



HAL
open science

Épilepsie et troubles bipolaires de l'humeur : revue de la littérature

Aude Ponlevé

► **To cite this version:**

Aude Ponlevé. Épilepsie et troubles bipolaires de l'humeur : revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02446975

HAL Id: dumas-02446975

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02446975>

Submitted on 21 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

Thèse n° 3105

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D' ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 septembre 2019

Par **Aude PONLEVE**

Née le 19 septembre 1989 à Rueil Malmaison (92)

Epilepsie et troubles bipolaires de l'humeur : Revue de la littérature

Directeur de thèse

Madame le Professeur Marie TOURNIER

Membres du jury

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, Président

Monsieur le Professeur Cédric GALERA , Juge

Madame le Professeur Mélina FATSEAS, Juge

Rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Sébastien GARD

Remerciements personnels à/aux :

AU RAPPORTEUR :

Monsieur le Docteur Sébastien GARD

Praticien Hospitalier,

Psychiatre,

Responsable du Centre Expert Bipolaire,

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail. Je suis très honorée que vous jugiez cette thèse. J'ai eu la chance de vous croiser lors de mon passage sur le Pôle 347. Veuillez recevoir ici l'expression de mon profond respect.

AU DIRECTEUR DE THESE :

Madame le Professeur Marie TOURNIER

Professeur des Universités,

Psychiatre,

Praticien Hospitalier,

Docteur en Médecine et Epidémiologie

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte (UNIVA),

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

C'est pour moi un réel honneur de vous avoir comme directrice de thèse et d'avoir eu la chance de profiter de votre enseignement théorique et pratique lors de mon passage dans votre unité. Vous êtes pour moi un véritable modèle depuis le début de mon internat. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de tout mon respect.

AUX MEMBRES DU JURY :

Madame le Professeur Méлина FATSEAS

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Chef de pôle d'Addictologie du CHU de Bordeaux

Responsable de l'Unité ambulatoire d'addictologie et des troubles du comportement alimentaires

Groupe Hospitalier Sud, CHU de Bordeaux

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je ne suis jamais passée dans votre unité mais j'ai quand même eu la chance de pouvoir bénéficier d'une formation en addictologie lors de mon passage au Centre Hospitalier de la côte Basque dans l'Unité de Recours en Addictologie. C'était pour moi un premier semestre vraiment très enrichissant, qui m'a servi tout au long de mon internat et me servira tout au long de ma carrière. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Cédric GALERA

Professeur des Universités,

Psychiatre,

Docteur en Médecine et en Epidémiologie,

Praticien Hospitalier ,

Pôle Universitaire de Pédopsychiatrie de l'Enfant et l'Adolescent (PUPEA)

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse, j'en suis très honorée. J'ai eu la chance de vous croiser à plusieurs reprises au cours de mes passages sur le pôle de pédopsychiatrie et de bénéficier de votre enseignement. Veuillez recevoir ici l'expression de mon profond respect.

AU PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD

Professeur des Universités,
Psychiatre,
Praticien Hospitalier,
Docteur en Neurosciences
Chef de Pôle Universitaire de Pédopsychiatrie
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. J'ai eu la chance de passer à plusieurs reprises sur votre pôle ça a été pour moi un réel plaisir de découvrir la pédopsychiatrie. Je suis également très honorée et heureuse que vous m'offriez l'opportunité de continuer à élargir mes connaissances dans ce domaine, à travers ce poste d'assistant en pédopsychiatrie. Merci de votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Tables des matières

I.	Introduction	10
II.	Partie I : Généralités sur les troubles bipolaires de l’humeur, les troubles épileptiques et leur comorbidité	11
A.	EPILEPSIE	11
1.	Définition, étiologies et types	11
2.	Comorbidités psychiatriques de l’épilepsie.....	11
2.1.	Comorbidités thymiques	11
2.2	Autres comorbidités psychiatriques.....	14
B.	LES TROUBLES BIPOLAIRES.....	14
1.	Définition, types	14
2.	Prévalence de l’épilepsie chez les patients présentant un trouble bipolaire	15
C.	EPILEPSIE ET TROUBLES THYMIQUES : UNE RELATION BIDIRECTIONNELLE	15
1.	Liens anatomiques du trouble bipolaire et de l’épilepsie	16
1.1	Atrophie hippocampique.....	16
1.2	Région Amygdalienne.....	16
2.	Facteurs génétiques communs.....	17
3.	Mécanismes pathogènes communs.....	17
3.1	L’hyperactivité de l’axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	17
3.2	Les perturbations des neurotransmetteurs	18
3.3	Mécanismes neuro inflammatoires.....	19
D.	IMPACT DE LA COMORBIDITE DU TROUBLE BIPOLAIRE ET DE L’EPILEPSIE.....	19
1.	Stigmatisation.....	19
2.	Coût financier	20
3.	Qualité de vie.....	20
III.	Partie II : Caractéristiques cliniques croisées des troubles épileptiques et bipolaires de l’humeur	22

A.	SYMPTOMATOLOGIE PSYCHIATRIQUE AU COURS DES TROUBLES EPILEPTIQUES.....	22
1.	Spécificité sémiologique de la symptomatologie psychiatrique chez les patients présentant une épilepsie et outils diagnostiques dans l'épilepsie	22
1.1	Symptômes psychiatriques inter ictaux	22
1.1.1	<i>Le concept du trouble dysphorique inter ictal (IDD)</i>	22
1.1.2	<i>La psychose inter ictale (IIP)</i>	25
1.1.3	<i>Personnalité inter ictale</i>	25
1.2	Les troubles psychiatriques péri-ictaux.....	26
1.2.1	<i>Symptômes thymiques pré et post ictaux</i>	27
1.2.2	<i>Anxiété post ictale</i>	28
1.2.3	<i>Episode psychotique post ictal</i>	28
1.3	Les symptômes psychiatriques ictaux	29
1.4	Outils diagnostiques	30
2.	Risque suicidaire, suicide et épilepsie	30
3.	Trouble de l'humeur et chirurgie de l'épilepsie	32
B.	CRISES NON EPILEPTIQUES PSYCHOGENES	36
IV.	Partie III : Thérapeutiques utilisées dans les troubles épileptiques et les troubles bipolaires de l'humeur	38
A.	ANTIÉPILEPTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE BIPOLAIRE	38
1.	Actuels	38
2.	Nouvelle perspective : Lacosamide	40
3.	Anti épileptiques avec effets dépressogènes.....	41
4.	Antiépileptiques et risque suicidaire.....	42
B.	IMPACT DES TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE SUR LA MALADIE EPILEPTIQUE	43
1.	Antidépresseurs.....	43
1.1	Effets pro/anticonvulsifs	43
1.2	Interactions.....	45
2.	Antipsychotiques	47

3.	Méthylphénidate.....	47
4.	Lithium.....	47
5.	Benzodiazépines.....	48
C.	TRAITEMENT DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'EPILEPSIE	48
D.	NEUROSTIMULATION	49
1.	Sismothérapie ou électroconvulsivothérapie (ECT)	50
1.1	Définition, histoire, mécanismes.....	50
1.2	Indications	51
1.3	Contre-indications	52
2.	Stimulation du nerf vagal (VNS)	53
3.	Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)	54
4.	Le phénomène de « normalisation forcée »	56
V.	Conclusion	58
VI.	Bibliographie.....	59

I. Introduction

L'association entre les troubles psychiatriques et l'épilepsie fait l'objet d'un débat ancien. En effet, Hippocrate rapportait que : « *Les mélancoliques deviennent épileptiques et les épileptiques mélancoliques. Ce qui détermine la préférence dépend de la direction que prend la maladie. Si elle porte sur le corps ça sera l'épilepsie. Si elle porte sur l'intelligence ça sera la mélancolie* ». Ces 10 dernières années, l'étude des comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie a connu un véritable essor comme en témoigne le nombre croissant d'articles sur le sujet parus dans les grandes revues scientifiques. Ces comorbidités pourraient avoir un impact considérable aussi bien aux niveaux de la souffrance morale, de la qualité de vie, de la stigmatisation accrue chez ces patients et du coût pour la société, que du contrôle de la pathologie épileptique, de l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques.

Cette thèse permet de faire l'état actuel des connaissances sur l'association et les inter-relations entre les troubles épileptiques et les troubles bipolaires de l'humeur à travers une revue non systématique de la littérature, afin d'améliorer la prise en charge, par les professionnels de santé concernés, des patients présentant cette comorbidité neuropsychiatrique.

La première partie de ce travail revient sur les comorbidités psychiatriques les plus fréquentes dans l'épilepsie en ciblant plus particulièrement les troubles bipolaires de l'humeur et expose les différents liens entre les deux types de pathologies, tout en précisant certaines généralités. La deuxième partie est centrée sur les différents tableaux cliniques présents dans cette population particulière et les outils diagnostiques permettant de les identifier. Elle met en évidence certains facteurs de risque de développer un trouble psychiatrique de novo après une chirurgie de l'épilepsie. Elle s'intéresse également au risque suicidaire augmenté chez les patients atteints d'un trouble épileptique, rappelant la nécessité de l'évaluer et le surveiller chez ces patients. Enfin, sont abordées les crises non épileptiques psychogènes, qui font aussi l'objet de comorbidités psychiatriques fréquentes ainsi que d'un haut risque suicidaire. La troisième partie de ce travail de thèse d'exercice se concentre sur les thérapeutiques actuelles et nouvelles utilisées dans les deux pathologies, leurs principaux effets indésirables, notamment dépressogènes ou pro convulsivants, afin de mettre fin à certaines fausses croyances chez les professionnels de santé et de traiter au mieux cette population de malades.

II. Partie I : Généralités sur les troubles bipolaires de l'humeur, les troubles épileptiques et leur comorbidité

A. EPILEPSIE

1. *Définition, étiologies et types*

L'épilepsie est une pathologie neurologique chronique caractérisée par la survenue de crises épileptiques récurrentes ; elle affecte près de 1% de la population mondiale. En France, 600 000 personnes souffrent d'épilepsie. Près de la moitié d'entre elles sont âgées de moins de 20 ans (1). Sur le plan étiologique, on distingue les épilepsies idiopathiques, qui touchent des sujets indemnes de toute lésion cérébrale, des épilepsies symptomatiques dues à des lésions cérébrales évolutives ou séquellaires. D'un point de vue physiopathologique, toutes les crises d'épilepsie sont la traduction d'un même phénomène : la décharge paroxystique, hyper synchrone et auto-entretenu d'une population plus ou moins étendue de neurones corticaux hyperexcitables (2)

Parmi les différents types de crise, on distingue :

- Les crises partielles : Commencent à un point localisé du cortex et se manifestant initialement par des signes cliniques focaux, elles peuvent se dérouler sans altération de la conscience (crise partielle simple) ou avec une altération de la conscience (crise partielle complexe).
- Les crises généralisées : Le cortex est d'emblée le siège d'anomalies paroxystiques bilatérales symétriques et synchrones, il existe presque toujours une altération de la conscience sauf dans le cas des crises myocloniques.

2. *Comorbidités psychiatriques de l'épilepsie*

2.1. Comorbidités thymiques

L'épilepsie est associée à un risque accru de comorbidités dont les troubles psychiatriques et, en particulier, les troubles de l'humeur. La prévalence des troubles de l'humeur dans l'épilepsie varie selon les études de 20 à 50% (3). Ils sont classés dans deux catégories, les dépressions unipolaires et les troubles bipolaires eux-mêmes classés en types I et II (3). Une large étude menée en population générale révélait que la dépression était comorbide de l'épilepsie chez 18% des patients présentant une épilepsie (4). Une méta-analyse trouvait une prévalence vie entière de dépression chez ces patients de 13% (4). Une autre étude montrait que l'incidence de symptômes dépressifs était plus importante chez ceux ayant des crises récurrentes que chez les patients en rémission (4). Beaucoup d'études se sont intéressées aux dépressions unipolaires mais peu d'études aux troubles bipolaires (3).

Il semble que les troubles bipolaires soient moins fréquemment associés à l'épilepsie que les troubles dépressifs et très rares dans cette population (3). Le trouble bipolaire de type I, en particulier, est rarement identifié chez les patients souffrant d'épilepsie. Les épisodes maniaques ont cependant été décrits dans la psychose post ictale ou après une chirurgie de l'épilepsie (3).

Au contraire, dans une étude longitudinale, Chang et al avaient montré un risque de développer un trouble bipolaire plus important que celui de développer une dépression (23,5% vs 7,2%) chez les patients souffrant d'épilepsie (5). Ceci était probablement dû à une erreur dans le diagnostic de trouble bipolaire, les patients présentant le fameux et controversé trouble dysphorique inter ictal qui sera développé dans un autre chapitre lui étant dédié. Ils atteignaient donc le seuil de détection de l'échelle MDQ (*Mood Disorder Questionnaire*) mais n'entraient pas véritablement dans les critères du DSM de trouble bipolaire (6). Une autre étude rapportait que les troubles bipolaires étaient deux fois plus fréquents chez les patients présentant une épilepsie que les patients sans épilepsie (7). Dans une étude portant sur 85 358 patients de 127 800 sujets sélectionnés sur des variables démographiques afin de représenter la population américaine, qui avaient répondu à l'enquête soit 67% de répondants, 12% avaient des symptômes de bipolarité. Ces symptômes bipolaires étaient six fois plus fréquents chez les patients présentant une épilepsie que dans la population générale, deux fois plus fréquents chez ces patients par rapport aux patients ayant une autre pathologie chronique. En effet 7% des patients souffrant de migraine rapportaient des symptômes bipolaires, 6% chez les patients asthmatiques et 3% chez les patients souffrant de diabète (6).

Dans l'évaluation des troubles bipolaires chez les patients atteints d'épilepsie, il est essentiel de prendre en compte le nombre de changements de comportement qui se produisent autour de la crise ou les manifestations des phases pré ou post ictale, ainsi que la survenue de symptômes maniaques en tant qu'effet indésirable des antiépileptiques. Ainsi, Mula et al identifiaient que 12% de ces patients avaient reçu un diagnostic de trouble bipolaire selon le DSM et 15% des symptômes de bipolarité selon le MDQ. En prenant en compte les potentiels facteurs de confusions, un véritable trouble bipolaire et des symptômes bipolaires étaient retrouvés chez respectivement 1,4 et 2% des patients présentant une épilepsie (8).

L'épilepsie temporale est la plus fréquente des épilepsies focalisées chez l'adulte. Elle est habituellement associée à une sclérose hippocampique et une sclérose du lobe temporal. Elle est caractérisée par un syndrome spécifique : l'épilepsie mnésique du lobe temporal (MTLE). Ce sont des crises qui débutent dans l'enfance et sont réfractaires au traitement anti épileptique mais avec un bon pronostic lors d'une intervention chirurgicale. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de ne retenir le diagnostic d'épilepsie partielle pharmaco résistante qu'après l'utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins deux médicaments antiépileptiques majeurs de profil

pharmacologique différent, et d'au moins une association de deux médicaments antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité. Chez 30 à 40% des adultes présentant une épilepsie focalisée, les crises sont réfractaires aux traitements et entraînent des troubles cognitifs, psychosociaux, ainsi qu'une morbidité et une mortalité plus importantes (9). Les patients présentant une épilepsie focale réfractaire seraient plus à risque de troubles psychiatriques. La prévalence des troubles psychiatriques est comprise entre 44 et 88% chez les patients présentant une épilepsie focale réfractaire (9). Une étude menée chez 40 patients atteints d'une épilepsie mnésique du lobe temporal réfractaire au traitement, sélectionnés sur une période allant de 2008 à 2012, montrait que 31 patients, soit 77,5%, présentaient des troubles dépressifs (9). Parmi ces troubles dépressifs, 14 correspondaient à une dysthymie, 11 à une dépression unipolaire, six à une dépression bipolaire. Sur les neuf patients ne présentant pas les critères nécessaires à un épisode dépressif, sept présentaient des symptômes dépressifs ou anxieux et deux des symptômes de dépression mixte. Seulement huit patients sur 31 ont reçu un traitement par antidépresseur soit 25,8%. Les troubles dépressifs sont donc fréquents dans cette population mais sous diagnostiqués et donc sous traités.

L'épilepsie du lobe temporal joue également un rôle important dans la genèse de la manie ictale et post ictale (3). De plus, les épisodes maniaques peuvent se développer à la suite d'une lésion du lobe temporal ou frontal (diagnostic différentiel du trouble bipolaire). L'activité des crises associées aux zones épileptogènes temporales et frontales entraîne une manie secondaire, causée par une perturbation du système limbique (3). En raison du rôle du système limbique sur la régulation des émotions, de l'humeur et du comportement, les patients avec une épilepsie du lobe temporal sont à haut risque de développer un trouble psychiatrique, en particulier un trouble thymique et représentent donc un défi diagnostique, entre neurologie et psychiatrie. La symptomatologie psychiatrique n'est alors pas considérée comme une comorbidité mais comme l'expression du trouble neurologique. Une étude d'Oliveira et al sur le profil neuropsychiatrique des patients présentant une épilepsie du lobe temporal révèle un haut risque de trouble de l'humeur avec une fréquence de 49% dont 10% de trouble bipolaire (10).

Les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques avant de développer une pathologie épileptique, présentaient un risque accru de développer une épilepsie résistante au traitement. La première étude à suggérer ce phénomène incluait 780 patients consécutifs présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (11). Les antécédents psychiatriques précédant l'apparition de la crise convulsive, en particulier les antécédents de dépression, étaient associés à un risque plus de deux fois plus élevé de développer une épilepsie résistante au traitement. Une étude plus récente menée au Canada a confirmé ces résultats (11). Dans une étude prospective conduite chez 138 patients atteints d'épilepsie, ceux qui avaient fait l'expérience de symptômes de dépression et anxieux avant

le début du traitement par antiépileptiques présentait un risque plus important de crises après 12 mois de traitement et donc d'épilepsie résistante (11). Une étude observationnelle menée au Brésil allait également dans ce sens, l'épilepsie focale résistante au traitement était associée à des antécédents de troubles de l'humeur et de troubles anxieux (11). Des troubles de la personnalité identifiés lors de l'évaluation psychiatrique préopératoire étaient également un facteur de risque d'aggravation des crises post opératoire (11).

2.2 Autres comorbidités psychiatriques

Les différentes études retrouvent des prévalences augmentées chez les patients atteints d'une épilepsie pour l'ensemble des troubles psychiatriques. Les troubles de l'humeur figurant en 1^{ère} place, ils sont suivis par les troubles anxieux rapportés chez 19 à 45% de ces patients dans les études contre 2,5 à 6% dans la population générale (12). Une étude canadienne retrouvait une prévalence de 22,8% pour les troubles anxieux chez les patients présentant une épilepsie (13). Les troubles psychotiques étaient rapportés chez 2 à 8% des patients présentant une épilepsie contre 0,5 à 0,7% en population générale (12). Une méta analyse récente retrouvait même une prévalence vie entière pour la psychose chez 9% des patients présentant une épilepsie (4). Le trouble déficit attentionnel avec hyperactivité était retrouvé chez 25 à 30% des patients atteints d'épilepsie contre 2 à 10% en population générale (12).

B. LES TROUBLES BIPOLAIRES

1. Définition, types

Il s'agit de troubles de l'humeur récurrents touchant autant les hommes que les femmes et débutant essentiellement chez l'adulte jeune. Le trouble bipolaire de type I est défini par la présence d'au moins un épisode maniaque indépendamment de celle d'un épisode dépressif caractérisé. Le trouble bipolaire de type II est défini par la présence d'au moins un épisode hypomaniaque et d'au moins un épisode dépressif caractérisé au cours de la vie. Les formes sub syndromiques, également appelées trouble bipolaire NOS (*not otherwise specified*) correspondent aux patients présentant (ou ayant présenté) des symptômes maniaques et dépressifs sans pour autant appartenir aux troubles bipolaires de type I ou II définis dans le DSM V (14). La prévalence vie entière du trouble bipolaire en population générale adulte est relativement plus faible que celle du trouble unipolaire. Pour le trouble bipolaire de type I, la prévalence se situe autour de 0,6/100 ; pour le type II, elle est de l'ordre de 0,4/100 chez l'adulte (14). Les troubles bipolaires de type NOS ont une prévalence de 1,4/100. Cependant, il existe une importante variation du taux de prévalence des troubles du spectre bipolaire. Les troubles

bipolaires tous types confondus présentent une prévalence en vie entière non négligeable allant de 1 à 5/100 selon les études (14).

2. *Prévalence de l'épilepsie chez les patients présentant un trouble bipolaire*

A ce jour, il existe un manque réel d'études explorant l'épilepsie dans les populations de patients présentant un trouble bipolaire. Une étude cas-témoins sub saharienne retrouvait un taux d'épilepsie parmi ces patients de 15,2% comparativement à 2% dans une population de référence (15). Cependant cette étude possédait de nombreuses limites avec un faible nombre de patients inclus, les facteurs environnementaux n'étaient pas pris en compte dans l'analyse et les sujets ne bénéficiaient pas d'électro-encéphalogramme (EEG) pour confirmer le diagnostic d'épilepsie (15). Une autre étude cas témoins menée en Finlande, sur une population de 1 861 cas présentant un trouble bipolaire ainsi que de leurs parents et 3 643 témoins sains avec l'étude de leurs parents également, retrouvait une association entre le trouble bipolaire et l'épilepsie avec un odd ratio de 2,53 (16). Par contre si l'épilepsie était retrouvée chez 3,33% des cas contre 1,29% des témoins, les antécédents familiaux d'épilepsie eux étaient retrouvés à peu près de manière similaire dans les deux groupes (2,69% vs 2,53%). Les antécédents familiaux d'épilepsie n'étaient donc pas associés aux troubles bipolaires (16). La cooccurrence élevée des troubles bipolaires chez les patients présentant un trouble épileptique est donc également influencée par des facteurs non génétiques. C'est ce que nous verrons au chapitre suivant.

C. EPILEPSIE ET TROUBLES THYMIQUES : UNE RELATION BIDIRECTIONNELLE

Une relation bidirectionnelle entre l'épilepsie et les troubles de l'humeur et entre l'épilepsie et le suicide a été montrée à travers de nombreuses études (12). Bien que de tels liens avec les troubles de l'humeur semblent présents dans plusieurs pathologies chroniques comme, par exemple, la maladie de Parkinson, l'accident vasculaire cérébral, la démence, le diabète et les maladies cardiovasculaires, le cas de l'épilepsie est vraiment intéressant en raison des mécanismes neurobiologiques communs et de facteurs démographiques et cliniques partagés, incluant les effets de certains traitements anti épileptiques et des antidépresseurs (12). Les mêmes molécules peuvent avoir une influence sur le cours de l'épilepsie ou d'un trouble de l'humeur.

1. *Liens anatomiques du trouble bipolaire et de l'épilepsie*

1.1 *Atrophie hippocampique*

L'atrophie hippocampique est caractéristique de l'épilepsie temporale ; elle est unilatérale le plus souvent mais parfois bilatérale (12). Il a été régulièrement montré l'existence d'une atrophie hippocampique chez les patients souffrant de dépression, y compris au moment du premier épisode ce qui permet d'écarter l'influence des traitements (12). Il faut souligner que les données ne peuvent être interprétées de façon simple car les régions hippocampiques atrophiées ne semblent pas être les mêmes dans les deux troubles (12). Il est donc possible que les processus sous-tendant l'atrophie soient différents dans la dépression et dans l'épilepsie, avec une atrophie hippocampique plus marquée chez les patients qui présentent une épilepsie et une comorbidité dépressive (12). L'hypothèse principale de cette atrophie chez les patients dépressifs était celle de la neurotoxicité, selon laquelle l'exposition à un stress et/ou un traumatisme important au cours de la vie peut avoir des effets neurotoxiques sur les cellules hippocampiques et mener à une atrophie de cette structure. Une autre hypothèse s'est rajoutée par la suite, celle de la vulnérabilité selon laquelle un petit volume hippocampique chez un sujet jeune ou âgé peut le prédisposer à développer un trouble dépressif lorsqu'il est exposé à un traumatisme important (17). Il existerait une importante variabilité interindividuelle dans les volumes hippocampiques de populations jeunes (17). De même il a été montré chez le rat qu'un stress de la vie précoce peut favoriser le processus d'épileptogénèse et qu'un stress intense peut favoriser l'émergence d'une épilepsie et de ses comorbidités chez des individus prédisposés ou vulnérables (12).

1.2 *Région Amygdalienne*

L'amygdale est impliquée dans le traitement des émotions. Ces données sont aussi complexes à interpréter. Il a été montré une corrélation positive entre le volume amygdalien et l'intensité des symptômes dépressifs chez les patients présentant une épilepsie du lobe temporal (12). Une autre étude avait trouvé, de façon concordante, un volume amygdalien plus important chez les patients qui souffraient d'épilepsie et de dysthymie que chez les patients qui présentaient une épilepsie sans dysthymie (12). Il faut cependant noter qu'aucune information n'était fournie sur la prise d'un traitement antidépresseur dans cette étude. Une méta-analyse retrouve une atrophie amygdalienne chez les patients qui ont une dépression non traitée, mais une augmentation de ce volume lorsque la dépression est traitée (12). Il est donc difficile d'interpréter les résultats observés chez les patients souffrant d'épilepsie pour lesquels nous ne connaissons pas l'histoire médicamenteuse.

2. *Facteurs génétiques communs*

Les facteurs génétiques comme les facteurs environnementaux contribuent à l'étiologie des troubles bipolaires et de l'épilepsie (16). Des déterminants génétiques communs pourraient concerner des perturbations de la neuroplasticité cérébrale, comme par exemple le gène codant pour le facteur neurotrophique BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) (12) or le facteur BDNF sécrété par l'hippocampe joue un rôle dans la plasticité synaptique et dans la sécrétion de neurotransmetteurs (GABA, dopamine, sérotonine) (18). Cependant, bien qu'un nombre croissant de gènes ait été identifié dans les syndromes épileptiques il est à noter qu'aucun de ces gènes n'intéresse les systèmes monoaminergiques cérébraux. La plupart des épilepsies même celles qualifiées de génétiques (tendant à remplacer idiopathique de l'ancienne classification) apparaissent multigéniques (12).

Par ailleurs, aucun gène de la dépression n'a été à ce jour formellement identifié. La dépression est considérée comme hétérogène sur le plan génétique et multigénique et il existe potentiellement des centaines de gènes candidats basés sur les hypothèses physiopathologiques de la maladie (12).

3. *Mécanismes pathogènes communs*

L'existence de mécanismes pathogènes communs opérant dans l'épilepsie et les troubles psychiatriques a été proposée comme une explication probable de leur fréquente comorbidité, de leur relation bidirectionnelle et du risque accru de résistance au traitement de l'épilepsie.

3.1 *L'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien*

Le premier biomarqueur identifié dans les troubles dépressifs caractérisés est le cortisol sanguin à des taux élevés traduisant une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (11). Une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut être retrouvée chez 50% des patients atteints de troubles dépressifs caractérisés primaires (11). De même, des taux élevés de cortisol ont été associés au processus d'épileptogénèse dans plusieurs modèles animaux d'épilepsie. Par exemple dans des études menées chez le rat, il a été constaté qu'un taux élevé de cortisol sanguin facilitait le processus d'allumage de l'épilepsie et cet effet a été inversé avec les antagonistes du cortisol sanguin (11). Les examens neuropathologiques des hippocampes ont révélé une diminution du nombre total de cellules pyramidales Corpus Ammonum-3 (CA-3) chez des modèles animaux d'épilepsie du lobe temporal et de dépression, car un cortisol sanguin élevé inhibe la neurogénèse dans le gyrus denté de ces cellules. Chez les patients atteints de troubles dépressifs caractérisés primaires, des taux élevés de cortisol sérique ont également été associés à une diminution de la densité des cellules gliales dans les lobes frontaux au niveau du cortex cingulaire, orbito-frontal et dorso-latéral pré-frontal (11). La

recapture du glutamate synaptique étant l'une des fonction des cellules gliales, une diminution du nombre de ces cellules peut entraîner un excès de glutamate, l'un des neurotransmetteurs possédant des propriétés excitatrices jouant un rôle central dans la génération des crises épileptiques et dans le processus de l'épileptogénèse (11). On comprendrait mieux avec ces hypothèses le lien bidirectionnel qui unirait ces deux pathologies.

3.2 Les perturbations des neurotransmetteurs

Des études menées chez les patients atteints de troubles dépressifs caractérisés primaires ont révélé des concentrations élevées de glutamate dans le plasma et le liquide céphalorachidien corrélées à la gravité du trouble dépressif (11). De plus, des concentrations élevées de glutamate ont été identifiées dans le cortex du lobe frontal lors d'une étude post mortem chez des patients atteints de dépression (11) tandis qu'une augmentation du signal de glutamate dans les cortex des lobes occipitaux et frontaux était révélée par l'IRM fonctionnelle. Comme indiqué ci-dessus, une sécrétion élevée de cortisol et la diminution résultante en cellules gliales peuvent expliquer les concentrations élevées de glutamate dans le cerveau de ces patients. Parmi les autres mécanismes suggérés citons le dysfonctionnement des protéines de transport du glutamate.

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est l'un des principaux neurotransmetteurs comportant des propriétés inhibitrices de l'activité épileptiforme. Il a été la cible de la pharmacothérapie de l'épilepsie depuis le développement des antiépileptiques. Chez les patients présentant une dépression caractérisée, une faible activité GABAergique a été identifiée au niveau du système nerveux central, avec de faibles concentrations dans le fluide céphalo-rachidien et dans le cortex (identifié avec la spectroscopie de résonance magnétique) ainsi qu'une diminution de l'activité GABAergique corticale dans les lobes frontaux gauches identifiés avec la stimulation magnétique transcrânienne (11). Il convient de noter qu'une normalisation des concentrations corticales GABAergiques a été observée après le traitement avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (11) et l'électroconvulsivothérapie (11).

Les neurotransmetteurs monoaminergiques, c'est-à-dire la sérotonine (5-HT), la noradrénaline et la dopamine, jouent un rôle pathogène majeur dans les troubles de l'humeur et les troubles anxieux et sont donc une cible thérapeutique majeure. Des modèles animaux de l'épilepsie ont suggéré un rôle pathogène potentiel de la sérotonine et de la noradrénaline dans l'épilepsie qui serait associée à une diminution de l'activité sérotoninergique et noradrénergique (11). De plus, une diminution de la sécrétion de sérotonine « dans la voie sérotoninergique raphé-hippocampal », des concentrations plus faibles et une diminution de la libération au niveau de l'hippocampe après la stimulation du raphé ont été montrées dans des modèles animaux (11).

3.3 Mécanismes neuro inflammatoires

Les cytokines pro inflammatoires (interleukin-1bêta (IL-1bêta), IL-2, IL-6, interféron-gamma et facteur alpha de nécrose tumorale) sont des mécanismes pathogènes fréquents opérant dans les troubles de l'humeur et l'épilepsie (11). Dans des études expérimentales effectuées chez les rongeurs, l'administration d'IL-1bêta a entraîné une élévation des niveaux de cortisol plasmatique et le développement de phénomènes cliniques équivalents aux symptômes de la dépression (11). Il est à noter que l'IL-1bêta semble inhiber la libération des neurotransmetteurs au niveau des neurones sérotoninergiques du raphé in vitro et donc, interférer avec la transmission sérotoninergique qui est donc diminuée et donc entraîne des symptômes dépressifs (11). IL-1bêta a montré des propriétés pro convulsivantes chez les rats, qui ont été bloquées par son antagoniste naturel (IL-1RA) (11). Les mécanismes responsables des propriétés pro convulsivantes de l'IL-1bêta sont une réduction de l'utilisation du glutamate (neurotransmetteur excitateur) par les cellules gliales et donc ce dernier se retrouve en excès, ou une potentialisation de la libération de glutamate à partir de ces cellules médiées par TNF-alpha (11). IL-1bêta et son récepteur (IL-1RI) sont donc surexprimés dans l'hippocampe des patients atteints de sclérose temporale méssiale dans l'épilepsie du lobe temporal (11).

Les données résumées ici sont, cependant, une représentation du sommet de l'iceberg, et la recherche dans ces domaines ne fait que commencer. Une multitude d'autres facteurs doivent jouer un rôle dans le risque accru d'épilepsie chez les personnes souffrant de troubles de l'humeur, car bien qu'il y ait une comorbidité fréquente, la plupart d'entre eux ne développeront pas d'épilepsie.

D. IMPACT DE LA COMORBIDITE DU TROUBLE BIPOLAIRE ET DE L'ÉPILEPSIE

1. Stigmatisation

L'épilepsie tout comme les troubles de l'humeur ont pendant longtemps été stigmatisés et le restent encore actuellement, associés le plus souvent à la peur et à l'exclusion. La prévalence élevée des troubles de l'humeur dans l'épilepsie exacerbe encore ce tableau de stigmatisation étant des troubles qui sont eux-mêmes stigmatisés (3), principalement à cause de la nature irrégulière et non prédictive des crises épileptiques et d'autant plus lorsqu'il y a des symptômes psychiatriques qui aggravent encore le contrôle des crises et sont socialement indésirables (19).

2. *Coût financier*

Le trouble bipolaire est rangé en 6^{ième} position parmi les causes d'invalidité établies par l'Organisation Mondiale de la Santé (3). Le coût global est important. Une étude évaluait aux Etats Unis les coûts directs à 30,7 milliards de dollars et les coûts indirects à 120,3 milliards de dollars par an en 2009 (14). Les coûts directs étaient les frais engagés pour les soins ambulatoires, les hospitalisations et les traitements ainsi que leur surveillance biologique. Le vrai « fardeau » était lié, tout comme pour l'épilepsie, à des coûts indirects en termes de perte de productivité et de charges. Ils incluent le degré de handicap et son éventuelle indemnisation, l'impact du trouble sur la productivité professionnelle, le coût lié à la protection sociale et les conséquences judiciaires éventuelles (3). Les patients souffrant de trouble bipolaire utilisaient des soins psychiatriques et non psychiatriques plus fréquemment que la population générale. De plus, sur le coût total attribué au traitement, un tiers était lié à la maladie bipolaire et les deux tiers à des comorbidités. Malgré les améliorations apportées au traitement du trouble bipolaire et aux interventions psychosociales, les coûts seraient encore plus élevés aujourd'hui (3).

L'épilepsie est également une pathologie coûteuse. En 1995, Beygley et al ont estimé le coût de l'épilepsie à 12,5 milliards de dollars aux Etats-Unis, la plupart des dépenses étant liées à des coûts indirects comme le handicap induit par cette pathologie (3). La présence d'une comorbidité psychiatrique chez ces patients augmentait l'utilisation des ressources en santé et donc des dépenses. Outre l'impact financier mesurable de ces pathologies sur la société, il est essentiel de prendre en compte les conséquences dévastatrices sur la qualité de vie pour l'individu et sa famille (3).

3. *Qualité de vie*

Le trouble bipolaire est associé à une surmortalité et une morbidité importante (14). Il est responsable d'un handicap sur le plan social, professionnel et affectif (14). Le retard diagnostique (de 8 ans en moyenne) grève le pronostic (14). L'association des deux pathologies aggrave le pronostic et le handicap (12).

Le contrôle des crises est essentiel dans l'amélioration de la qualité de vie chez les patients atteints d'épilepsie. Dans l'étude de Leidy et al, les patients avec une épilepsie contrôlée avaient des scores de qualité de vie (HRQOL) similaires à ceux de la population générale (20). Ceux présentant des crises non contrôlées montraient un score *Health-Related Quality Of Life* (HRQOL) altéré (20). Au-delà du contrôle des crises, il a été reconnu récemment l'importance du diagnostic et du traitement des troubles psychiatriques chez les patients atteints d'épilepsie, suite à la découverte que la dépression et non la fréquence des crises est le meilleur facteur prédictif de la qualité de vie dans les épilepsies réfractaires

au traitement (4). Les troubles psychiatriques associées à l'épilepsie contribuent donc à une altération importante de la qualité de vie (3). Même des épisodes dépressifs d'intensité légère augmentent le risque de suicide avec en cause un effet sur la qualité de vie et sur le contrôle des crises, augmentant ainsi les coûts de soins de santé, indépendamment de la sévérité ou de la durée d'une crise. Kanner et al ont décrit une altération significative de la qualité de vie chez les patients souffrant d'épilepsie et d'un épisode dépressif sub-syndromique équivalente à celle des patients présentant un épisode dépressif caractérisé (12). Qu'ils soient typiques ou atypiques les épisodes dépressifs inter ictaux doivent être pris en charge car ils ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients atteints d'épilepsie. Une connaissance de ces différents tableaux cliniques est donc indispensable pour le clinicien prenant en charge ces patients.

III. Partie II : Caractéristiques cliniques croisées des troubles épileptiques et bipolaires de l'humeur

A. SYMPTOMATOLOGIE PSYCHIATRIQUE AU COURS DES TROUBLES EPILEPTIQUES

1. *Spécificité sémiologique de la symptomatologie psychiatrique chez les patients présentant une épilepsie et outils diagnostiques dans l'épilepsie*

En dehors d'une fréquente comorbidité et d'une plus grande incidence des troubles psychiatriques chez les patients souffrant d'épilepsie par rapport à la population générale, ces patients peuvent présenter des symptômes sub-syndromiques qui ne remplissent pas les critères nécessaires pour faire le diagnostic d'un trouble psychiatrique précis. Différents tableaux cliniques ont été décrits dans la littérature et des outils diagnostiques ont été développés afin de faciliter la recherche de ces différents tableaux par les cliniciens (12).

Ces symptômes psychiatriques sont classés en fonction de leur relation temporelle avec les crises (péri-ictaux) ou l'absence de toute relation chronologique (inter-ictaux). Les symptômes psychiatriques péri-ictaux peuvent être à nouveau catégorisés en « pré-ictaux » (avant la crise), « ictaux » (pendant la crise) ou « post-ictaux » (suivant la crise) (4).

1.1 *Symptômes psychiatriques inter-ictaux*

1.1.1 *Le concept du trouble dysphorique inter-ictal (IDD)*

Le trouble dysphorique provient d'une description d'Emil Kraepelin (1856-1926), considéré comme le fondateur de la psychiatrie scientifique moderne, auteur d'une classification des pathologies mentales fondée sur des critères cliniques objectifs. Il propose au début des années 1920 la « dysphorie périodique » (21). Il a décrit des troubles de l'humeur inter-ictaux dans l'épilepsie qui se présentaient souvent de manière atypique avec une irritabilité prédominante et associée à d'autres symptômes affectifs comme une humeur euphorique, des attaques de panique, une anxiété, un manque d'énergie, une douleur, une insomnie. Ces patients ne remplissaient pas les critères diagnostiques actuels du DSM (22). Kraepelin avait également montré que les patients avec une période de dysphorie étaient plus à risque de suicide que ceux qui n'en présentaient pas (21).

D'autres critères et outils diagnostiques ont été développés par la suite. En 1995, ce concept est modernisé par Dietrich Blumer (1929-2017), psychiatre suisse, faisant figure de leader dans le domaine de l'épilepsie. Il décrit ainsi huit symptômes principaux regroupés dans trois catégories majeures (22). Le trouble dysphorique inter-ictal (IDD) est caractérisé selon ses travaux par la présence pendant plus de 12 mois d'au moins trois des huit symptômes suivant (22):

- Les symptômes dépressifs labiles : humeur dépressive, perte d'énergie, douleur et insomnie.
- Les symptômes de labilité affective : attaques de panique et anxiété.
- Les symptômes spécifiques : irritabilité paroxystique et humeur euphorique.

Ces épisodes se produisent sans facteur déclenchant et sans altération de la conscience, plusieurs jours à plusieurs mois après la crise et durent de plusieurs heures à deux jours. Pour Blumer, l'IDD va au-delà du trouble de l'humeur en tant que tel et peut englober un large éventail de symptômes tels que des symptômes psychotiques transitoires ou même des états psychotiques prolongés. En effet, Blumer considérait que les psychoses inter ictales représentaient une forme sévère de trouble dysphorique inter ictal. Cette description était fortement influencée par Kraepelin sur la relation entre trouble de l'humeur et schizophrénie. Les études récentes ne supportent que partiellement cette hypothèse (22).

L'IDD semble plus proche de la dépression bipolaire que de la dépression unipolaire (22). Cependant pour Blumer, l'IDD est spécifique de l'épilepsie et rarement rapporté dans la pratique psychiatrique, même dans les troubles bipolaires à cycles rapides ou la cyclothymie.

Plus tard, M. Mula, un épiléptologue, a développé l'*Interictal Dysphoric Disorder Inventory* (IDDI) un auto questionnaire à 38 items pour permettre un diagnostic standardisé du trouble dysphorique (21). Cependant, il existe de vives controverses quant à la validité et fiabilité de l'IDDI comme outil diagnostique (4). Si l'IDD peut être considéré comme un syndrome indépendant, l'entité spécifique au diagnostic de l'épilepsie est actuellement débattue. L'IDD pourrait ne pas être spécifique de l'épilepsie puisqu'il est également retrouvé chez les patients souffrant de migraines ainsi que chez ceux atteints de sclérose en plaques (12). De plus, les symptômes caractéristiques de l'IDD sont retrouvés dans différents types de dépression avec différentes étiologies. Ce qui est également actuellement débattu est le fait que le trouble dysphorique inter ictal soit un trouble psychiatrique à part entière. En effet, récemment de nombreuses études ont retrouvé une fréquence importante de l'IDD avec un autre trouble psychiatrique faisant partie du DSM. En effet de nombreuses études ont montré que l'IDD était fortement associé aux troubles psychiatriques listés dans le DSM IV. Amiri et Hansen en 2015 ont estimé la prévalence de l'IDD à 19% et trouvent que 57% des patients avec un IDD présentaient une comorbidité psychiatrique, principalement la dépression chez 27% des patients (19). Suda et al ont quant à eux décrit qu'aucun patient présentant une épilepsie et un IDD était dépourvu de comorbidité psychiatrique soit que 100% des patients présentant une épilepsie et un IDD présentait une comorbidité psychiatrique (19). Une autre étude retrouvait que les troubles de l'humeur étaient plus fréquents chez les patients présentant une épilepsie avec des troubles dysphoriques (68%) que chez les patients avec épilepsie sans trouble dysphorique (20%) (21).

Dans une étude récente de 2019 (19), l'IDD a été observé chez 49% des patients présentant une épilepsie inclus (19). L'IDD se produit donc à une fréquence importante chez ces patients. La majorité des patients ambulatoires avec un trouble dysphorique inter ictal avait une comorbidité psychiatrique (78%) : 27% étaient diagnostiqués avec un trouble dépressif, 36% avec un trouble anxieux et 33% présentaient les deux troubles psychiatriques (19). L'étude révélait également une haute co-occurrence (85%) de l'IDD avec un trouble anxieux ou un trouble de l'humeur définis par le DSM IV. Le trouble dépressif caractérisé était la principale catégorie diagnostique associée à l'IDD avec une fréquence de 44%, ce qui correspondait aux résultats rapportés par Mula (40%). Dans un autre groupe de patients présentant une épilepsie seulement 24,5% des diagnostics d'IDD n'étaient pas co-occurents avec un diagnostic psychiatrique du DSM IV (19). Compte tenu de la symptomatologie commune des troubles psychiatriques et de l'IDD et de ce chevauchement important des deux diagnostics (IDD et d'autres troubles dépressifs ou anxieux), on peut effectivement se poser la question sur le fait que ce l'IDD était un trouble spécifique. Blumer et al trouvaient que l'euphorie et l'irritabilité, au-delà de l'humeur dépressive et de la perte d'énergie, étaient des symptômes très fréquents chez les patients atteints d'épilepsie. Ils ont décrit ces deux symptômes comme étant spécifiques de l'IDD en faisant une entité psychiatrique à part entière. Mula et al ont aussi argumenté sur le fait que le l'IDD était qualitativement différent de la dépression. Des études récentes trouvaient au contraire des taux très faibles d'euphorie et d'irritabilité (19) dans l'IDD avec ou sans comorbidité psychiatrique. Ces études indiquaient également que l'euphorie et l'irritabilité se produisaient plus généralement en présence d'une comorbidité psychiatrique. Le taux d'euphorie était généralement faible dans le trouble dysphorique avec une comorbidité psychiatrique, excepté dans les cas de trouble dysphorique et de manifestations mixtes. Cette observation suggère que des taux importants d'euphorie chez les patients présentant une épilepsie sont plus étroitement associés à la comorbidité d'un trouble bipolaire, bien que des symptômes isolés hypomaniaques/maniaques se produisent également chez ces patients. En accord avec d'autres études, l'irritabilité était retrouvée avec une fréquence élevée chez les patients présentant un IDD et une comorbidité psychiatrique par rapport aux patients atteints d'épilepsie sans IDD ou autre comorbidité psychiatrique. Dans la dernière étude en date (19), l'irritabilité se produit exclusivement chez les patients en présence d'un IDD ou d'une comorbidité psychiatrique.

Des résultats indiquaient que l'IDD était associé à un âge légèrement plus tardif au début de l'épilepsie. Cependant ceci doit être interprété prudemment car d'autres études ne retrouvaient aucune association de ce type et une étude indiquait même que l'IDD était associé à un âge précoce au début de l'épilepsie (19).

Récemment, il a été montré que les troubles dysphoriques étaient associés à un risque accru de suicide et une altération de la qualité de vie des patients qui avaient une épilepsie localisée (21).

1.1.2 *La psychose inter ictale (IIP)*

Les symptômes psychotiques dans l'épilepsie sont connus depuis l'Antiquité. Toutefois, ce n'est que depuis le milieu du 20^{ème} siècle que la « *schizophrenia like psychosis* » a été décrite de manière plus précise et caractérisée comme dénuée de détérioration cognitive. La définition actuelle de la psychose inter ictale est formalisée comme un trouble psychotique sans altération de la conscience survenant chez des patients ayant reçu un diagnostic d'épilepsie mais qui ne se manifeste pas exclusivement pendant la crise ou suivant immédiatement la crise (4). Le diagnostic de psychose inter ictale repose sur l'évaluation psychiatrique des cliniciens. Bien qu'elle soit moins fréquente que les troubles de l'humeur, les symptômes de la psychose inter ictale affectent la vie quotidienne des patients et de leur famille (4).

Il existe d'autres formes de symptômes psychotiques dans l'épilepsie ; elles doivent être distinguées de la psychose inter ictale en fonction de leur relation temporelle avec les crises. La psychose ictale est rare, brève, stéréotypée et souvent associée à des automatismes subtils comme des idées de persécution, une anxiété, des attaques de panique, un négativisme, une irritabilité, une agressivité lorsqu'on est en présence d'une épilepsie du lobe temporal. A l'inverse, elle peut être associée à une inhibition, une perplexité, un mutisme, une pauvreté et un ralentissement du discours lorsqu'il s'agit d'une épilepsie du lobe frontal (23).

Blumer avait intégré la psychose inter ictale comme un sous-type sévère du trouble dysphorique. Il s'était fondé sur le fait que la dysphorie précède la psychose inter ictale dans la plupart des cas. Les études récentes sur le trouble dysphorique ne supportaient que partiellement cette hypothèse (4).

1.1.3 *Personnalité inter ictale*

Également appelé syndrome de Gastaut Geschwind. Il s'agit d'un concept ancien, controversé et hautement stigmatisant, assimilé autrefois à de la sorcellerie, révisé récemment par des études alliant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et la neuropsychologie (3). En effet, beaucoup d'auteurs ont décrit l'existence et la spécificité de la personnalité épileptique. La littérature autour de ce sujet a soulevé de nombreuses controverses. Sir William Gowers reconnaissait que si certains patients présentant une épilepsie avaient une personnalité et une intelligence normale, d'autres en revanche développaient des changements de comportements. Il suggérait ainsi que ces changements étaient multifactoriels mais que l'épilepsie faisait partie de ces facteurs (24). Samuel Kinner Wilson au début du 20^{ème} siècle disait que « *La vie est difficile pour ces patients et une grande partie du tempérament peut être attribué à une invalidité chronique et des circonstances malheureuses* » (25).

Sjoberg prétendait qu'« *un changement mental d'une nature spécifique a lieu chez les individus souffrant d'épilepsie. Ils deviennent torpides, adhésifs, se tendent et souffrent d'une explosion de rage* » (26).

Concernant l'épilepsie du lobe temporal, les crises peuvent être associées à un phénomène ictal étrange de « déjà vu », des perturbations des émotions et de la mémoire, des hallucinations olfactives. Il a été suggéré qu'il pouvait y avoir un syndrome comportemental inter ictal dans l'épilepsie du lobe temporal dont les manifestations émotionnelles altèrent les préoccupations d'ordre religieux ou sexuel (27). Gastaut assimilait le comportement des patients présentant une épilepsie du lobe temporal au syndrome de Klüver et Bucy (28,29). Ce syndrome a été découvert dans les années 1930 par le psychologue Heinrich Klüver et le neurochirurgien Paul Bucy. Il est caractérisé par des symptômes comme l'astéréognosie (incapacité de reconnaître les objets par le toucher), la prosopagnosie (difficulté ou incapacité à reconnaître les visages), des troubles de la mémoire, un émoussement émotionnel, une hypermétamorphose avec des tendances à porter à la bouche les objets de façon compulsive, une boulimie, une hypersexualité, une akathisie. Des lésions bilatérales de l'amygdale ont permis de comprendre l'importance de celle-ci dans la gestion des émotions ; ceci pourrait expliquer les modifications de la personnalité liées à l'épilepsie du lobe temporal.

1.2 Les troubles psychiatriques péri-ictaux

Les symptômes psychiatriques péri ictaux ne sont pas rares, mais les cliniciens ont besoin d'en être mieux informés pour les repérer (22). En effet, ils peuvent être presque indiscernables des symptômes inter ictaux en dehors de la durée et de leur proximité avec la survenue d'une crise (22). Si différents symptômes post ictaux peuvent se produire immédiatement après la crise comme une confusion par exemple, les symptômes post ictaux psychiatriques apparaissent souvent plus tardivement soit quelques heures à trois jours après la crise, à l'issue d'un intervalle libre, ce qui explique qu'ils soient sous diagnostiqués et souvent considérés à tort comme l'expression de troubles psychiatriques primaire ou inter ictaux (12). La durée moyenne de ces symptômes est de 24 heures induisant une altération nette de la qualité de vie, comparable ou supérieure à celle induite par les crises (12). On peut différencier :

- Des symptômes dépressifs (anhédonie, désespoir, pleurs, irritabilité, autodépréciation, culpabilité) avec parfois des idées suicidaires.
- Des symptômes anxieux
- Des symptômes psychotiques

Ces symptômes peuvent être subtils et difficiles à identifier s'ils ne sont pas recherchés spécifiquement (22).

1.2.1 *Symptômes thymiques pré et post ictaux*

Parmi les patients ayant reçu un diagnostic d'IDD, 50% des patients présentaient en réalité des symptômes en relation avec une crise épileptique soit en pré ou post ictal (22).

Les symptômes thymiques pré ictaux, pouvant être des modifications de l'humeur parfois difficiles à identifier par les cliniciens car très subtiles, se produisaient des heures ou des jours avant la crise et étaient la plupart du temps soulagés par les convulsions. Des études multicentriques menées en Europe montraient que 13% des patients présentant une épilepsie avaient fait l'expérience d'irritabilité, de dysphorie ou d'humeur dépressive avant une crise convulsive (22). Dans une autre étude les symptômes thymiques pré ictaux étaient rapportés chez un tiers des patients avec une épilepsie du lobe temporal (22), la plupart du temps précédant une crise tonico-clonique généralisée.

Comme pour les symptômes pré ictaux, les symptômes thymiques post ictaux étaient rarement reconnus par les médecins (22). L'étude d'une série de cas de patients en pré chirurgie suggérait que 18% des patients rapportaient en post ictal au moins cinq symptômes de dépression et 22% des patients présentant une épilepsie rapportaient des symptômes maniaques souvent associés à des hallucinations ou à des idées délirantes (22). D'après les études, environ 30% des patients avec des symptômes post ictaux étaient traités par antidépresseurs avec une bonne efficacité sur les symptômes inter ictaux mais sans conséquence sur les symptômes post ictaux (12). Une étude suggérait que ces deux types de symptômes dépressifs pouvaient relever de mécanismes physiopathologiques différents et qu'en pratique les thérapies cognitivo-comportementales étaient plus efficaces sur les symptômes post ictaux que le traitement médicamenteux (12) mais cela pourrait aussi être expliqué par le fait que les antidépresseurs n'ont pas le temps d'être efficaces au niveau thymique car leur délais d'action d'efficacité est de deux à trois semaines et les symptômes thymiques post ictaux apparaissent au plus tard selon les études trois jours après la crise convulsive et durent en moyenne 24 heures. Une autre étude montrait que 12% des patients avec une épilepsie du lobe temporal pouvaient présenter des symptômes isolés péri ictaux dysphoriques sans symptômes inter ictaux chroniques (22). Chez ces patients, un syndrome dysphorique péri ictal pouvait être reconnu mais le pronostic et le traitement étaient ceux de l'épilepsie plutôt que ceux d'un trouble psychiatrique en sachant que le délais d'action de la plupart des thérapeutiques en psychiatrie était trop long par rapport à l'arrivée et la durée des symptômes pré et post ictaux donc il fallait mieux traiter l'épilepsie.

Dans la majorité des cas, les symptômes maniaques ou hypomaniaques étaient temporellement en relation avec les crises, se produisaient en pré ou post ictal aboutissant à tort à un diagnostic de trouble de l'humeur de type bipolaire, alors qu'il s'agissait en fait de symptômes thymiques en lien avec la crise épileptique et résolutifs par la suite. C'est ainsi qu'une étude multicentrique en Europe montrait que

le diagnostic de trouble bipolaire pouvait être surestimé chez les patients souffrant d'épilepsie justement à cause de ces symptômes maniaques ou hypomaniaques pré ou post ictaux (22). En effet, comme déjà cité plus haut, sur 11,8% qui répondaient aux critères diagnostiques DSM d'un trouble bipolaire, le diagnostic était considéré comme uniquement psychiatrique chez seulement 1,4% (22).

La manie post ictale semblait plus souvent associée à une épilepsie du lobe frontal et avait un faible pronostic après la chirurgie (22) c'est à dire que le risque de récurrence de symptômes psychiatriques était important.

Toutes ces données relèvent l'importance de distinguer les manifestations péri ictales des manifestations inter ictales. Car le traitement va être différent, les symptômes thymiques péri ictaux ne durant que quelques jours, il ne relèvent pas d'un traitement par thérapie psychiatrique mais sont traités par le contrôle des crises. Les manifestations ictales sont des troubles qui nécessitent un traitement psychiatrique au long court.

1.2.2 Anxiété post ictale

L'anxiété post ictale était présente chez 45% des patients atteints d'une épilepsie (22). La durée médiane des symptômes anxieux était de 6 à 24 heures mais, chez un tiers des patients, l'anxiété durait plus de 24 heures (22). Tout comme les symptômes thymiques péri-ictaux, le traitement de l'anxiété post ictale passait plus par des stratégies cognitivo-comportementales que par l'abord pharmacologique (12). Il pourrait s'agir ici de mécanismes physiologiques différents car le délai d'action des benzodiazépines serait dans ce cas suffisant pour traiter l'anxiété post ictale contrairement aux symptômes thymiques post ictaux où le délai d'efficacité des antidépresseurs ou des thymorégulateurs est beaucoup plus important (quelques minutes vs plusieurs semaines), nécessitant également des augmentations progressives de posologie.

1.2.3 Episode psychotique post ictal

Les épisodes psychotiques post ictaux (EPPI) représentaient un quart des épisodes psychotiques diagnostiqués chez les patients présentant une épilepsie (12). Ils apparaissent entre 12 heures et sept jours après la crise épileptique, après un intervalle libre entre la crise et les premiers symptômes psychotiques (12). La plupart du temps, il s'agissait d'une crise de type tonico-clonique généralisée. On retrouvait souvent des antécédents familiaux de trouble de l'humeur chez les patients présentant un épisode psychotique post ictal. L'évolution est généralement bénigne. Les benzodiazépines étant efficaces, il est rarement nécessaire de recourir à un traitement antipsychotiques. Les EPPI représentaient un facteur de risque de développer des épisodes psychotiques inter ictaux. En effet, Kanner et al (2008) avaient montré à travers une étude rétrospective portant sur des patients souffrant de crises partielles que sept des 18 patients ayant un antécédent d'EPPI, soit 39%, ont développé par

la suite un épisode psychotique inter ictal, contre un seul parmi les 36 patients sans un tel antécédent (30). Les EPPI étaient également fortement associés à des foyers épileptogènes bilatéraux indépendants avec une vraisemblance de 85 à 90% (30). Ainsi, chez les patients présentant un EPPI, il est nécessaire de systématiquement rechercher des foyers bilatéraux. De même que la dépression dans l'épilepsie, les bases physiopathologiques ne sont pas connues.

1.3 Les symptômes psychiatriques ictaux

Dans l'épilepsie partielle temporale, les crises peuvent être de type partiel simple ou, plus souvent, de type partiel complexe. Elles peuvent se généraliser (parfois d'emblée) et se manifester par des symptômes très variés (2):

- Crises avec automatismes moteurs (souvent oro-alimentaires) ou verbaux
- Crises avec manifestations végétatives (nausées et gêne épigastrique le plus souvent)
- Crises psychiques avec manifestations illusionnelles ou hallucinatoires (visuelles, auditives, gustatives ou olfactives), dysmnésiques, cognitives ou affectives.

Ces crises temporo-limbiques posent parfois le problème de diagnostic différentiel avec une pathologie psychiatrique (2). La répétition des crises et leur caractère stéréotypé doivent orienter vers le diagnostic d'épilepsie. Le diagnostic électroencéphalographique de cette épilepsie est difficile car les régions concernées sont peu accessibles à l'enregistrement du fait de leur topographie (face interne et inférieure du cerveau). Souvent seuls les enregistrements électroencéphalographiques prolongés couplés à un enregistrement vidéo permettent d'objectiver le point de départ de la crise. Dans l'optique d'un traitement chirurgical de l'épilepsie, on a parfois recours à des enregistrements par des électrodes sous durales ou intra cérébrales lorsque ni l'EEG de surface, ni l'imagerie cérébrale ne permettent de localiser précisément le siège d'origine des crises.

Les symptômes présentés par les patients à l'occasion de crises psychiques d'origine temporo limbique pouvaient être la vision de figures géométriques et/ou colorées ; la vision de personnages effrayants, d'un démon ou d'une figure divine ; la distorsion soudaine d'un objet ou d'une personne (métamorphopsie) ; l'impression qu'un objet ou qu'une personne deviennent soudainement plus petits et/ou qu'ils s'éloignent (micropsie), ou l'inverse (macropsie) ; l'impression d'entendre une voix appelant le patient ou répétant des phrases stéréotypées ; l'impression de flash-back ; l'impression soudaine de déjà vu ou de déjà vécu, s'accompagnant parfois du sentiment d'être prescient ou voyant ; l'impression soudaine d'étrangeté ; le sentiment d'être possédé par le diable ou d'avoir plusieurs personnalités ; le sentiment de détachement de l'enveloppe corporelle ; une émotion soudaine, excessive et incontrôlable avec une tristesse, un sentiment de solitude intense, un sentiment de paix, d'harmonie et d'union avec l'univers, un sentiment mystique, la peur d'une mort imminente, une

colère, un plaisir génital, orgasme ; un sentiment de « pensée forcée » de type obsessionnelle avec comportement compulsif ; un comportement agressif, exhibitionniste, un comportement d'automutilation (2).

1.4 Outils diagnostiques

Le *Neurological Disorder Depression Inventory* (NDDI-E), un outil permettant d'envisager un dépistage standardisé et commun du syndrome dépressif dans l'épilepsie, a été développé et traduit en plusieurs langues dont le français J-A. Micoulaud-Franchi et ses collaborateurs. Il a été créé en vue d'une utilisation systématique par les épéptologues en consultation pour leur faciliter le dépistage de ces troubles dépressifs (12). Un score supérieur à 15 indiquant un risque élevé d'épisode dépressif caractérisé actuel doit conduire à une consultation psychiatrique afin de mieux prendre en charge la comorbidité thymique qui aggrave le pronostic et la qualité de vie des patients présentant une épilepsie (12).

Plus récemment, ont été développés des versions ultra courtes du NDDI-E et du GAD-7 (évaluant le trouble anxieux généralisé). L'efficacité de ces versions ultra courtes, le NDDIE-2 à 2 items, le GAD-2 à 2 items et le GAD-SI avec un seul item, a été comparée aux versions originales (31):

- Le NDDIE-2 montre une aire sous la courbe de 0,926 ($p < 0,001$), une sensibilité de 81,82% et une spécificité de 89,16% mais sans différence significative avec le NDDI-E ($p = 0,11$) (31).
- Le GAD-SI montrait une aire sous la courbe de 0,872 ($p < 0,0001$) avec une sensibilité de 83,67% et une spécificité de 82,29% la aussi sans différence significative avec le GAD-7 ($p = 0,2$) (31).
- Le GAD-2 montrait des propriétés psychométriques pauvres (31).

Le NDDIE-2 et le GAD-SI s'avèrent donc être de potentiels outils diagnostiques utiles pour l'épisode dépressif caractérisé et le trouble anxieux généralisé chez les patients présentant une épilepsie. Du fait de la simplicité et de la brièveté de ces échelles par rapport aux versions originales ils faciliteraient ainsi la recherche pour les cliniciens surchargés et seraient plus accessibles chez ces patients présentant des difficultés sur le plan cognitif avec en particulier des déficits attentionnels et du langage. D'autres études sur des populations plus larges incluant des versions linguistiques multiples pourraient être précieuses par la suite pour prouver de manière significative que c'est un outil de dépistage fiable et qu'on peut l'étendre aux professionnels de santé concernés (31).

2. Risque suicidaire, suicide et épilepsie

Avec 800 000 personnes qui meurent par suicide à travers le monde chaque année (32), l'identification des individus à haut risque de suicide est une priorité en santé publique. Les patients atteints

d'épilepsie font face à un risque particulièrement important de suicide avec une augmentation des taux de mortalité par suicide, 2,6 à 5 fois plus importants que dans la population générale (32). Ainsi, 12% des décès chez les patients qui présentent une épilepsie peuvent être attribués au suicide (32). On retrouve dans plusieurs études une prévalence d'idées suicidaires chez les patients ayant une épilepsie estimée jusqu'à 10%, avec un risque de suicide augmenté lorsque l'épilepsie était associée à des symptômes dépressifs (32). Il semble que le risque accru de suicide dans cette population soit indépendamment de la haute prévalence des comorbidités psychiatriques (32).

Chez ces patients, l'incidence des symptômes dépressifs et des idées suicidaires est significativement plus importante que dans la population générale ou que dans d'autres pathologies neurologiques chroniques (32). Ce risque était particulièrement élevé dans les premiers mois après l'annonce du diagnostic (12). Le risque d'admission pour une tentative de suicide est cinq fois supérieur suite à une hospitalisation pour épilepsie en comparaison avec une hospitalisation pour un accident vasculaire cérébral et trois fois supérieur par rapport à une hospitalisation pour une autre pathologie médicale (32). Cette augmentation du risque persistait après la prise en compte des comorbidités psychiatriques et addictives. Les antécédents psychiatriques et l'hospitalisation récente pour épilepsie sont donc deux facteurs de risque indépendants de suicide chez les patients avec épilepsie. Les troubles liés à l'usage de l'alcool et à d'autres substances (cocaïne, héroïne, cannabis) étaient également parmi les facteurs de risques les plus importants de réadmission pour tentative de suicide (32). Bien que non évalués individuellement dans cette étude, ceci est cohérent avec des études ayant trouvé une relation dose-effet entre une consommation d'alcool élevée et le risque de crise convulsive, avec un pourcentage élevé de patients souffrant d'épilepsie dépendants à l'alcool (33, 34). Une autre étude soutenait aussi que l'épilepsie est un facteur de risque indépendant de tentative de suicide (35). Elle retrouvait un risque 2,06 fois plus important de tentative de suicide indépendamment du sexe ou d'une comorbidité psychiatrique dans cette population.

Un trouble de l'humeur associé à l'épilepsie multiplie le risque de suicide par quatre (36). D'autres facteurs de risques de suicide importants à prendre en compte étaient les troubles du sommeil et les scores élevés de haute sensibilité émotionnelle (36). Cependant, il y avait dans cette cohorte un haut pourcentage d'épilepsie réfractaire ce qui pourrait constituer un biais de sélection. Le sommeil est fréquemment altéré chez les patients présentant une épilepsie, en particulier chez ceux qui ont des crises nocturnes ou à cause des effets des médicaments antiépileptiques (36).

Les patients présentant un trouble psychiatrique ou une épilepsie ont une qualité de vie et un statut économique inférieur à ceux de la population générale; ces facteurs sont eux-mêmes liés au risque suicidaire bien qu'il soit difficile de montrer un lien spécifique dans l'épilepsie (12).

Des avancées récentes ont mis en évidence des caractéristiques neurobiologiques communes entre l'épilepsie et la tentative de suicide, comme des anomalies structurelles au niveau des lobes frontaux et temporaux, des dysrégulations en sérotonine, en glutamate et au niveau du système de signalisation Gabaergique mais des recherches sont encore nécessaires à l'échelle de la population pour comprendre le lien entre l'épilepsie et la tentative de suicide (12).

De plus, de nouvelles études doivent être menées pour savoir si les tendances suicidaires précèdent ou suivent l'apparition d'une crise convulsive et si cette relation est médiée par des troubles de l'humeur (37). Une étude de cohorte rétrospective récente, menée sur une période allant de 1987 à 2013 a comparé des patients développant une épilepsie à un groupe de patients de référence qui n'avaient jamais expérimenté de crise convulsive (37). Elle a révélé que même avant le début de leur première crise (alors que les patients étaient naïfs de traitement antiépileptique), les patients qui développaient plus tard une épilepsie avaient déjà presque trois fois plus de risque de faire une tentative de suicide que ceux qui n'expérimentaient aucune crise durant cette période de 26 ans et ce risque augmentait ensuite deux fois après le diagnostic d'épilepsie (37).

Hesdorffer et al. ont comparé en 2013 trois instruments de mesure du spectre suicidaire, le International Neuropsychiatric Interview (MINI), la Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) et l'Interactive Voice Response System CSSRS (E-CSSRS) auprès de 208 patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante (12). Ils confirmaient la faisabilité et la validité des trois outils d'évaluation du risque suicidaire chez les patients atteints d'épilepsie. Le nombre légèrement plus important de comportements suicidaires rapportés avec l'E-CSSRS suggère qu'il pourrait être l'outil optimal (12).

On voit à travers ce chapitre la principale raison pour laquelle la collaboration entre les neurologues et les psychiatres est indispensable. Il est donc nécessaire que les épiléptologues évaluent leurs patients sur le plan de l'humeur afin de rechercher et prévenir ce risque suicidaire et de les orienter rapidement vers une consultation psychiatrique qui pourra les prendre en charge de manière optimale sur le plan psychiatrique. Une information des patients sur ce risque de comorbidités psychiatriques et en particulier thymiques pourrait elle aussi être indispensable afin de les déculpabiliser, de leur dire que cette comorbidité est fréquente, le fait de mettre en lien ces deux pathologies pourrait être vécu comme un soulagement pour ces patients, et que des traitements existent pour améliorer leur quotidien/qualité de vie que ça soit au niveau psychiatrique et épiléptique.

3. Trouble de l'humeur et chirurgie de l'épilepsie

Un tiers des patients atteints d'une maladie épiléptique ne répondraient pas à un traitement antiépileptique bien mené (38). Ils sont considérés comme présentant une épilepsie réfractaire au

traitement et peuvent donc être candidats à la chirurgie. Il existe deux types de chirurgie pour les épilepsies réfractaires au traitement médicamenteux :

- La chirurgie résective qui est la procédure la plus fréquente et qui s'applique aux patients présentant une zone épileptogène bien localisée. Cette technique permet une disparition totale des crises chez 70% des patients environ (38). La zone épileptique la plus fréquemment identifiée se situe dans le lobe temporal, plus particulièrement au niveau des structures mésiales du lobe temporal. Une petite proportion affecte les zones néocorticales.
- La chirurgie palliative, comme par exemple la neuromodulation, s'effectue généralement chez les patients présentant des foyers épileptiques multiples et ceux ne présentant pas de zone épileptique clairement identifiable. La *stimulation du nerf vagal* (VNS) vue dans un autre chapitre ou plus récemment la *corticale responsive stimulation* (CRS) ou la *Deep Brain stimulation* (DBS) ciblant le noyau antérieur du thalamus, de manière bilatérale, sont actuellement les techniques les plus fréquemment employées (38).

Malgré le taux de succès important de la chirurgie résective dans le contrôle des crises, 20% des patients peuvent développer des troubles psychiatriques de novo après la chirurgie. Ce sont principalement des troubles de l'adaptation et des troubles dépressifs (38).

La prévalence de la dépression est d'environ 30% au décours de la chirurgie de l'épilepsie (39). L'incidence est plus marquée dans les 12 premiers mois suivant la chirurgie. Cependant les résultats restent très hétérogènes. Il existe un certain nombre de biais dans les études évaluant les épisodes dépressifs secondaires à la chirurgie de l'épilepsie (39). Certaines études utilisent des critères cliniques d'évaluation de l'épisode dépressif, d'autres utilisent les échelles d'intensité de la dépression. Un autre biais est l'existence de tableaux cliniques atypiques comme les troubles dysphoriques, qui ne correspondent pas aux tableaux cliniques du DSM et sont cependant très fréquents chez ces patients.

Des études ont été menées afin d'identifier les patients à risque de développer un trouble psychiatrique de novo après une chirurgie de l'épilepsie (38).

Les facteurs prédictifs principaux sont:

- Les antécédents de pathologies psychiatriques ou de traitement psychotropes. Toutefois cette association reflétait possiblement l'histoire naturelle d'un trouble antérieur (39). Une consultation psychiatrique semble donc indispensable dans le bilan pré opératoire. Elle permet de rechercher les antécédents personnels et familiaux psychiatriques d'une part et, d'autre part, de diminuer la charge anxieuse et les symptômes thymiques majorés par l'intervention.
- L'efficacité de la chirurgie joue un rôle majeur dans la survenue ou l'aggravation de troubles de l'humeur secondaires à cette chirurgie. Kanner et al ont mis en évidence qu'un contrôle de

la fréquence des crises diminuait la survenue de troubles de l'humeur chez les patients présentant une épilepsie (39). Ceci est retrouvé en post opératoire par Reuber et al (39). Le contrôle des crises semble être un facteur important à prendre en considération lors de l'interprétation des résultats des études.

D'autres facteurs prédictifs sont plus sujets à débat :

- La latéralisation de l'intervention pourrait orienter vers un type de symptômes (39). Les interventions se situant dans l'hémisphère droit seraient plus à même de se compliquer de symptômes psychotiques ou de modifications de symptômes émotionnels alors que les interventions dans l'hémisphère gauche se compliqueraient de symptômes dépressifs (39).
- La localisation de la chirurgie interviendrait dans le type de complications pouvant survenir au décours de la chirurgie. Les chirurgies du lobe temporal se compliqueraient plus d'épisodes dépressifs, de symptômes anxieux ou de troubles psychotiques. Les chirurgies du lobe frontal de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou de troubles du comportement (39). Une chirurgie temporale par rapport à une chirurgie extra temporale est elle aussi plus à risque de développer un trouble psychiatrique de novo (38).
- Les progrès en imagerie permettent de mettre en avant des facteurs prédictifs structuraux fonctionnels (39). Une IRM pré chirurgicale met en évidence une atrophie bilatérale du cortex orbitofrontal, du gyrus cingulaire gauche et du thalamus gauche dans les cinq cas d'épisodes dépressifs de novo secondaires à une résection temporale gauche dans l'étude de Pope et al (40). Salzberg et al mettent en évidence un hypométabolisme dans la région orbito frontale ipsi latérale en PET-FDG (en pré opératoire d'une résection temporale dans le cadre d'une épilepsie réfractaire), chez les patients qui développent un épisode dépressif de novo (39). Cependant l'ensemble de ces critères prédictifs est encore sujet à débat et leur utilisation doit donc rester très prudente.
- La stimulation du noyau antérieur du thalamus (la plus commune des DBS), pourrait avoir un impact positif sur l'humeur dans certaines études tandis que d'autres trouvent le contraire (38). Dans la littérature, la stimulation du noyau antérieur du thalamus dans l'épilepsie réfractaire au traitement était associée à un haut taux de dépression (38). Une étude plus récente incluant 22 patients subissant une ANT-DBS montrait que deux patients ayant un antécédent de dépression développaient des symptômes dépressifs et deux autres sans antécédent de psychose développaient des symptômes délirants paranoïdes et des symptômes anxieux (38). Des études antérieures concernant la DBS dans la maladie de Parkinson ou la dystonie ont trouvé une association entre la procédure et d'autres évènements psychiatriques comme la manie et l'hypomanie, les troubles psychotiques, et les idées

suicidaires et les tentatives de suicide (38). Il semble exister un risque différent de développer une manie ou une dépression en fonction de la localisation des électrodes (38).

- Les anomalies bilatérales pré opératoire à l'électroencéphalogramme.
- Les antécédents de crises tonico-cloniques secondairement généralisées en pré opératoire (38).
- Les antécédents de « fear auras » (38).
- Le sexe : les hommes présenteraient une plus grande amélioration psychiatrique au décours de la chirurgie que les femmes (39).
- Les patients âgés pourraient aussi être particulièrement vulnérables aux évènements psychiatriques indésirables lors d'une chirurgie de l'épilepsie (38).

Cependant le risque accru de ces évènements psychiatriques indésirables chez les patients qui se sont soumis à de la chirurgie pourrait être expliqué par le fait que, bien qu'il y ait différentes cibles en fonction de la maladie à traiter, ces structures participent à des circuits impliqués dans le contrôle de l'humeur et des cognitions.

Les patients à risque doivent donc être soumis à des évaluations psychiatriques de contrôle plus fréquentes afin d'établir les facteurs de risque potentiels de trouble psychiatrique de novo à la suite d'une intervention chirurgicale pour l'épilepsie. Cela permettrait aux cliniciens de mieux informer les patients présentant une épilepsie réfractaire avant qu'ils bénéficient de la chirurgie et d'être plus attentifs à ceux présentant ces facteurs sur le plan psychiatrique par la suite (38).

L'évaluation des troubles de l'humeur par un psychiatre semble donc indispensable dans le bilan pré opératoire d'une chirurgie de l'épilepsie et dans le suivi des deux premières années suivant l'intervention chirurgicale (39). Cette évaluation doit se faire sur des critères diagnostiques et non sur des critères de sévérité d'un trouble de l'humeur. Concernant les épisodes dépressifs, comme vu antérieurement, l'utilisation de l'échelle *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy* (NDDI-E) pourrait faciliter la standardisation de cette évaluation (39). Ces évaluations devraient être réalisées en pré opératoire à un mois, trois mois, six mois, un an et deux ans. La plupart des conséquences psychiatriques secondaires à la chirurgie de l'épilepsie surviennent dans les six mois suivant l'intervention (41).

La plupart des patients semblent présenter une amélioration ou du moins une stabilité des troubles de l'humeur à l'issue de la chirurgie. L'absence de crise semble être le meilleur facteur prédictif positif. Cependant les pathologies psychiatriques de novo existent affectant de manière très négative la qualité de vie des patients augmentant le risque de suicide (39). La détection, la prévention et le traitement de ces symptômes chez les patients éligibles à la chirurgie de l'épilepsie sont donc un

challenge important pour les psychiatres et les neurologues et nécessite une collaboration étroite entre les deux spécialités (39).

B. CRISES NON EPILEPTIQUES PSYCHOGENES

Les crises non épileptiques psychogènes (CNEP) sont des manifestations cliniques paroxystiques évoquant à tort des crises comitiales. Vingt à 30% des « crises » pharmaco-résistantes sont en réalité des CNEP, lesquelles concernent 10 à 50% des adultes consultant dans un centre spécialisé d'épileptologie (42). En pratique clinique courante, le diagnostic de CNEP est le plus souvent évoqué devant des manifestations paroxystiques pharmaco résistantes. C'est un diagnostic d'élimination de pathologies somatiques, épileptiques ou non, puis un diagnostic d'élimination d'autres troubles psychiatriques (42). La Co-occurrence des CNEP avec d'authentiques épisodes épileptiques est fréquente. Le diagnostic clinique est insuffisant pour discriminer les deux types de crises. L'enregistrement vidéo électroencéphalographique est l'examen paraclinique de choix pour établir le diagnostic positif et différentiel (42).

Dans la population générale, l'incidence des CNEP a été récemment observée à 4,9/100000/an (43). La prévalence est plus incertaine avec des rangs d'estimation allant de 2 à 33/100000 dans la population générale (43). Les CNEP se manifestent le plus fréquemment entre 15 et 30 ans, chez les femmes dans les trois quarts des cas (43) bien que la distribution du sexe soit plus équilibrée dans certaines populations (enfants, personnes avec déficit intellectuel, personnes âgées) (43). Environ 80% des patients ont des antécédents de traumatismes ou de maltraitance (12).

Le délai diagnostique moyen serait de moins de deux ans, dans les centres s'intéressant aux CNEP et publiant sur le sujet (12). L'erreur et/ou le retard diagnostiques ont des conséquences lourdes pour le patient et constituent une véritable perte de chance. Les patients souffrant de CNEP sont fortement handicapés par les crises elles-mêmes, leur retentissement aux niveaux professionnel et personnel mais également par leur comorbidités (12).

Les patients souffrant de CNEP ont un taux important de comorbidités psychiatriques et un pronostic moins bon que ceux présentant une épilepsie (44). Ainsi, 40% des patients avec CNEP et 60 à 80% de patients souffrant de crises épileptiques ont obtenu une rémission sans crise dans les cinq ans suivant le diagnostic. Lorsque s'ajoutait à cela une comorbidité psychiatrique, le pourcentage du taux de rémission sans crise était beaucoup plus faible pour les deux pathologies (44).

Une méta-analyse de 2016 avait pour objectif de synthétiser les résultats évaluant la prévalence des comorbidités psychiatriques dans les CNEP et de les comparer avec es groupes de patients avec

épilepsie (44). On retrouvait des taux importants de comorbidités psychiatriques toutes pathologies confondues allant de 53 à 100%, incluant notamment l'état des stress post traumatique (ESPT), la dépression, les troubles anxieux et les troubles de la personnalité, chez les patients souffrant de CNEP (44). Ils présentaient plus de comorbidités psychiatriques, tous troubles confondus, que les patients présentant une épilepsie (RR= 1,30, $p < 0,001$) avec un risque plus important pour l'ESPT, les troubles de la personnalité et les troubles anxieux (44). Ce n'était pas le cas de la dépression. Les troubles psychiatriques apparaissaient donc plus fréquemment chez les patients avec CNEP. En raison des limites méthodologiques des études disponibles, une relation de causalité n'a pas pu être établie dans cette étude. Des études prospectives longitudinales sont donc nécessaires par la suite (44).

D'autre part, l'épilepsie pharmaco-résistante présentait une haute prévalence de dépression, de psychose et de trouble de la personnalité (45). Une étude à Buenos Aires en Argentine a inclus 35 patients présentant des CNEP et 49 patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante (45). On observait respectivement 100% des patients présentant une CNEP et 67% des patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante remplissaient les critères diagnostiques d'au moins un trouble psychiatrique défini par le DSM. La fréquence différait en fonction du type de trouble psychiatrique. Les troubles anxieux (16 vs 40%), les antécédents traumatiques (25 vs 49%), un ESPT (4 vs 23%) et les troubles de la personnalité du cluster B (18 vs 43%) étaient plus fréquents dans le groupes des patients avec CNEP (45). Les troubles psychotiques étaient plus fréquents dans le groupe des patients présentant une épilepsie réfractaire au traitement (20,4 vs 2,85%) (45). La prévalence de la dépression était équivalente dans les deux groupes (45).

Une des difficultés majeure est la comorbidité des CNEP avec l'épilepsie. La proportion de patients avec ce double diagnostic est controversée dans la littérature, mais se situerait entre 5 et 40% (12). Une étude de 2016 montrait que les crises électroencéphalographiques du côté droit semblaient être plus fréquentes parmi les patients souffrant d'épilepsie qui développent par la suite des CNEP, cela était en accord avec d'autres études neurobiologiques antérieures (46).

Le risque suicidaire est augmenté dans cette population, une étude rapporte la survenue de tentative de suicide particulièrement fréquente touchant 27% des patients (12). Une incidence similaire de comportements suicidaires est retrouvée chez les patients ne présentant que des CNEP et chez ceux associant CNEP et épilepsie (12).

IV. Partie III : Thérapeutiques utilisées dans les troubles épileptiques et les troubles bipolaires de l'humeur

A. ANTIEPILEPTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE BIPOLAIRE

1. Actuels

Les antiépileptiques ont été proposées sur le plan thérapeutique en raison de leurs capacités à diminuer l'excitabilité neuronale, qui était alors l'origine supposée des accès aigus au cours du trouble bipolaire. Le phénomène d'embrassement ou kindling a été considéré comme un phénomène neurobiologique pouvant à la fois sous-tendre l'épilepsie et le trouble bipolaire (47), rendant compte du double effet positif des antiépileptiques.

- L'acide valproïque a été le premier antiépileptique proposé dans le traitement du trouble bipolaire. Il est utilisé comme anticonvulsivant depuis les années 1960. Bien que son activité thymorégulatrice soit maintenant démontrée, il n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication. Deux produits apparentés sont proposés pour le traitement des troubles bipolaires : le valpromide (Dépamide®) et le divalproate de sodium (Dépakote®). Son mécanisme d'action est complexe faisant appel à une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale à la fois par un renforcement de la transmission GABAergique et une inhibition des canaux ioniques sodiques et surtout calciques, qui sont eux responsables d'une excitation neuronale, donc du fait de cette inhibition on observe une diminution de l'excitation neuronale. Le neurotransmetteur GABA comporte des propriétés inhibitrices de l'activité épileptiforme, étant donné qu'il est renforcé ici cela diminue également l'hyperexcitabilité neuronale (47). C'est un puissant inhibiteur enzymatique, interagissant avec le métabolisme de nombreux médicaments même si, à l'inverse, son propre métabolisme peut être accéléré par des médicaments inducteurs enzymatiques. L'acide valproïque est indiqué dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire et dans le traitement de l'épisode maniaque ou hypomaniaque notamment en cas d'intolérance ou de contre-indication au lithium. Le valpromide est indiqué dans le traitement du trouble bipolaire lors d'intolérance ou de contre-indication au lithium ou à la carbamazépine. Son efficacité dans le traitement de l'accès aigu du trouble bipolaire (maniaque ou dépressif) n'est pas démontrée (47). L'acide valproïque est le plus tératogène des antiépileptiques thymorégulateur, il est donc formellement contre indiqué chez la femme enceinte ou en âge de procréer (47).
- La carbamazépine (Tégrétol®) a une action sur l'excitabilité membranaire, plus particulièrement au niveau des canaux calciques voltage-dépendants dont l'activation est

nécessaire à la genèse du potentiel d'action. Il permet une inhibition de ces canaux calciques donc on observe une diminution de l'excitation neuronale. C'est également un puissant inducteur enzymatique qui modifie le métabolisme de nombreux médicaments. La carbamazépine est indiquée dans la prévention des rechutes maniaque et dépressive du trouble bipolaire, notamment en cas de résistance relative, d'intolérance ou de contre-indication au lithium et dans le traitement de l'épisode maniaque ou hypomaniaque. Il existe également un effet tératogène (47).

- La lamotrigine (Lamictal®) agit au niveau des canaux sodiques principalement et calciques voltage-dépendants, qui sont inhibés et donc il y a une diminution de l'excitabilité des membranes cellulaires (47). Par ailleurs, la lamotrigine inhibe au niveau du bouton synaptique, la libération du glutamate, acide aminé excitateur, donc il y a également une diminution de l'excitabilité neuronale par ce biais là (47). En fonction de l'association avec un autre antiépileptique, les posologies doivent être ajustées car elle est métabolisée de façon très importante au niveau du foie, en subissant une oxydation et une glucuroconjugaison. Elle induit son propre métabolisme qui peut également lui-même être affecté par l'utilisation concomitante d'antiépileptiques. La lamotrigine est indiquée dans la prévention des épisodes dépressifs pour les troubles bipolaires avec une prédominance d'accès dépressifs. Elle n'est pas indiquée dans le traitement des épisodes aigus, tant dépressifs que maniaques (47).

D'autres antiépileptiques sont utilisés dans d'autres pays, mais n'ont pas obtenus leur autorisation de mise sur le marché en France (47).

- La gabapentine (Neurontin®) renforce la transmission GABAergique et bloque les canaux sodiques voltage-dépendants (48). L'efficacité dans le traitement des troubles bipolaires est très limitée et/ou à confirmer (47)
- Le topiramate (Epileptal®) module positivement la transmission GABAergique et négativement la transmission glutamatergique. Il bloque également les canaux sodiques voltage-dépendants. Il n'a pas d'indication dans le trouble bipolaire. Il fait l'objet de multiples travaux dans cette pathologie avec cependant plusieurs essais cliniques randomisés et comparatifs négatifs mettant en évidence une absence d'efficacité anti-maniaque, antidépressive ou thymorégulatrice à long terme (48).
- L'oxcarbazépine (Trileptal®) n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en France dans le traitement du trouble bipolaire. Cependant il pourrait avoir un potentiel d'efficacité dans le traitement des troubles bipolaires mais cela reste à explorer (47).
- La prégabaline (Lyrica®), analogue du GABA, limite l'activité glutamatergique et noradrénergique (48). En France, elle est indiquée dans le traitement du trouble anxieux

généralisé mais n'a pas d'indication dans le trouble bipolaire. Une étude en ouvert dans la manie résistante (n=58) avait montré 41% de réponse initiale et un maintien de la réponse à 3 ans pour 10% des patients (48).

- L'eslicarbazépine (Zébinix®) est un nouvel anticonvulsivant, apparenté chimique de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine, métabolite actif de l'oxcarbazépine. Il avait été utilisé dans un cas de manie résistante en association avec la quétiapine (Xeroquel®), on observait des bénéfices mais d'autres études étaient nécessaires (48). Il a fait l'objet d'alertes concernant des risques psychiatriques et, notamment, suicidaires.
- Le phénobarbital (Gardéнал®) et la Tiagabaline (Gabitril®) se sont avérés sans efficacité dans le traitement des troubles bipolaires (47).

2. *Nouvelle perspective : Lacosamide*

Le lacosamide (Vimpat®) est un antiépileptique de troisième génération. Il a récemment reçu l'approbation en monothérapie dans l'épilepsie partielle aux états unis (2014) et en Europe (2016).

Dans des modèles expérimentaux chez des animaux avec induction de manie sous cocaïne, le lacosamide à faible dose a montré une réduction significative de la manie par rapport à la lamotrigine (Lamictal®) et à l'acide valproïque (Dépakote®) qui nécessitaient eux de fortes doses (49). En revanche, à forte dose, il augmentait le seuil d'autostimulation et donc le risque de manie même en l'absence de cocaïne. Le lacosamide a également montré des effets antidépresseurs et anxiolytiques chez les patients présentant une épilepsie ainsi que des symptômes dépressifs et anxieux comorbides. Une étude espagnole de 2014 montrait une disparition des crises chez 55% des patients (n=31) avec une réduction des symptômes dépressifs et anxieux aux 3^{ème} et 6^{ème} mois de suivi (49). Une étude de 2016 montrait que le lacosamide n'induisait pas de modification significative sur le plan cognitif, de l'humeur et de la qualité de vie et pouvait donc être utilisé en toute sécurité (50). Une étude prospective de 2017 (51) a examiné les effets du lacosamide en association avec un autre antiépileptique sur l'humeur et la qualité de vie chez des patients adultes présentant des crises partielles. Le lacosamide à des posologies allant de 50 à 300 mg/jour s'avérait efficace dans la réduction de la manie, de la dépression et de l'anxiété et améliorait également le fonctionnement global chez les patients avec un trouble bipolaire de types I ou II, avec peu d'effets secondaires par comparaison aux autres antiépileptiques et à des doses inférieures à celles utilisées dans le traitement de l'épilepsie (49). Cela allait contre une étude systématique de 2013 qui avait observé des effets controversés sur l'humeur et les cognitions mais dans une population pédiatrique (49). Une autre étude de 2018 (52) a montré que le lacosamide semblait avoir un effet positif sur les symptômes anxieux et dépressifs, indépendamment du contrôle des crises convulsives qui avait également un effet positif sur la symptomatologie thymique. L'ajout

du lacosamide à un autre antiépileptique était associé à des taux d'absence de crise convulsive de 9% à 12 mois (53).

Le lacosamide et le valproate de sodium avaient une efficacité comparable chez les patients en état de mal épileptique résistant au lorazépam (54). Chez les adultes présentant un état de mal épileptique résistant aux benzodiazépines, le taux de réponse à la lacosamide était plus élevé, avec des doses ajustées en fonction du poids supérieures à 5,3 mg/kg (55).

3. *Anti épileptiques avec effets dépressogènes*

Les patients souffrant d'épilepsie peuvent présenter des effets secondaires psychiatriques liés au traitement (56). Une titration rapide du traitement, un trouble psychiatrique comorbide, une épilepsie temporale résistante au traitement semblent être les facteurs de risque les plus importants de développer des effets indésirables psychiatriques (56). Les patients avec une épilepsie résistante au traitement sont plus susceptibles de présenter une comorbidité psychiatrique car des crises non contrôlées sont un facteur de risque de développer des symptômes psychiatriques et donc par conséquent il y a un risque augmenté d'effets indésirables psychiatriques (56). Les antiépileptiques ont des mécanismes d'action complexes avec des effets additionnels sur l'humeur et le comportement. De nombreuses études ont indiqué que certains antiépileptiques étaient associés à la production de symptômes dépressifs pendant que d'autres avaient probablement un effet antidépresseur. Des effets secondaires psychiatriques peuvent aussi être dus à l'arrêt de médicaments antiépileptiques ayant des propriétés régulatrices de l'humeur comme ceux vus précédemment (12). Ces effets secondaires peuvent également être dû à l'effet inducteur enzymatique des antiépileptiques chez les patients étant déjà sous antidépresseurs et peuvent donc déstabiliser leur humeur en les rendant moins efficaces (12).

Les barbituriques, le vigabatrine (Sabril®) et le topiramate (Epileptal®) étaient plus impliqués dans l'apparition de symptômes dépressifs que les autres antiépileptiques (12). Les effets pharmacologiques de type « GABAergique » pouvaient expliquer les effets dépressogènes des antiépileptiques.

La tiagabine (Gabitril®), le lévétiracétam (Keppra®) et le felbamate (Taloxa®) ont montré un risque intermédiaire de développer un trouble dépressif, avec une prévalence d'environ 4% ou moins selon les études (12). Les données sur le zonisamide (Zonegran®) sont rares, mais il semble que des troubles de l'humeur peuvent se produire en particulier à forte posologie.

La phénytoïne (Di-Hydan®), l'éthosuximide (Zarontin®), la carbamazépine (Tégrétol®), l'oxcarbazépine (Trileptal®), la gabapentine (Neurontin®), le valproate de sodium, la prégabaline (Lyrica®) et la

lamotrigine (Lamictal) sont tous associés à de faibles risques de développer un trouble dépressif (<1%), et plusieurs de ces médicaments antiépileptiques semblent avoir un effet positif sur l'humeur (12). C'est pour cela qu'ils sont d'ailleurs utilisés dans le cadre de dépression unipolaire comme le Lyrica et d'autres dans le cadre de dépression bipolaire comme la carbamazépine, le valproate de sodium et la lamotrigine. L'oxcarbazépine n'ayant pas l'AMM en France dans les trouble bipolaires (48).

Dans la plupart des cas, l'utilisation de la monothérapie, avec des titrages lents peut réduire considérablement l'incidence des troubles de l'humeur.

Le brivaracétam (Briviact®) est un nouvel antiépileptique structurellement lié au lévétiracétam (Kepra®). Il est hautement sélectif pour les vésicules pré synaptiques (SV2A) avec une affinité 15 à 30 fois supérieure au lévétiracétam. Il a été étudié dans un hôpital londonien sur une série de cas de 25 patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante avec une comorbidité psychiatrique (56). La dose médiane de brivaracétam utilisée dans cette étude était de 150 mg et la période médiane de suivi de 8 mois. Vingt patients avaient une épilepsie localisée, quatre une épilepsie généralisée et un avait une épilepsie non classifiée. Parmi eux, 76% présentaient un trouble de l'humeur, 12% un déficit intellectuel avec des troubles autistiques et du comportement et 12% un trouble psychotique. 40% des patients présentaient une réduction des crises convulsives d'au moins 50% mais aucun d'entre eux ne présentait une disparition totale des crises. Un total de 44% des patients avaient arrêté le brivaracétam, 20% à cause d'effets indésirables, 20% par manque d'efficacité et 4% pour les deux motifs. Ces effets indésirables rapportés étaient une dépression dans 8% des cas, un comportement agressif dans 8% et les deux dans 4% des cas. Un total de 91,6% avaient déjà reçu du lévétiracétam (Kepra®), la moitié l'avaient arrêté en raison d'effets indésirables. Trois quarts (77%) des patients qui avaient développé des effets indésirables avec le lévétiracétam toléraient bien le brivaracétam, suggérant ainsi qu'il était mieux toléré que le lévétiracétam chez les patients présentant des comorbidités psychiatriques. Le rôle de la protéine SV2A pour les effets indésirables avec le lévétiracétam a été remis en cause lors de cette étude. En effet le brivaracétam est hautement sélectif pour la protéine SV2A et a une affinité 30 fois plus importante pour cette protéine que le lévétiracétam et devrait donc être moins bien toléré que ce dernier en entraînant un risque plus élevé d'effets indésirables psychiatriques or ce n'est pas le cas, il semble mieux toléré. La protéine SV2A n'est donc pas un mécanisme pertinent pour expliquer ces effets indésirables (56).

4. Antiépileptiques et risque suicidaire

Les études restent très controversées sur ce sujet. La Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis a publié en 2008 une série de recommandations concernant 11 antiépileptiques qui augmenteraient le risque d'idéations suicidaires et de suicide suite à la publication d'un essai

thérapeutique montrant une augmentation du risque suicidaire dans le groupe traité par un antiépileptique (12). Elle a montré une légère augmentation du risque d'idées suicidaires chez les patients traités par ces médicaments (0,43% chez les patients recevant des anticonvulsivants contre 0,24% chez les patients sous placebo) et se rapporte en grande partie à des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie pour d'autres indications que l'épilepsie (47). Cependant il y a eu de nombreuses faiblesses de méthodologie au niveau de cette étude. En effet les données ont été collectées d'après des rapports d'événements indésirables, ils n'ont donc pas été systématiquement interrogés pour savoir s'ils avaient eu des idées suicidaires ou de tentative de suicide. Ces données ont été analysées rétrospectivement et n'ont donc pas respecté les bases d'un essai contrôlé, d'où le faible niveau de preuve de cette conclusion hâtive. Des études plus récentes montrent au contraire que la mise en route d'un traitement antiépileptique diminue les idéations suicidaires et les passages à l'acte suicidaires (12).

Les recommandations actuelles sont donc de bien informer les patients sur les effets psychiatriques éventuels liés à l'emploi de médicaments antiépileptiques et sur le dépistage systématique du risque suicidaire en consultation (12). Comme vu précédemment, le risque suicidaire pourrait être lié à la fréquente comorbidité de l'épilepsie avec un trouble psychiatrique plutôt qu'à l'introduction d'un traitement antiépileptique et le risque augmenté de suicide qui a bien été prouvé dans cette population doit nécessiter de toute façon, d'une évaluation et d'un suivi psychiatrique régulier .

B. IMPACT DES TRAITEMENTS EN PSYCHIATRIE SUR LA MALADIE EPILEPTIQUE

1. *Antidépresseurs*

Etant donné la prévalence importante vie entière des troubles de l'humeur et des troubles anxieux chez les patients souffrant d'épilepsie, on pourrait s'attendre à ce que les antidépresseurs soient prescrits très fréquemment (57). Pourtant ce n'est pas le cas et l'une des raisons principales provient d'une fausse croyance des cliniciens qui penseraient que les antidépresseurs seraient pro-convulsivants, constituant le principal obstacle au traitement pharmacologique des troubles de l'humeur et des troubles anxieux chez les patients présentant une épilepsie.

1.1 *Effets pro/anticonvulsifs*

Loin d'abaisser le seuil épiléptogène, les antidépresseurs ont des effets anticonvulsivants chez les sujets souffrant de dépression (12). La plupart des crises d'épilepsie sous antidépresseurs apparaissent lors de surdosages médicamenteux. Si une dose modérée d'antidépresseur sérotoninergique protège de l'épilepsie, une dose élevée aurait un effet pro convulsivant (12). Cette différence d'effet en fonction de la dose avait d'ailleurs été montrée dans des modèles animaux, lors d'injection intra

hippocampiques de sérotonine (12). Dans une revue de la littérature récente regroupant 51 études, les deux tiers des études ont suggéré un effet anti convulsivant tandis qu'aucun effet ou un effet pro convulsivant ait été rapporté dans les autres (11). Dans des modèles animaux, ont été administré des perfusion hippocampique de sérotonine, et les concentrations extracellulaires ont été corrélées avec la production et la fréquence des crises convulsives. Lorsque les concentrations extracellulaires variaient entre 80 et 350 % par rapport aux niveaux de référence, les rats étaient protégés contre les convulsions, tandis que des concentrations 9 fois supérieures aux niveaux de référence étaient associées à un effet pro convulsivant. Il convient de noter que les mêmes auteurs ont montré un effet antiépileptique similaire avec la dopamine chez le même modèle animal (11). Les concentrations extracellulaires élevées de sérotonine ont été associées à des augmentations significatives du glutamate extracellulaire et augmente dans l'épileptogénèse. Les résultats de cette étude vont dans le sens de ce qui est observé dans la pratique clinique, où la plupart des crises convulsives attribuées aux antidépresseurs chez l'homme ont été associées aux surdosages.

Une étude observationnelle rétrospective américaine de 2017 a également montré que les ISRS ou les ISRNA non seulement ne semblaient pas aggraver les crises mais qu'ils pouvaient justement être associés à une diminution de la fréquence de ces crises chez les patients présentant une épilepsie. (58). Des expérimentations chez les animaux ont montré que les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antidépresseurs tricycliques pouvaient avoir des effets anti épileptiques (57). De plus, ces antidépresseurs semblaient donner une bonne réponse thérapeutique sur les symptômes psychiatriques indépendamment de la fréquence et du contrôle des crises. Une étude rétrospective publiée en 2011 a évalué les effets des antidépresseurs sur la fréquence des crises chez les patients atteints d'épilepsie et traités par antiépileptique sur une période d'un an. Elle a inclus avec 121 patients présentant une épilepsie traités par antidépresseurs et 300 patients avec une épilepsie n'ayant pas reçu d'antidépresseur. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la fréquence des crises que ce soit un antidépresseur de 1^{ère} ou 2^{ième} génération. Les patients avec épilepsie traités par antiépileptiques pouvaient prendre un antidépresseur sans augmentation de la fréquence des crises (59).

Une étude plus récente a été réalisée pour également évaluer si les ISRS et ISRNA pouvaient affecter la fréquence des crises épileptiques et si cet effet était indépendant de la réponse des troubles de l'humeur ou anxieux à ce traitement. Aucun des patients qui avaient initialement une fréquence de crise inférieure à une par mois n'a eu d'augmentation de la fréquence de ses crises ou n'a développé une crise généralisée tonico-cloniques après l'utilisation d'un antidépresseur (60). Parmi les patients qui avaient initialement une fréquence de crise égale ou supérieure à une par mois, 27,5% ont présenté une réduction de fréquence de crise devenant inférieure à une par mois, ce qui suggère un effet positif

des ISRS et ISRNA sur la fréquence des crises. Parmi eux, 48% ont montré une réduction de plus de 50% dans la fréquence des crises après l'initiation d'un traitement antidépresseur par ISRS ou ISRNA (60). Une réponse thérapeutique sur la fréquence des crises avec des ISRS et ISRNA était trouvée chez 73% des patients. Elle était indépendante de l'amélioration de la symptomatologie psychiatrique (60). Les ISRS et les ISRNA semblent avoir également une bonne réponse thérapeutique sur les symptômes psychiatriques indépendamment de la fréquence des crises (60). Ces données semblent confirmer les observations précédentes d'essai ouvert suggérant que les ISRS et ISRNA n'aggravent pas la fréquence des crises et pouvaient donc être utilisés dans le traitement des troubles dépressifs et anxieux chez les patients présentant une épilepsie.

Au contraire, les antidépresseurs tricycliques sont connus comme étant pro convulsivants (3) et la clomipramine (Anafranil®) est associée à une augmentation de l'incidence des crises d'épilepsie (12) et ne sont donc pas recommandés en première intention chez les patients présentant une épilepsie.

Les symptômes dépressifs dans l'épilepsie se traitent donc comme les dépressions caractérisées primaires. De même que lors d'un trouble thymique primaire, il est important de distinguer chez les patients présentant une épilepsie, la dépression unipolaire de la dépression bipolaire car l'utilisation inappropriée d'antidépresseurs dans le trouble bipolaire peut conduire à un virage maniaque et augmente le risque convulsif pour certains (12).

1.2 Interactions

Du fait que la prescription d'antidépresseurs et d'antiépileptiques doit être fréquente chez ces patients, même s'il y a actuellement encore beaucoup de réticence à les prescrire, les cliniciens se doivent de connaître les interactions pharmacodynamiques entre les antidépresseurs et les antiépileptiques afin d'éviter l'aggravation d'effets indésirables résultant de la combinaison des deux traitements ayant des effets indésirables communs. Ils sont cependant limités par le faible nombre de données. On peut retrouver :

- la potentialisation d'un gain pondéral pouvant être causée par la gabapentine (Neurontin®), l'acide valproïque, la carbamazépine (Tégrétol®), la prégabaline (Lyrica®), les ISRS et les ISRNA (57).
- les effets indésirables d'ordre sexuel (une dégradation de la libido, une anorgasmie, une impuissance) peuvent être fréquents avec les antiépileptiques barbituriques comme le phénobarbital (Gardéнал®) et la primidone (mysoline®) mais aussi avec d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Ils sont liés à la synthèse de l'hormone sexuelle « *sex-hormone binding globuline* ». Les ISRS et les ISRNA sont aussi connus pour leurs effets indésirables d'ordre sexuel (57). L'altération de la libido, des fonctions érectiles, la sécheresse

vaginale, les troubles éjaculatoires et les troubles de l'orgasme sont fréquemment rapportés chez les patients traités par ISRS. De plus, ces troubles induits par les antidépresseurs peuvent ne pas se résoudre après l'arrêt du traitement et persister indéfiniment menant au syndrome « post SSRI sexual dysfunction » (58). Bien que les dysfonctions sexuelles durant le traitement antidépresseur aient plusieurs étiologies, l'incidence et la nature des troubles sexuels varient selon le type d'antidépresseurs. Ils sont plus fréquents avec les ISRS (58). En effet tandis que la dopamine a un effet positif sur la sexualité, la sérotonine a un effet inhibiteur. Beaucoup de récepteurs sérotoninergiques, excepté 5HT1A et 1B/D, sont connus pour avoir un effet négatif sur l'éjaculation et l'érection. En effet, la stimulation des récepteurs 5HT1A est connue pour faciliter l'éjaculation et la satiété sexuelle. Les antidépresseurs agissant sur ces récepteurs sont la mirtazapine (Norset®) ou alors les nouveaux antidépresseurs comme la vilazodone (Viibry®) et la vortioxétine (Brintellix®). En première intention, chez les patients présentant une épilepsie, pour éviter les effets indésirables d'ordre sexuel, on utilisera les ISRNA comme la duloxétine (Cymbalta®) et la venlafaxine (Effexor®), qui ont moins d'effets indésirables sexuels (58). Des études pré cliniques ont montré que le duloxétine (Cymbalta®) avait un possible rôle protecteur sur les crises épileptiques lorsqu'il est utilisé à dose thérapeutique. Ces études supportent l'idée que la duloxétine est un bon antidépresseur chez les patients présentant une épilepsie ayant des dysfonctionnements sexuels (58). D'autre part, les antidépresseurs non sérotoninergique comme le bupropion (Zyban®) ont peu d'effet indésirables sur la fonction sexuelle et peuvent donc la favoriser. Mais le bupropion (Zyban®) est convulsivant à dose thérapeutique ce qui est important à prendre en compte chez les patients avec épilepsie. Ainsi, les médecins impliqués dans la prise en charge de ces patients doivent tenir compte de la fonction sexuelle de leurs patients lorsqu'ils prescrivent des antidépresseurs puisque beaucoup d'entre eux, surtout les ISRS causent des dysfonctions sexuelles et dégradent la qualité de vie (58). L'impact direct des crises est un facteur de confusion car il peut affecter la libido donc à ne pas négliger (57). Les symptômes ou les troubles dépressifs sont également associés à une altération des fonctions sexuelles qu'ils soient traités ou non (58). Effectivement il y a une association bidirectionnelle entre la dépression et les dysfonctions sexuelles, les individus souffrant de dépression ont 50 à 70% de risque de développer des troubles sexuels pendant que ceux qui ont des troubles sexuels ont 130 à 210% de risque de développer un trouble dépressif (58).

- la potentialisation d'une ostéopénie et d'une ostéoporose avec l'effet inducteur enzymatique des antiépileptiques et ISRS. Plusieurs études ont suggéré que l'exposition aux ISRS est associée à une diminution de la densité minérale osseuse avec des fractures des os (57).

- l'effet inducteur enzymatique des antiépileptiques (carbamazépine, primidone, phénobarbital et phénytoïne) peut significativement réduire la concentration des antidépresseurs et des antipsychotiques et donc leur efficacité (61).

2. *Antipsychotiques*

Selon Alper et al, l'influence des traitements antipsychotiques sur le risque épileptique varie selon les molécules (12). Le risque est augmenté avec la clozapine (Leponex®), l'olanzapine (Zyprexa®) et la quétiapine (Xeroquel®). Il n'est pas modifié avec la rispéridone (Risperdal®), l'aripiprazole (Abilify®) et la zypasidone (Zeldox®).

Beaucoup de traitements antipsychotiques d'ancienne ou de nouvelle générations incluant la clozapine (Leponex) abaissent le seuil épileptogène et peuvent augmenter la fréquence des crises. Il est donc nécessaire de connaître ces aspects en cas d'utilisation simultanée d'antiépileptiques et d'antipsychotiques pour le contrôle des crises et l'efficacité du traitement psychiatrique (12).

Les antipsychotiques comme les antidépresseurs vu précédemment ont un effet pro convulsivant en cas de surdosage (12).

3. *Méthylphénidate*

Il y a 3,5 fois plus de risque pour les enfants atteints de trouble déficitaire attentionnel avec hyperactivité (TDAH) de présenter une épilepsie (12). Le praticien peut hésiter à prescrire le méthylphénidate par crainte de déclencher une crise d'épilepsie. Or il n'existe pas de données suffisantes pour considérer que la prise de méthylphénidate augmente le risque d'épilepsie. Au contraire certaines études ont montré une diminution du risque de développer une épilepsie (12).

Ainsi, quand une crise d'épilepsie survient chez un patient sous méthylphénidate, il se peut que cette crise soit due au traitement ou à l'évolution naturelle du TDAH. En effet il est possible que certaines anomalies génétiques retrouvées dans le TDAH expliquent une hyperactivité corticale responsable de l'épilepsie (12).

4. *Lithium*

Le Lithium (Téralithe®) peut être responsable de convulsions dans un contexte de surdosage aigu ou chronique. Le risque paraît particulièrement important en cas de surdosage chronique, lorsque la clairance rénale, seule voie d'élimination, est diminuée (62). Le lithium serait très légèrement pro

convulsivant à dose thérapeutique mais de manière plus marquée en cas de surdosage (12). Dans une étude portant sur des patients présentant une épilepsie, le lithium était le médicament psychotrope le plus fréquemment prescrit dans le groupe du risque suicidaire de façon significative. L'utilisation plus élevée du Lithium dans le groupe à risque suicidaire est probablement liée à la connaissance de l'effet protecteur du lithium contre le suicide (36).

5. *Benzodiazépines*

Les benzodiazépines sont des molécules avec une action GABAergique. Elles ont des propriétés anti-convulsivantes et peuvent donc être utilisées dans l'épilepsie (12). Elles sont d'ailleurs le traitement de 1ère intention de la crise convulsive.

L'angoisse ictale n'est pas sensible au traitement anxiolytique et relève d'un traitement antiépileptique car il s'agirait de mécanismes physiopathologiques différents tout comme l'anxiété post ictale déjà vu précédemment.

C. TRAITEMENT DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE EPILEPSIE

Comme dit précédemment, le traitement des troubles dépressifs inter ictaux est similaire à celui de la dépression d'origine psychiatrique (4). Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) sont donc recommandés en traitement de première intention en raison de leur profil de tolérance favorable et en évitant les effets pro convulsifs associés à d'autres antidépresseurs comme les antidépresseurs tricycliques. La sertraline (Zoloft®), le citalopram (Seropram®), la reboxetine (Edronax®), la mirtazapine (Norset®) et la fluoxétine (Prozac®) ont tous montré un effet bénéfique dans des essais thérapeutiques ouverts. Il n'y a cependant pas eu d'essais contrôlés randomisés pour comparer les ISRS aux autres types d'antidépresseurs ou aux anti épileptiques à effet antipsychotique.

Pour le traitement des troubles psychotiques inter ictaux, l'inefficacité des antipsychotiques en monothérapie est compatible avec la description de Blumer c'est-à-dire que l'IPP serait une forme sévère de l'IDD. Toutefois l'antipsychotique en association avec un antidépresseur est d'une importance cruciale car dans des essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle contre placebo, la sertraline (Zoloft®) associée à l'aripiprazole (Abilify®) montrait une supériorité par rapport à la sertraline (Zoloft®) en monothérapie (4). La sertraline (Zoloft®) avec des faibles doses d'aripiprazole (Abilify®) peut donc être considérée comme le traitement du trouble dysphorique inter ictal réfractaire lorsqu'il y a des manifestations psychotiques (4).

Une description récente d'un cas d'une patiente au Japon supportait cette hypothèse (4). Une patiente de 64 ans avec une épilepsie du lobe temporal a été admise en psychiatrie après une tentative de suicide. Elle n'avait pas d'antécédent familial de trouble de l'humeur ou d'épilepsie et présentait des crises d'épilepsie depuis l'adolescence. Son traitement antiépileptique avait réduit la fréquence des crises pendant plusieurs mois. Les symptômes psychiatriques débutent à l'âge de 55 ans, s'aggravant par la suite jusqu'à son passage à l'acte. Quelques mois avant sans hospitalisation la patiente présentait des hallucinations cénesthésiques traitées par de la pérospirone (Lullan®) et de la rispéridone (Risperdal®) à 1mg mais sans efficacité. L'électroencéphalogramme, l'Imagerie cérébrale par résonance magnétique et l'EDC SPECT révèlent une épilepsie du lobe temporal droite avec une sclérose hippocampique droite. A l'entrée d'hospitalisation, la rispéridone (Risperdal®) est augmentée à 4 mg puis remplacée par de l'aripiprazole (Abilify®) à 3 mg mais toujours sans efficacité sur les hallucinations cénesthésiques qu'elle décrivait. Deux épisodes dépressifs seront observés durant son hospitalisation aboutissant à un diagnostic de trouble dysphorique inter ictal. La sertraline (Zoloft®) est donc débutée à 25 mg, jusqu'à une posologie minimale efficace de 100 mg. On observe une amélioration de la symptomatologie dépressive et hallucinatoire. Une recrudescence des symptômes dépressifs était observée à chaque fois que l'on supprimait l'aripiprazole (Abilify®) en ambulatoire. Les suites étaient favorables, quelques symptômes psychotiques persistaient mais n'affectaient pas son quotidien, la symptomatologie thymique était stable et les crises totalement contrôlées.

La mise en place d'un traitement psychiatrique est donc primordiale car le contrôle de la symptomatologie psychiatrique permet également l'amélioration de la pathologie épileptique avec un contrôle des crises convulsives.

D. NEUROSTIMULATION

Chez les patients présentant une dépression résistante au traitement ou ayant des effets indésirables liés au traitement, la neurostimulation doit être considérée. Il existe actuellement plusieurs traitements par neurostimulation et d'autres sont en évolution. Ainsi l'électroconvulsivothérapie (ECT), la stimulation du nerf vague (VNS) et la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) peuvent être employées dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé, incluant les patients présentant une comorbidité épileptique. Les modalités de la neurostimulation ont plusieurs avantages incluant un profil de sécurité globale positif, l'absence d'interaction avec les antiépileptiques, et dans certains cas pour l'ECT et la VNS des bénéfices anti convulsifs (63).

1. *Sismothérapie ou électroconvulsivothérapie (ECT)*

1.1 *Définition, histoire, mécanismes*

Le concept de l'électroconvulsivothérapie pour traiter le trouble dépressif caractérisé remonte aux années 1930 quand Meduna (neuropsychiatre hongrois) a proposé que l'épilepsie et la schizophrénie constituent un « antagoniste biologique » et que l'induction des crises protège de la psychose. Malgré le manque de preuve de cette théorie, l'électroconvulsivothérapie est actuellement utilisée pour traiter avec succès les psychoses réfractaires. Meduna a d'abord utilisé le camphre pour induire les crises chez les patients atteints de schizophrénie. En 1938, une équipe de médecins italiens dirigée par Cerletti et Bini était la première à administrer avec succès de l'électricité pour l'induction de crises. Suite à cette découverte et devant la rareté relative des traitements efficaces disponibles pour le trouble dépressif caractérisé et la psychose, les séances d'électroconvulsivothérapie deviennent largement répandues aux Etats Unis et en Europe dans le traitement du trouble dépressif caractérisé et de la psychose (63). Cette technique thérapeutique consiste à appliquer un courant électrique de faible charge à l'aide de deux électrodes placées au niveau du scalp du sujet (47). Ce courant électrique est ainsi à l'origine d'une crise comitiale généralisée (47).

Une séance d'électroconvulsivothérapie d'aujourd'hui inclut un monitoring cardiaque, une anesthésie générale, des myorelaxants (63) afin d'éviter certains effets indésirables de la crise comitiale tels que les ruptures ostéoligamentaires ou les douleurs musculaires (47). Elle est largement utilisée dans les troubles de l'humeur réfractaires au traitement médicamenteux (trouble dépressif caractérisé, dépression bipolaire et manie) aussi bien que dans les psychoses réfractaires (schizophrénie, trouble schizo-affectif et psychose d'origine organique). Les séances d'électroconvulsivothérapie sont également utilisées avec succès dans les épilepsies réfractaires ou les états de mal épileptiques (63). Ces dernières années, il y a eu une résurgence de l'usage des ECT en particulier chez les patients avec un trouble dépressif caractérisé résistant (63).

Malgré des années de recherches, les mécanismes d'action de la sismothérapie sont encore inconnus. Plusieurs théories ont été formulées, incluant des changements neurophysiologiques, des altérations dans les neurotransmetteurs (dopamine principalement), des changements neuroendocriniens ou de la neuroplasticité, aussi bien que des altérations fonctionnelles dans l'axe surrénalien hypothalamo-hypophysaire (63). Il existe des arguments pour penser que l'induction d'une crise généralisée est requise mais non suffisante pour expliquer les effets bénéfiques antidépresseurs. En effet, des études suggèrent qu'une charge électrique excédant le seuil épileptogène (six fois le seuil pour l'ECT unilatérale droite et deux fois le seuil pour l'ECT bilatérale) est nécessaire pour un bénéfice

antidépresseur (63). Une étude récente d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique montre que les ECT apportent des alternatives dans la connectivité cérébrale fonctionnelle (63).

1.2 Indications

Les indications des ECT sont :

- la dépression unipolaire, elle est réservée au traitement des patients présentant un trouble dépressif caractérisé résistant au traitement (63). Les exceptions sont les idéations suicidaires sévères, les dépressions psychotiques, la dépression avec contre-indication médicamenteuse ou grossesse. De plus, les ECT peuvent être utilisées chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé et qui ont eu une réponse positive aux ECT dans le passé (63). Des études ont montré que les ECT étaient le meilleur traitement antidépresseur pour le trouble dépressif caractérisé avec des taux de réponses (50% d'amélioration des symptômes dépressifs) allant de 70 à 90% et des taux de rémission allant de 40 à 50% (63) dans les cas où il n'y a pas eu d'amélioration après l'essai de deux à trois traitements antidépresseurs bien conduits.
- le trouble bipolaire : bien que moins étudiées dans la dépression bipolaire que dans la dépression unipolaire, les ECT se sont montrées aussi ou plus efficaces que les tricycliques, ou les IMAO, ainsi que le placebo. Les ECT se sont montrées également efficaces dans le pôle opposé du trouble bipolaire, la manie. Environ 80% des patients maniaques répondent à une cure de sismothérapie (63). L'ECT peut particulièrement convenir au traitement de la manie chez les femmes enceintes, là où beaucoup de médicaments anti maniaques (thymorégulateurs anticonvulsivants principalement) sont potentiellement dangereux pour le fœtus.
- La catatonie : les antipsychotiques n'ont aucune efficacité dessus. Typiquement le patient catatonique reçoit plusieurs benzodiazépines mais des études récentes ont montré que l'efficacité des benzodiazépines était limitée. L'ECT peut être employée si la catatonie persiste (63).
- La schizophrénie ou psychose réfractaire : il existe plusieurs données qui supportent que l'ECT n'est pas un traitement antipsychotique efficace comme traitement de première ligne pour la schizophrénie. L'APA (*American Psychiatric Association*) recommande l'usage des ECT pour la psychose réfractaire ou la schizophrénie réfractaire, typiquement dans les cas où la psychose émergente est à risque auto ou hétéro agressif, ou dans les cas de résistance à la clozapine.
- Les patients présentant une épilepsie et une comorbidité de dépression ou de psychose réfractaire au traitement peuvent recevoir des ECT en toute sécurité (63). En effet il y a une preuve que les ECT augmentent le seuil épiléptogène au cours du traitement (63) spécifiquement avec une titration graduée de la dose, en l'augmentant avec l'âge, le placement bilatéral des électrodes, le nombre de séances d'ECT et certains traitements (63). Une revue

récente de la littérature incluant 14 études montre que l'utilisation des ECT chez les patients présentant une épilepsie réfractaire ou un état de mal épileptique induit un contrôle significatif des crises (63). Les mécanismes ne sont pas connus, toutefois un mécanisme possible pourrait être le recrutement des voies d'inhibition de l'acide GABAergique.

1.3 Contre-indications

L'ECT a été démontré être sans danger pendant la grossesse, chez les personnes avec un pace maker ou un défibrillateur cardiaque implantable. Cependant les patients ayant des antécédents récents (moins de 3 à 6 mois) d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, ou ceux ayant un trouble cardiaque non stabilisé (hypertension artérielle sévère, arythmie, angine de poitrine), une augmentation de la pression intra crânienne, et un risque augmenté d'hémorragie cérébrale (anévrisme instable, hémorragie récente) doivent être évalués par le spécialiste approprié avant de recevoir des séances d'électroconvulsivothérapie.

L'épilepsie ne fait donc aucunement partie des contre-indications de la sismothérapie.

1.4 Effets indésirables

Les plus fréquents sont les douleurs musculaires, les douleurs de la mâchoire, les céphalées et les nausées. Beaucoup de ces effets indésirables sont résolus par l'administration d'analgésique pendant le traitement. Rarement, on observe des complications cardiovasculaires incluant une hypo ou hypertension artérielle, une tachycardie et une arythmie durant les séances de sismothérapie. Elles sont traitées médicalement si besoin.. Le taux de mortalité de l'électroconvulsivothérapie est équivalent à celui de l'anesthésie générale 1/10 000 patients ou 1/80 000 traitements par sismothérapie. C'est beaucoup plus bas que les taux de mortalité de l'épisode dépressif caractérisé non traité (63). Les effets indésirables les plus soigneusement étudiés et controversés sont les effets indésirables cognitifs et troubles de la mémoire. Souvent l'électroconvulsivothérapie est associée à une amnésie antérograde. Cet effet indésirable est typiquement court et résolutif après la fin des séances d'ECT. Les patients peuvent aussi faire l'expérience d'amnésie rétrograde, elle se manifeste dans les premiers mois suivant les séances de sismothérapie, et peut se prolonger plus longtemps. (63). La méthode utilisée pour l'électroconvulsivothérapie, particulièrement le placement bilatéral des électrodes, peut affecter la mémoire des événements personnels antérieurs.

Les effets secondaires cognitifs sont associés à des facteurs spécifiques incluant le placement bilatéral des électrodes, des doses de stimulation plus élevée et des pulsations plus longues (formes d'onde de pouls). Un âge avancé, la co-administration de médicaments tels que les anticholinergiques, le statut cognitif initial sont aussi susceptibles de contribuer à des déficits cognitifs. Parce que le trouble

dépressif caractérisé est associé à des déficits sur la mémoire, les effets antidépresseurs de la sismothérapie mènent souvent à une amélioration de la mémoire et de la qualité de vie (63).

Il a été suggéré que les séances d'ECT pouvaient augmenter le risque d'épilepsie mais une petite quantité d'études rétrospectives ne supportaient pas cette hypothèse. Une étude danoise de 2018 (64) avait donc pour objectif d'examiner la relation entre les séances d'ECT et l'apparition d'une épilepsie ultérieure chez les patients avec un trouble de l'humeur. Cette étude a également exploré si l'association variait avec le nombre de séances d'ECT et le temps écoulé depuis le dernier traitement. La survenue d'une épilepsie a été évaluée de janvier 2005 à novembre 2016 sur 169 457 patients ayant eu un contact hospitalier pour un trouble thymique identifiés via le registre national danois. 5 875 patients ont eu au moins une séance d'ECT et 1 873 patients ont développé une épilepsie (taux d'incidence: 213/100 000 années-personnes) pendant un suivi moyen de cinq ans. Chez les patients de moins de 40 ans, il a été constaté une faible association positive entre l'ECT et un diagnostic ultérieur d'épilepsie, en effet l'ECT a été associée à un taux plus élevé d'épilepsie (hazard ratio (HR) = 1,84; intervalles de confiance à 95% (IC) = [1.24- 2.74]). Chez les patients âgés de 41 à 60 ans, l'électroconvulsivothérapie n'a pas été associée à l'épilepsie, alors que pour ceux de plus de 60 ans traités par ECT une faible association négative a été observée, effectivement le taux d'épilepsie dans cette tranche d'âge était plus faible (HR = 0,57; (95% IC = [0,37-0,89])). Ces associations peuvent être sujettes à des facteurs de confusion résiduels et nécessitent donc d'être répliquées.

2. *Stimulation du nerf vagal (VNS)*

La stimulation du nerf vagal cervical gauche est un traitement de l'épilepsie réfractaire approuvé par la Food and Drug Administration (FDA). La première série de cas montrant les effets anticonvulsivants de la VNS a été publiée en 1990 (63). Deux essais ont par la suite montré l'efficacité de la VNS dans l'épilepsie partielle réfractaire (63). Deux autres études ont mesuré spécifiquement la réduction de symptômes dépressifs chez les patients présentant une épilepsie réfractaire recevant la VNS. Les deux études avaient retrouvé une réduction de la dépression chez les patients recevant de la VNS indépendamment de la réduction de la fréquence des crises (63). Cette découverte fortuite a incité l'étude de la VNS chez les patients ayant une dépression résistante au traitement sans comorbidité épileptique. En 2005, deux larges essais cliniques ont montré l'efficacité antidépressive de la VNS chez les patients présentant une dépression résistante au traitement médicamenteux. Ainsi, la FDA a approuvé l'usage de VNS adjuvante pour le traitement du trouble dépressif caractérisé chez les patients qui ne répondaient pas à quatre antidépresseurs ou plus. Toutefois, malgré l'approbation de la FDA, le CMS (*United States Committee on Medicare and Medicaid Services*) en 2007 a choisi de ne pas rembourser la VNS dans la dépression résistante, argumentant que ce traitement était

expérimental et non validé. La VNS est toutefois valable pour les patients avec une épilepsie partielle réfractaire au traitement.

Toutes les études sur la stimulation du nerf vagal dans le trouble dépressif résistant ont montré une efficacité antidépressive avec des taux de réponses allant de 30 à 53% (63). Un important problème du traitement de la dépression résistante est de maintenir l'efficacité. Les études de la stimulation du nerf vagal dans la dépression résistante ont montré des taux de réponse positive importants, avec une majorité de patients dont la réponse a été maintenue sur un ou deux ans (63). Une autre étude a montré chez six patients qui présentaient une dépression résistante évoluant depuis 15 à 33 ans une rémission de la symptomatologie dépressive avec la VNS prolongée jusqu'à une moyenne de 9,2 ans (63). En général, la dose électrique était moindre dans le trouble dépressif résistant que dans l'épilepsie réfractaire.

3. *Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)*

Comme l'électroconvulsivothérapie et la stimulation du nerf vagal, la rTMS est un traitement émergent en psychiatrie qui est utilisé principalement dans la dépression. Il a reçu l'approbation de la FDA dans la dépression en 2007. Ce traitement par neurostimulation utilise un champ électromagnétique pulsé de forte puissance pour induire une dépolarisation/hyperpolarisation des neurones corticaux. Contrairement à l'électroconvulsivothérapie, la stimulation transcrânienne répétée a l'avantage que le champ magnétique traverse le crâne sans la déviation considérable du courant observée dans les séances d'ECT. Contrairement à l'électroconvulsivothérapie, le but de la rTMS n'est pas d'induire une crise généralisée mais plutôt d'altérer le seuil épileptique de façon temporaire dans des régions cérébrales spécifiques (principalement le cortex cérébral pré frontal). De plus, la rTMS ne requière pas d'anesthésie générale et est bien tolérée par les patients. En général elle administre de brèves pulsations d'énergie électromagnétique qui stimulent une petite région du cortex cérébral d'environ deux centimètres (63). La répétition de la rTMS est le processus de stimulation répétée des stimuli électromagnétiques. Ces changements évoqués ne sont pas simplement aigus. La rTMS induit des changements fonctionnels de longue durée qui peuvent être utilisées à des fins thérapeutiques. La rTMS est devenue un nouvel outil de recherche clinique en neurologie, en neuro-réhabilitation, en psychiatrie et en neurosciences. Les indications cliniques pour l'utilisation de la rTMS approuvées par la FDA en 2007 sont donc :

- Le trouble dépressif caractérisé qui n'a pas répondu à au moins un traitement médicamenteux, on utilisera la haute fréquence sur le cortex préfrontal gauche;

- La cartographie au niveau moteur et du langage en pré opératoire d'une chirurgie de l'épilepsie ou de la résection d'une tumeur cérébrale ;
- Les migraines avec aura avec une impulsion unique sur l'occiput;

En général, une haute fréquence de rTMS correspond à une fréquence supérieure à 1Hz bien que la majorité des études de l'usage de la rTMS dans la dépression utilisent une fréquence supérieure ou égale à 5Hz (63).

Concernant les effets indésirables de la rTMS, le plus important est l'induction de crises épileptiques. Toutes les crises observées jusqu'à présent (chez les patients traités pour dépression et non pour épilepsie) ont été spontanément résolutive. Aucun patient n'a développé un trouble épileptique après une cure de rTMS. Le risque de crise chez les patients non épileptiques est faible. Il a été estimé à 1/30000 (63). Avec des précautions particulières, le risque de crises peut être minimisé et il est négligeable chez les patients sans antécédent de crise épileptique. Il y a plusieurs pistes pour évaluer et réduire le risque de crise chez les patients avec ou sans antécédent d'épilepsie :

- S'assurer que le patient prend ses traitements médicamenteux de manière fiable et régulière. Un patient qui oublie une dose d'antiépileptique ou de benzodiazépine pouvait être à plus haut risque de crise épileptique. Par conséquent il faut être conscient, vigilant de toute modification thérapeutique au cours de la rTMS.
- Evaluer l'usage de tout traitement médicamenteux ou substances illicites qui peuvent abaisser le seuil épileptogène, c'est-à-dire les psychostimulant, barbituriques, alcool, benzodiazépines. Le risque de crises chez les patients non épileptiques qui recevaient un traitement par rTMS dans le cadre d'une pathologie psychiatrique était très faible. Ce risque était rapporté chez les patients qui prenaient un traitement concomitant qui abaissait le seuil épileptogène.
- S'assurer que son patient dort suffisamment et maintient une bonne hygiène de sommeil. Une privation de sommeil va abaisser le seuil épileptogène.
- Respecter les règles de sécurité relatives aux paramètres de la rTMS. Il a été montré que les crises étaient plus fréquentes avec la stimulation du cortex moteur primaire et des protocoles de stimulation à hautes fréquences.

Une revue de la littérature sur trente études menées entre 1990 et 2007 a évalué la sécurité de la rTMS chez les patients souffrant d'épilepsie. Elle ne montrait pas d'augmentation du risque de crise induite par la rTMS chez ces patients par comparaison aux patients non épileptiques. Les auteurs concluaient ainsi que le risque était faible et les bénéfices de la rTMS l'emportaient sur les risques de crise. Ces risques sont encore atténués par les nouvelles consignes de sécurité de la stimulation corticale (63). Une nouvelle étude a réaffirmé cela et recommande de faire attention à l'usage de haute fréquence

de la rTMS pour les patients présentant une épilepsie. La rTMS à basse fréquence, réduisant l'excitabilité corticale, est en émergence comme nouvel outil technique pour traiter les crises réfractaire. Ces données sont conflictuels mais restent émergentes (63).

Les autres effets indésirables potentiels sont la syncope, les vertiges, les irritations ou brûlures du scalp, les céphalées, les tremblements des muscles.

4. *Le phénomène de « normalisation forcée »*

Une étude de cohorte sur 78 patients présentant une épilepsie du lobe temporel a mis en évidence qu'une crise de faible intensité était associée à une diminution des décharges inter ictales sur l'EEG et associée à une augmentation de symptômes psychiatriques (65). Il s'agit d'un phénomène connu sous le nom de « normalisation forcée ». L'idée qui en découlerait serait qu'un faible niveau d'activité à l'EEG pourrait être un marqueur neurophysiologique pour la dépression chez les patients présentant une épilepsie du lobe temporal (65).

Initialement, ce phénomène a été décrit par Landolt en 1953 et consistait en la co-occurrence chez un patient de symptômes psychotiques et d'une normalisation de l'électroencéphalogramme (diminution ou disparition des anomalies inter critiques). Il observait ainsi que l'EEG, réalisé avant l'épisode alors que l'état psychiatrique des sujets était normal, montrait des anomalies paroxystiques et des rythmes lents. Ces anomalies disparaissaient lors de l'apparition du trouble psychotique, le tracé semblait parfaitement normal comportant un rythme alpha postérieur normalement bloqué par l'ouverture des yeux (66). Ce phénomène était soit spontané soit secondaire à la disparition des crises épileptiques sous traitement antiépileptique (12). La normalisation forcée est un concept uniquement électroencéphalographique (66). Il s'agit en quelque sorte le phénomène inverse de celui qui se produit lors de l'électroconvulsivothérapie, où la crise d'épilepsie provoquée permet une diminution de la symptomatologie psychiatrique, ce qui est au final l'objectif de ces séances d'ECT. Tout se passe comme s'il existait un antagonisme strict au niveau cérébral entre épilepsie et les troubles psychotiques (12). C'est-à-dire que la symptomatologie psychiatrique est soulagée par les crises convulsives, et que les manifestations psychiatriques sont associées à un faible niveau d'activité à l'EEG et donc à un faible niveau de crises. Cependant ce concept reste controversé. Bettina Schmitz (1988) estime sa prévalence à 1% chez les patients souffrant d'épilepsie réfractaire et montre donc la rareté de ce phénomène (12). Le terme de psychose alternante, introduit par Tellenbach (1965) pourrait être préférable en cela qu'il se réfère plus à la clinique qu'à l'EEG ; il estime que « les crises et la psychose sont deux aspects d'un même désordre fondamental et qu'elles ne peuvent qu'alterner ». De plus, il élargit la relation entre rémission de l'épilepsie et développement d'une symptomatologie

psychiatrique de novo non seulement aux troubles psychotiques mais également aux troubles thymiques (12) car le phénomène initialement ne portait que sur les symptômes psychotiques.

Une distinction importante avait été faite à l'époque , d'une part la « normalisation forcée de l'EEG » concept électroencéphalographique, et d'autre part la disparition des crises qui précèdent un épisode psychotique, conception clinique. L'acceptation moderne du concept de normalisation forcée semble cependant impliquer ces deux phénomènes (66). L'EEG de surface n'est pas un outil d'analyse pertinent quand il s'applique à l'étude de la psychopathologie dans l'épilepsie.

V. Conclusion

Cette thèse met en évidence la nécessité d'une collaboration étroite entre la neurologie et la psychiatrie afin de sortir du cercle pathogène de l'aggravation mutuelle d'une pathologie par l'autre. En effet, les comorbidités psychiatriques et en particulier thymiques sont très fréquentes dans l'épilepsie, principalement celle atteignant le lobe temporal. Il est indispensable pour tous professionnels de santé concernés par ces patients de connaître les spécificités sémiologiques de ces troubles psychiatriques, qui ne rentrent parfois pas dans les critères classiques diagnostiques internationaux.

Le trouble dysphorique inter ictal a largement été décrit dans la littérature et doit être reconnu par les praticiens car des stratégies thérapeutiques mêlant des traitements psychiatriques se sont avérées efficaces dans sa prise en charge, favorisant également le contrôle des crises et donc la stabilisation de la pathologie neurologique. Les troubles péri ictaux méritent également d'être connus car ils nécessitent une prise en charge différente et non fondée sur le traitement médicamenteux. Des outils diagnostiques ont été développés pour essayer de dépister au mieux ces troubles psychiatriques chez les patients souffrant d'épilepsie. Ils nécessitent cependant d'être encore évalués et améliorés.

Une attention particulière doit être portée chez les patients candidats à la chirurgie de l'épilepsie car ils sont à haut risque de développer un trouble psychiatrique de novo, principalement un trouble dépressif accroissant encore le risque suicidaire déjà augmenté chez les patients présentant une épilepsie. C'est également le cas des crises non épileptiques psychogènes. La priorité étant de prévenir le risque suicidaire, il est indispensable de mettre en place une surveillance accrue, impliquant une collaboration étroite entre neurologues et psychiatres, ainsi qu'un traitement concomitant des deux pathologies pour obtenir un équilibre thérapeutique satisfaisant pour le patient afin d'améliorer sa qualité de vie et de diminuer ce risque léthal.

De nouveaux traitements antiépileptiques, comme le lacosamide et le brivaracétam pourraient s'avérer efficaces dans la stabilisation concomitante des deux pathologies mais nécessitent d'être étudiés sur des échantillons de population plus larges. Les spécialistes concernés se doivent d'être au courant des effets indésirables des différents traitements antiépileptiques et psychotropes, de leurs modalités de prescription, et de leurs interactions pharmacodynamiques, mais également, et contrairement aux idées reçues, des potentiels effets anticonvulsivants de certains antidépresseurs comme les ISRS ou les ISRNA. Le risque majeur étant de ne pas traiter, la balance bénéfice risque est plus que jamais en faveur du traitement des troubles de l'humeur chez les patients souffrant d'épilepsie.

VI. Bibliographie

1. Inserm Internet disponible à partir de l'URL : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>
2. N. Danziger, S. Alamowitch. Neurologie. Editions MED-LINE, 8ieme édition, 2013
3. S. Knott, L. Forty. Epilepsy and bipolar disorder. *Epilepsy & Behavior* 52 (2015) 267-274
4. S.Morita, G. Taniguchi. A case of interictal dysphoric disorder comorbid with interictal psychosis : Part of the same spectrum or separate entities ? *Epilepsy & behavior Case Reports* 10 (2018) 102-105
5. HJ. Chang, CC. Lian. Psychiatric disorders after epilepsy diagnosis : a based retrospective cohort study. *PLoS one*, 2013, 8(4), e59999
6. AB. Ettinger, ML. Reed. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders, *Neurology* 2005 ; 65 ;535-40
7. R. Othman. Comorbidities of epilepsy : Results from the epilepsy comorbidities and health (EPIC) survey. *Epilepsia* 2011 ; 52(2) : 308-15
8. M. Mula, B. Schmitz. On the prevalence of bipolar disorders in epilepsy. *Epilepsy & behavior* 2008 ; 13 (4) ; 658-61
9. E. Borges Goncalves, T. Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso. Depressive disorders in patients with pharmaco resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of international Medical Research* 2017, Vol 46 (2) 752-760
10. GNM. De Oliveira, A. Kummer. Neuropsychiatric disorders of temporal lobe epilepsy. *Neurol* 2009 ; 45 (1) 15-23
11. R. Ribot, AM. Kanner. 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* 2019
12. P. Thomas et A. Biraben. *Epilepsie et psychiatrie*, CPNLF, édition Dunod, 2015
13. S. Kuladee, T. Prachason. Prevalence of psychiatric disorders in Thai patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 90 (2019) 20-24
14. ML. Bourgeois, C. Gay. *Les troubles bipolaires*. Editions Lavoisier, 2014
15. M.S Jidda, M.A Wakil. An investigation into the relationship between first-degree relatives of bipolar affective disorder and (idiopathic) epilepsy in a sub-Saharan African population. *Journal of Affective Disorders* 161 (2014) 84-86
16. D. Sucksdorff, AS. Brown. Parental and comorbid epilepsy in persons with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 188 (2015) 107-111

17. SJ. Lupien, A. Evans. Hippocampal volume is as variable in young as in older adults : implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage* 2007 ; 34 : 479-85
18. P. Fossati. *Eur Neuropsychopharmacology* 2004
19. MS. Wiglusz, J Landowski. Interictal dysphoric disorder of epilepsy : A continuing diagnostic challenge. *Epilepsy & Behavior* 95 (2019) 34-38
20. NK. Leidy. Seizure frequency and the health-related quality of life of adult with epilepsy. *Neurology* 1999
21. T. Suda, Y. Tatsuzawa. Unraveling complex relationships among dysphoric disorder, localization-related epilepsy, and mood disorders. *Epilepsy & Behavior* 75 (2017) 1-5
22. M. Mula. The interictal dysphoric disorder of epilepsy : Legend or reality ? *Epilepsy & Behavior* 58 (2016) 7-10
23. M. Mula. Epilepsy-induced behaviorial changes during the ictal phase. *Epilepsy & behavior* 2014, 30:14-6
24. RW. Gowers. *Epilepsy and other convulsive disorders*, New york wood and co, 1885, p 101
25. SAK. Wilson. *Neurology*. Baltimore Williams et wilkens 1940 p 1486
26. H. Sjobring. Personality structures and development. *Acta psychiatr scand* 1973, 244, 1-204
27. FA. Gibbs. Ictal and non ictal psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy. *Ment Dis* 1951 ; 113 ; 522-8
28. H. Gestaud, G. Morin. Etude du comportement des épileptiques psychomoteurs dans l'intervalle de leurs crises. *Ann med psychol* 1955 ; 113 ; 1-27
29. H. Kluver, PC. Bray. Preliminary analysis of functions of the temporal lobe in monkeys. *Arch Neurol psychiatry* 1939 ; 42 : 979-1002
30. AM. Kanner, Longterme significance of post ictal psychotic episodes are they predictive of bilateral ictal foci ? *Epilepsy &behavior* 2008 ; 12(1)150-3
31. J-A. Micoulaud-Franchi, F. Bartolomei. Ultra-short screening instruments for major depressive episode and generalised anxiety disorder in epilepsy : The NDDIE-2 and the GAD-SI, *Journal of Affective Disorders* 210 (2017) 237-240
32. KY. Xu, KC. Rossi. Risk of réadmission for suicide attempt after epilepsy hospitalization. *Epilepsy & Behavior* 83 (2018) 124-130
33. J. Rerm. The risk associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health*. 2011
34. AV. Samokhvalov. Alcohol consumption unprovoked seizures and epilepsy, a systematic review and meta analysis. *Epilepsia*. 2010. 51(7) : 1177-84
35. T. Harnod, C-L. Lin. Evaluating clinical risk factors for suicide attempts in patients with epilepsy. *Journal of Affective Disorders* 229 (2018) 79-84

36. S. Castro, GV. Baroni. Suicide risk temperament traits, and sleep quality in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy & behavior* 80 (2018) 254-258
37. DC. Hesdorffer. Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy. *JAMA psychiatry* 2016
38. F. Novais, L. Camara Pestana. Predicting de novo psychopathology after epilepsy surgery : A 3-year cohort study, *Epilepsy & Behavior* 90 (2019) 204-208
39. A. Yeondj, C. Arbus. Troubles de l'humeur et chirurgie de l'épilepsie : une revue de la littérature. *L'Encéphale* 43 (2017) 154-159
40. RA. Pope. Neural correlates of de novo depression following left temporal lobe epilepsy surgery : A voxel based morphometric study of pre-surgical structural MRI. *Epilepsy* (2007)
41. RA. Cleary. Predictors of psychiatric and seizure outcome following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* (2012), 53: 1705-12
42. Y. Auxéméry, C. Hubsch. Crises psychogènes non épileptiques. Revue de la littérature. *L'encéphale* (2011) 37, 153-158
43. RJ. Brown, M. Reuber. Psychological and psychiatric aspects of psychogenic non-epileptic seizures (PNES) : A systematic review. *Clinical Psychology Review* 45 (2016) 157-182
44. W. Diprose, F. Sundram. Psychiatric comorbidity in psychogenic nonepileptic seizures compared with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 56 (2016) 123-130
45. L. Scévola, J. Teitelbaum. Psychiatric disorders in patients with psychogenic nonepileptic seizures and drug-resistant epilepsy : A study of an Argentine population. *Epilepsy & Behavior* 29 (2013) 155-160
46. BD. Wissel, AK. Dwivedi. Which patients with epilepsy are at risk for psychogenic nonepileptic seizure (PNES)? A multicenter case-control study. *Epilepsy & behavior* 61 (2016) 180-184
47. H. Verdoux. *Les Thymorégulateurs*. Edition Lavoisier, Collection Psychiatrie dirigée par le Pr Jean-Pierre Olié, 2014
48. SH. Poon, K. Sim. Pharmacological Approaches for Treatment-resistant Bipolar Disorder. *Current Neuropharmacology* 2015, 13, 592-604
49. I. Cuomo, D. Piacentino. Lacosamide in bipolar disorder : A 30-day comparison to a retrospective control group treated with other antiepileptics. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2018
50. ME. Lancman, EJ. Fertig. The effects of lacosamide on cognition, quality-of-life measures, and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy & behavior* 61 (2016) 27-33
51. L. Nakhulina. Effects of adjunctive lacosamide on mood and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 73 , 90-94

52. R. Rocamora, M. Ley. Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy : A prospective multicenter study. *Epilepsy & Behavior* 79 (2018) 87-92
53. A. Neal, W. D'Souza. Efficacy and tolerability of adjuvant lacosamide : The rôle of clinical characteristics and mechanisms of action of concomitant AEDs. *Epilepsy & Behavior* 80 (2018) 25-32
54. UK. Misra, D. Dubey. Comparison of lacosamide versus sodium valproate in status epilepticus : A pilot study. *Epilepsy & behavior* 76 (2017) 110-113
55. E. Santamarina, M. Gonzalez-Cuevas. Intravenous lacosamide (LCM) in status epilepticus (SE) : Weight-adjusted dose and efficacy. *Epilepsy & Behavior* 84 (2018) 93-98
56. E. Theochari , H. Cock. Brivaracetam in adults with drug-resistant epilepsy and psychiatric comorbidities. *Epilepsy & Behavior* 90 (2019) 129-131
57. AM. Kanner. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses : A review of the evidence. *Epilepsy & Behavior* 61 (2016) 282-286
58. RS. Calabro, A. Manuli. Antidepressants in people with epilepsy : A double-edge sword ! *Epilepsy & Behavior* 79 (2018) 247-248
59. M. Okazaki, T. Onuma. One-year seizure prognosis in epilepsy patients treated with antidepressants. *Epilepsy & behavior* 22 (2011) 331-335
60. R. Ribot, B. Ouyang. The impact of antidepressants on seizure frequency and depressive and anxiety disorders of patients with epilepsy : Is it worth investigating ? *Epilepsy & Behavior* 70 (2017) 5-9
61. M. Bosak, K. Cyranka. Psychiatric comedication in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 83 (2018) 207-211
62. A. Jaeger, P. Sauder. When should dialysis be performed in lithium poisoning. *Clin Toxicol* 1993 ; 31 : 429-47
63. CR. Conway, A. Udaiyar. Neurostimulation for depression in epilepsy. *Epilepsy & behavior* 88 (2018) 25-32
64. FK. Bog , MB. Jorgense. Electroconvulsive therapy and subsequent epilepsy in patients with affective disorders : A registrar-based Danish cohort study. *Brain Stimulation* 11 (2018) 411-415
65. JA. Bragatti, C. Machado Torres. Is Interictal EEG activity a biomarker for mood disorders in temporal lobe epilepsy ? *Clinical Neurophysiology* 125 (2014) 1952-1958
66. B. de Toffol. *Syndromes épileptiques et troubles psychotiques*, ed. John Libbey, Eurotext, 2001

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »