Depressive Disorder : Exploring State, Scar and Trait Effects. *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 575867. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.575867>
- Rösche, J., Kundt, G., Weber, R., Fröscher, W., & Uhlmann, C. (2012). Memory deficits and depression in patients with chronic epilepsy. *Acta Neuropsychiatrica*, *24*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00625.x>
- Rosenich, E., Hordacre, B., Paquet, C., Koblar, S. A., & Hillier, S. L. (2020). Cognitive Reserve as an Emerging Concept in Stroke Recovery. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *34*(3), 187-199. <https://doi.org/10.1177/1545968320907071>

- Rosti-Otajärvi, E. M., & Hämäläinen, P. I. (2014). Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009131.pub3>
- Roussel, M., & Godefroy, O. (2008). La batterie GREFEX: Données normatives. In *Fonctions Exécutives et Pathologies Neurologiques et Psychiatriques* (p. 231-252). De Boeck Supérieur.
- Rousset, J., & Gatignol, P. (2014). Intérêt d'un nouvel étalonnage de tests : Réflexion et mise en pratique autour de la batterie de dénomination orale d'images DO80. *Revue Neurologique*, 170, A210. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2014.01.586>
- Ruscio, A. M., Hallion, L. S., Lim, C. C. W., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Andrade, L. H., Borges, G., Bromet, E. J., Bunting, B., Caldas de Almeida, J. M., Demyttenaere, K., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hinkov, H., Hu, C., ... Scott, K. M. (2017). Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of *DSM-5* Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA Psychiatry*, 74(5), 465. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0056>
- Saleh, D., Camart, N., & Romo, L. (2017). Predictors of Stress in College Students. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00019>
- Samarasekera, S. R., Helmstaedter, C., & Reuber, M. (2015). Cognitive impairment in adults with epilepsy: The relationship between subjective and objective assessments of cognition. *Epilepsy & Behavior*, 52, 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.08.013>
- Samson, S. (2008). Épilepsie: Place du bilan neuropsychologique. *Neurochirurgie*, 54(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.036>
- Santangelo, G., Altieri, M., Enzinger, C., Gallo, A., & Trojano, L. (2019). Cognitive reserve and neuropsychological performance in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neuropsychology*, 33(3), 379-390. <https://doi.org/10.1037/neu0000520>
- Santangelo, G., Altieri, M., Gallo, A., & Trojano, L. (2019). Does cognitive reserve play any role in multiple sclerosis? A meta-analytic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 30, 265-276. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.02.017>
- Saragoussi, D., Touya, M., Haro, J. M., Jönsson, B., Knapp, M., Botrel, B., Florea, I., Loft, H., & Rive, B. (2017). Factors associated with failure to achieve remission and with relapse after remission in patients with major depressive disorder in the PERFORM study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 13, 2151-2165. <https://doi.org/10.2147/NDT.S136343>
- Sarkis, R. A., Willment, K. C., Pennell, P. B., & Marshall, G. (2019). Late-onset unexplained epilepsy: What are we missing? *Epilepsy & Behavior*, 99, 106478. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106478>
- Scarmeas, N., Honig, L. S., Choi, H., Cantero, J., Brandt, J., Blacker, D., Albert, M., Amatniek, J. C., Marder, K., Bell, K., Hauser, W. A., & Stern, Y. (2009). Seizures in Alzheimer Disease: Who, When, and How Common? *Archives of Neurology*, 66(8). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.130>

- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies : Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), Article 4. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Schefft, B. K., Dulay, M. F., Fargo, J. D., Szaflarski, J. P., Yeh, H., & Privitera, M. D. (2008). The use of self-generation procedures facilitates verbal memory in individuals with seizure disorders. *Epilepsy & Behavior*, 13(1), 162-168. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.01.012>
- Schinka, J. A., McBride, A., Vanderploeg, R. D., Tennyson, K., Borenstein, A. R., & Mortimer, J. A. (2005). Florida Cognitive Activities Scale : Initial development and validation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(1), 108-116. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050125>
- Schmid, M., & Hammar, Å. (2013). Cognitive function in first episode major depressive disorder : Poor inhibition and semantic fluency performance. *Cognitive Neuropsychiatry*, 18(6), 515-530. <https://doi.org/10.1080/13546805.2012.754748>
- Schnier, C., Duncan, S., Wilkinson, T., Mbizvo, G. K., & Chin, R. F. M. (2020). A nationwide, retrospective, data-linkage, cohort study of epilepsy and incident dementia. *Neurology*, 95(12), e1686-e1693. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010358>
- Schuetz, E., Wagner, K., Metternich, B., Papadopoulou, G., Kravalis, K., Heers, M., Martínez-Lizana, E., Castillo-Rodriguez, M., Altenmüller, D.-M., Schulze-Bonhage, A., & Hirsch, M. (2022). Effects of cenobamate on cognitive performance of epilepsy patients. *Seizure*, 102, 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.10.004>
- Scott, A. J., Sharpe, L., Hunt, C., & Gandy, M. (2017). Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy : A meta-analysis. *Epilepsia*, 58(6), Article 6. <https://doi.org/10.1111/epi.13769>
- Seron, X., & Van der Linden, M. (2000). Objectifs et stratégies de la revalidation neuropsychologique. In *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte: Vol. Tome 2- Rééducation* (De Boeck).
- Shehata, G. A., & Bateh, A. E. M. (2009). Cognitive function, mood, behavioral aspects, and personality traits of adult males with idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 14(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.08.014>
- Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Kraemer, H. C. (2003). Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *American Journal of Psychiatry*, 160(8), Article 8. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1516>
- Sherman, E. M. S., Wiebe, S., Fay-McClymont, T. B., Tellez-Zenteno, J., Metcalfe, A., Hernandez-Ronquillo, L., Hader, W. J., & Jetté, N. (2011). Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery : Systematic review and pooled estimates: Cognitive Change after Epilepsy Surgery. *Epilepsia*, 52(5), Article 5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03022.x>

- Shimizu, Y., Kitagawa, N., Mitsui, N., Fujii, Y., Toyomaki, A., Hashimoto, N., Kako, Y., Tanaka, T., Asakura, S., & Kusumi, I. (2013). Neurocognitive impairments and quality of life in unemployed patients with remitted major depressive disorder. *Psychiatry Research, 210*(3), 913-918. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.08.030>
- Singh, T., & Goel, R. K. (2021). Epilepsy Associated Depression : An Update on Current Scenario, Suggested Mechanisms, and Opportunities. *Neurochemical Research, 46*(6), 1305-1321. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03274-5>
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function : A meta-analysis and review. *Psychological Bulletin, 139*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1037/a0028727>
- Stablum, F., Umiltà, C., Mogentale, C., Carlan, M., & Guerrini, C. (2000). Rehabilitation of executive deficits in closed head injury and anterior communicating artery aneurysm patients. *Psychological Research, 63*(3-4), 265-278. <https://doi.org/10.1007/s004269900002>
- Stein, D. J., Scott, K. M., De Jonge, P., & Kessler, R. C. (2017). Epidemiology of anxiety disorders : From surveys to nosology and back. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 19*(2), 127-136. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 8*(3), 448-460.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve☆. *Neuropsychologia, 47*(10), 2015-2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance : Operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of Aging, 83*, 124-129. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022>
- Stevellink, R., Koeleman, B. P. C., Sander, J. W., Jansen, F. E., & Braun, K. P. J. (2019). Refractory juvenile myoclonic epilepsy : A meta-analysis of prevalence and risk factors. *European Journal of Neurology, 26*(6), Article 6. <https://doi.org/10.1111/ene.13811>
- Stretton, J., Pope, R. A., Winston, G. P., Sidhu, M. K., Symms, M., Duncan, J. S., Koepp, M., Thompson, P. J., & Foong, J. (2015). Temporal lobe epilepsy and affective disorders : The role of the subgenual anterior cingulate cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 86*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306966>
- Sumner, J. A., Griffith, J. W., & Mineka, S. (2011). Examining the mechanisms of overgeneral autobiographical memory : Capture and rumination, and impaired executive control. *Memory, 19*(2), 169-183. <https://doi.org/10.1080/09658211.2010.541467>
- Sumowski, J. F. (2015). Cognitive Reserve as a Useful Concept for Early Intervention Research in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology, 6*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00176>

- Sumowski, J. F., Wylie, G. R., Gonnella, A., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2010). Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology*, *75*(16), 1428-1431. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f881a6>
- Sveinbjornsdottir, S., & Duncan, J. S. (1993). Parietal and Occipital Lobe Epilepsy : A Review. *Epilepsia*, *34*(3), 493-521. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02590.x>
- Tang, V., Kwan, P., & Poon, W. S. (2013). Neurocognitive and psychological profiles of adult patients with epilepsy in Hong Kong. *Epilepsy & Behavior*, *29*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.027>
- Tantik Pak, A., Sengul, H. S., Sengul, Y., & Mail Gurkan, Z. (2021). Social phobia and its relationship with perceived epilepsy-associated stigma in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *121*, 108060. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108060>
- Tarrada, A., & Hingray, C. (2022). Diagnostic et prise en charge des comorbidités anxieuses de l'épilepsie. *La Lettre du Neurologue*, *XXVI*(10), 332-337.
- Taylor, J., & Baker, G. A. (2010). Newly diagnosed epilepsy : Cognitive outcome at 5years. *Epilepsy & Behavior*, *18*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.05.007>
- Taylor, J., Jacoby, A., Baker, G. A., Marson, A. G., Ring, A., & Whitehead, M. (2011). Factors predictive of resilience and vulnerability in new-onset epilepsy : Resilience in New-Onset Epilepsy. *Epilepsia*, *52*(3), 610-618. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02775.x>
- Taylor, J., Kolamunnage-Dona, R., Marson, A. G., Smith, P. E. M., Aldenkamp, A. P., Baker, G. A., & on behalf of the SANAD study group. (2010). Patients with epilepsy : Cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*, *51*(1), 48-56. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02195.x>
- Tedrus, G. M. A. S., Fonseca, L. C., Augusto, M. N., & Trindade, F. S. (2016). Major depressive episode, cognition, and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *64*, 219-223. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.035>
- Tedrus, G. M. A. S., Limongi, J. M., & Zuntini, J. V. R. (2020). Resilience, quality of life, and clinical aspects of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *103*, 106398. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.041>
- Téllez-Zenteno, J. F., Hernández-Ronquillo, L., Buckley, S., Zahagun, R., & Rizvi, S. (2014). A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *55*(6), 829-834. <https://doi.org/10.1111/epi.12633>
- Tempesta, D., Mazza, M., Serroni, N., Moschetta, F. S., Di Giannantonio, M., Ferrara, M., & De Berardis, D. (2013). Neuropsychological functioning in young subjects with generalized anxiety disorder with and without pharmacotherapy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *45*, 236-241. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.06.006>
- Thapar, A., Roland, M., & Harold, G. (2005). Do depression symptoms predict seizure frequency—Or vice versa? *Journal of Psychosomatic Research*, *59*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.04.001>

- Thompson, P. J., Conn, H., Baxendale, S. A., Donnachie, E., McGrath, K., Gerald, C., & Duncan, J. S. (2016). Optimizing memory function in temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 38, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.04.008>
- Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2005). Cognitive Decline in Severe Intractable Epilepsy. *Epilepsia*, 46(11), Article 11. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00279.x>
- Tolchin, B., Hirsch, L. J., & LaFrance, W. C. (2020). Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. *Psychiatric Clinics of North America*, 43(2), 275-290. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.002>
- Tracy, J. I., Lippincott, C., Mahmood, T., Waldron, B., Kanauss, K., Glosser, D., & Sperling, M. R. (2007). Are Depression and Cognitive Performance Related in Temporal Lobe Epilepsy? *Epilepsia*, 48(12), Article 12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01254.x>
- Traianou, A., Patrikelis, P., Kosmidis, M. H., Kimiskidis, V. K., & Gatzonis, S. (2019). The neuropsychological profile of parietal and occipital lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 94, 137-143. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.02.021>
- Tran, T., Milanovic, M., Holshausen, K., & Bowie, C. R. (2021). What is normal cognition in depression? Prevalence and functional correlates of normative versus idiographic cognitive impairment. *Neuropsychology*, 35(1), 33-41. <https://doi.org/10.1037/neu0000717>
- Tyvaert, L. (2018). Médicaments antiépileptiques, stratégie thérapeutique et effets cognitifs. In *Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte : Approche clinique et pratique* (De Boeck, p. 145).
- Vaccaro, M. G., Trimboli, M., Scarpazza, C., Palermo, L., Bruni, A., Gambardella, A., & Labate, A. (2018). Neuropsychological profile of mild temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 85, 222-226. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.013>
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2007). Assessment of complex mental activity across the lifespan: Development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychological Medicine*, 37(7), 1015-1025. <https://doi.org/10.1017/S003329170600938X>
- Vallat, C., Azouvi, P., Hardisson, H., Meffert, R., Tessier, C., & Pradat-Diehl, P. (2005). Rehabilitation of verbal working memory after left hemisphere stroke. *Brain Injury*, 19(13), 1157-1164. <https://doi.org/10.1080/02699050500110595>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calacis, F., Wyns, C., Adam, S., & Membres GREMEM (2004). (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In *L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)* (Solal).
- Vasavada, M. M., Leaver, A. M., Njau, S., Joshi, S. H., Ercoli, L., Hellemann, G., Narr, K. L., & Espinoza, R. (2017). Short- and Long-term Cognitive Outcomes in Patients With Major Depression Treated With Electroconvulsive Therapy. *The Journal of ECT*, 33(4), 278-285. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000426>

- Velissaris, S. L., Saling, M. M., Newton, M. R., Berkovic, S. F., & Wilson, S. J. (2012). Psychological trajectories in the year after a newly diagnosed seizure : *Trajectories after a Newly Diagnosed Seizure. Epilepsia*, 53(10), Article 10. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03658.x>
- Vemuri, P., Weigand, S. D., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Smith, G. E., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Decarli, C. S., Carmichael, O., Bernstein, M. A., Aisen, P. S., Weiner, M., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2011). Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain*, 134(5), 1479-1492. <https://doi.org/10.1093/brain/awr049>
- Verche, E., San Luis, C., & Hernández, S. (2018). Neuropsychology of frontal lobe epilepsy in children and adults : Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, 88, 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.008>
- Violon, A., & Wijns, C. (2004). *Le test de la Ruche. Test de perception et d'apprentissage progressif en mémoire visuelle*. Braine le Château, Belgique : L'application des techniques modernes.
- Voltzenlogel, V., Vignal, J.-P., Hirsch, E., & Manning, L. (2014). The influence of seizure frequency on anterograde and remote memory in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 23(9), 792-798. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.06.013>
- Vorderwülbecke, B. J., Wandschneider, B., Weber, Y., & Holtkamp, M. (2022). Genetic generalized epilepsies in adults—Challenging assumptions and dogmas. *Nature Reviews Neurology*, 18(2), 71-83. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00583-9>
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(10), 525-544. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.001>
- Vossel, K. A., Ranasinghe, K. G., Beagle, A. J., Mizuiri, D., Honma, S. M., Dowling, A. F., Darwish, S. M., Van Berlo, V., Barnes, D. E., Mantle, M., Karydas, A. M., Coppola, G., Roberson, E. D., Miller, B. L., Garcia, P. A., Kirsch, H. E., Mucke, L., & Nagarajan, S. S. (2016). Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease : Subclinical Epileptiform Activity in AD. *Annals of Neurology*, 80(6), 858-870. <https://doi.org/10.1002/ana.24794>
- Vossel, K. A., Tartaglia, M. C., Nygaard, H. B., Zeman, A. Z., & Miller, B. L. (2017). Epileptic activity in Alzheimer's disease : Causes and clinical relevance. *The Lancet Neurology*, 16(4), 311-322. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30044-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30044-3)
- Wagner, S., Doering, B., Helmreich, I., Lieb, K., & Tadić, A. (2012). A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment : Executive dysfunctions in unipolar MDD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 281-292. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01762.x>
- Wandschneider, B., Kopp, U. A., Kliegel, M., Stephani, U., Kurlmann, G., Janz, D., & Schmitz, B. (2010). Prospective memory in patients with juvenile myoclonic epilepsy

- and their healthy siblings. *Neurology*, 75(24), 2161-2167. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202010a>
- Wang, L., Chen, S., Liu, C., Lin, W., & Huang, H. (2020). Factors for cognitive impairment in adult epileptic patients. *Brain and Behavior*, 10(1). <https://doi.org/10.1002/brb3.1475>
- Wechsler, D. (2011). *Wechsler Adult Intelligence Scale-IV (WAIS-IV)*. Psychological Corporation.
- Wiggins, M. E., Tanner, J., Schwab, N., Crowley, S. J., Schmalfuss, I., Brumback, B., Libon, D. J., Heilman, K., & Price, C. C. (2019). Regional leukoaraiosis and cognition in non-demented older adults. *Brain Imaging and Behavior*, 13(5), 1246-1254. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9938-5>
- Wilke, J., Giesche, F., Klier, K., Vogt, L., Herrmann, E., & Banzer, W. (2019). Acute Effects of Resistance Exercise on Cognitive Function in Healthy Adults : A Systematic Review with Multilevel Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 49(6), 905-916. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01085-x>
- Williamson, P. D., Thadani, V. M., Darcey, T. M., Spencer, D. D., Spencer, S. S., & Mattson, R. H. (1992). Occipital lobe epilepsy : Clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Annals of Neurology*, 31(1), 3-13. <https://doi.org/10.1002/ana.410310103>
- Wilson, R. S., Barnes, L. L., & Bennett, D. A. (2003). Assessment of Lifetime Participation in Cognitively Stimulating Activities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 634-642. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.634.14572>
- Wilson, S.J., & Baxendale, S. (2014). The new approach to classification : Rethinking cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 41, 307-310. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.011>
- Wirth, M., Haase, C. M., Villeneuve, S., Vogel, J., & Jagust, W. J. (2014). Neuroprotective pathways : Lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiology of Aging*, 35(8), 1873-1882. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.015>
- Witt, J.-A., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2015). Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy : Each additional drug matters. *European Neuropsychopharmacology*, 25(11), Article 11. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.027>
- Witt, J.-A., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2018). Short-term and longer-term effects of brivaracetam on cognition and behavior in a naturalistic clinical setting—Preliminary data. *Seizure*, 62, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.016>
- Witt, J.-A., & Helmstaedter, C. (2012). Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *Journal of Neurology*, 259(8), Article 8. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>
- Witt, J.-A., & Helmstaedter, C. (2015). Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*, 26, 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018>

- Witt, J.-A., & Helmstaedter, C. (2022). The impact of perampanel on cognition : A systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy. *Seizure*, *94*, 107-111. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.12.001>
- Witt, J.-A., Werhahn, K. J., Krämer, G., Ruckes, C., Trinka, E., & Helmstaedter, C. (2014). Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, *130*(3), 172-177. <https://doi.org/10.1111/ane.12260>
- Wrench, J. M., Wilson, S. J., Bladin, P. F., & Reutens, D. C. (2009). Hippocampal volume and depression : Insights from epilepsy surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *80*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.152165>
- Xu, Y., Hackett, M. L., Glozier, N., Nikpour, A., Bleasel, A., Somerville, E., Lawson, J., Jan, S., Hyde, L., Todd, L., Martiniuk, A., Ireland, C., & Anderson, C. S. (2017). Frequency and predictors of psychological distress after a diagnosis of epilepsy : A community-based study. *Epilepsy & Behavior*, *75*, 190-195. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.044>
- Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., Ancoli-Israel, S., & Stone, K. L. (2011). Sleep-Disordered Breathing, Hypoxia, and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Older Women. *JAMA*, *306*(6). <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1115>
- Yang, Y., Yang, M., Shi, Q., Wang, T., & Jiang, M. (2020). Risk factors for depression in patients with epilepsy : A meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, *106*, 107030. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107030>
- Zalewski, C., Thompson, W., & Gottesman, I. (1994). Comparison of Neuropsychological Test Performance in PTSD, Generalized Anxiety Disorder, and Control Vietnam Veterans. *Assessment*, *1*(2), 133-142. <https://doi.org/10.1177/1073191194001002003>
- Zhong, R., Chen, Q., Li, N., Zhang, X., & Lin, W. (2022). Psychiatric symptoms predict drug-resistant epilepsy in newly treated patients. *Seizure*, *103*, 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.10.019>
- Zhong, R., Lin, W., Chen, Q., Zhang, X., & Li, G. (2021). Predictors of Comorbid Anxiety Symptoms After a New Diagnosis of Epilepsy : A Prospective 12-Month Follow-Up Observation. *Frontiers in Neurology*, *12*, 743251. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743251>
- Zhu, X., Zhu, Z., Wang, L., Zhao, T., & Han, X. (2022). Prevalence and risk factors for depression and anxiety in adult patients with epilepsy : Caregivers' anxiety and place of residence do matter. *Epilepsy & Behavior*, *129*, 108628. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108628>
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1995). *Test for attention performance (TAP)*.

Les troubles cognitifs dans les épilepsies : de leur apparition à leur prise en charge

Résumé

Les troubles cognitifs sont fréquents dans les épilepsies et peuvent affecter la qualité de vie de patients. Différents facteurs peuvent moduler la sévérité avec laquelle la cognition peut être affectée dans l'épilepsie (e.g. les comorbidités psychiatriques, les caractéristiques inhérentes à l'épilepsie telles que l'âge d'apparition des crises, la localisation de la zone épileptogène, la réserve cognitive, la remédiation cognitive). Par ce travail de thèse nous avons cherché à analyser la prévalence des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées (END) au moment du diagnostic. En réalisant un suivi longitudinal des patients sur près de 3 années, nous avons également étudié le profil cognitif de ces patients adultes et étudié les facteurs prédictifs de l'apparition ou de la présence de troubles cognitifs dans les épilepsies. L'ensemble de ces éléments nous a permis d'élaborer un programme de remédiation cognitive de la mémoire pour les patients avec une épilepsie du lobe temporal.

Une prévalence importante des troubles cognitifs dans les END est observée, et cela avant la prise d'un traitement antiépileptique. Ces troubles sont stables dans le temps à 3 ans d'évolution de cette maladie chronique. Parmi les facteurs d'influence de la cognition, la réserve cognitive joue un rôle prépondérant dans notre cohorte de sujets âgés de plus de 50 ans, en ayant un impact positif plus important sur la cognition. Le nombre de crises antérieures au diagnostic est le facteur le plus prédictif des troubles cognitifs chez les patients avec une END. Lorsque les troubles cognitifs sont identifiés, il convient d'informer le patient de leur présence et de proposer une prise en charge si ces troubles occasionnent des gênes dans les sphères sociales, scolaires et/ou professionnelles. La prise en compte des troubles cognitifs dès le début de la maladie pourrait directement aider des interventions (cognitives, psychiatriques, psychologiques, d'éducation thérapeutique) afin de préserver la sphère cognitive, et potentiellement limiter le déclin cognitif au cours de l'évolution de la maladie.

Mots-clés : Cognition, épilepsie, neuropsychologie, remédiation cognitive

Abstract

Cognitive disorders are common in epilepsy and may impair patients' quality of life. Various factors can affect the degree to which cognition is impaired in epilepsy (e.g. psychiatric comorbidities, inherent features of epilepsy such as age of onset, location of epileptogenic zone, cognitive reserve, cognitive remediation). The primary objective of this thesis was to examine the prevalence of cognitive disorders in newly diagnosed epilepsy (NDE) at the time of diagnosis. Furthermore, we conducted a longitudinal study spanning nearly three years to assess the cognitive profile of adult patients with NDE and investigate predictive factors associated with the onset or presence of cognitive disorders in epilepsy. The findings from this research have provided the basis for the development of a cognitive memory remediation program specifically designed for individuals with temporal lobe epilepsy.

Our investigation revealed a significant prevalence of cognitive disorders in patients with NDE, even prior to the initiation of antiepileptic treatment. Moreover, these cognitive impairments demonstrated stability over the course of up to three years following the onset of this chronic condition. Within our cohort, cognitive reserve emerged as a predominant factor influencing cognition, particularly among individuals aged over 50, exerting a substantial positive impact on cognitive performance. Additionally, the number of seizures experienced prior to diagnosis emerged as the most predictive factor of cognitive impairment in patients with NDE. Once cognitive disorders have been identified, it is crucial to inform the patient about their presence and offer appropriate treatment if these impairments result in difficulties within the social, educational, and/or professional domains. By incorporating a comprehensive approach to addressing cognitive disorders from the outset of the disease, we can directly enhance the effectiveness of interventions such as cognitive, psychiatric, psychological, and therapeutic education, aimed at preserving cognitive functioning and potentially mitigating the progression of cognitive decline throughout the course of the disease.

Keywords: Cognition, epilepsy, neuropsychology, cognitive remediation