



HAL
open science

État des lieux et déterminants du dépistage de la dépression chez les patients épileptiques adultes par les médecins généralistes installés de Gironde

Luc Bilate

► **To cite this version:**

Luc Bilate. État des lieux et déterminants du dépistage de la dépression chez les patients épileptiques adultes par les médecins généralistes installés de Gironde. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02519346

HAL Id: dumas-02519346

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02519346>

Submitted on 25 Mar 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.

Année 2019

N° 186

THÈSE
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Luc BILATE
Né le 14 Avril 1982, à Bordeaux

Le 24 Octobre 2019

**ÉTAT DES LIEUX ET DÉTERMINANTS DU
DÉPISTAGE DE LA DÉPRESSION CHEZ LES
PATIENTS ÉPILEPTIQUES ADULTES PAR LES
MÉDECINS GÉNÉRALISTES INSTALLÉS DE
GIRONDE**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas ROUSSELOT

Rapporteur : Monsieur le Professeur François PETREGNE

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH	Président
Madame la Professeure Marie TOURNIER	Assesseur
Monsieur le Docteur Jean-Arthur MICOULAUD-FRANCHI	Assesseur
Monsieur le Docteur Arnaud CUGERONE	Assesseur
Monsieur le Docteur Nicolas ROUSSELOT	Assesseur

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH

Je vous remercie profondément de me faire l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude pour l'attention que vous portez à ce travail.

À Madame la Professeure Marie TOURNIER

Je vous suis extrêmement reconnaissant d'avoir consenti à participer au jury de cette thèse et d'y apporter votre avis de spécialiste expérimentée.

À Monsieur le Docteur Jean-Arthur MICOULAUD-FRANCHI

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger cette thèse, vos travaux antérieurs m'ayant beaucoup apporté dans son élaboration.

À Monsieur le Docteur Arnaud CUGERONE

Je vous remercie vivement d'avoir intégré le jury et d'apporter votre avis éclairé de médecin généraliste.

À Monsieur le Docteur Nicolas ROUSSELOT

Je te remercie sincèrement de ton implication tout au long de ma thèse. J'espère que mon travail est digne de tes attentes. Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur François PETREGNE

Je vous remercie infiniment du temps précieux que vous avez consacré à juger ce travail en tant que rapporteur et des remarques judicieuses qui ont permis de l'améliorer.

À Monsieur le Professeur Patrick CLERVOY

Je ne vous serais jamais assez reconnaissant. Votre professionnalisme et votre écoute m'ont été d'une aide précieuse à un moment crucial de ma vie. Puisse mon travail apporter une modeste contribution à vos connaissances.

À Emeline, pour ton soutien indéfectible dans les bons comme dans les mauvais moments. J'espère pouvoir te rendre ce que tu m'as apporté.

À mes parents, Annick et Serge, ainsi qu'à mon frère Xavier, pour leurs encouragements, leur patience et leur compréhension. Merci de m'avoir supporté toutes ces années. Merci à toute ma famille.

À mes indétrônables amis de lycées : Filoute et Cécile, Ben et Charline, Stef et Chico, Nico et Charlotte, Erwin et Estelle, Damien et Séverine, Caro et Sylvain, Julio et Leslie, Fifoune.

Au terrible « trio bordelais » : Vianney, Christellas et Macha (la bienséance m'oblige à censurer certains surnoms). Merci pour votre soutien, les plages, les sorties « culturelles », les ateliers bricolage, vos canapés lits, et j'en passe.

À mes amis d'internat : mon indéfectible co-interne Laurent et son compatriote Florent, Adrien et Olivia, Pierre, JB, Domi. Mieux vaut tard que jamais...

À MP et JP, ainsi qu'aux « petits » Cam et Rob pour leur accueil typiquement sudiste.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
I / GENERALITES	10
1. Caractéristiques de l'épilepsie et de la dépression	10
1.1.Épilepsie.....	10
1.1.1. Définition	10
1.1.2. Épidémiologie.....	11
1.1.3. Classification.....	11
1.2. Dépression.....	12
1.2.1. Définition.....	12
1.2.2. Épidémiologie	12
1.2.3. Classification	13
2. Relation épilepsie / dépression	14
2.1. Épidémiologie.....	14
2.1.1. Place de la dépression dans l'épilepsie.....	14
2.1.2. Place du suicide dans l'épilepsie.....	15
2.1.3. Relation dépression/suicide/épilepsie.....	16
2.2. Particularité de la dépression dans l'épilepsie.....	16
2.2.1. Les différentes formes cliniques de la dépression dans l'épilepsie.....	16
2.2.2. Les difficultés de la dépression dans l'épilepsie.....	19
2.3. Les relations neurophysiologiques de la dépression et de l'épilepsie.....	20
3. Du dépistage au traitement	22
3.1. Le dépistage	23
3.1.1. Utilité du dépistage	23
3.1.2. Echelles de dépistage de la dépression validées dans l'épilepsie	23
3.2. Le diagnostic	27
3.3. Le traitement	28
3.3.1. Antidépresseurs et effets proconvulsivants	28
3.3.2. Utilité du traitement	29
3.3.3. Traitements disponibles	29
II / MATERIELS ET METHODES	32
1. Type d'étude	32
2. Population étudiée	32
2.1. Critères d'inclusions.....	32
2.2. Critères d'exclusions.....	32
3. Déroulement de l'étude	32
4. Statistiques	33
4.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	33
4.2. Tests statistiques utilisés.....	33
5. Cadre réglementaire	33

III / RESULTATS ET ANALYSES	34
1. Déroulement des inclusions	34
2. Critère de jugement principal	35
3. Caractéristiques des médecins	36
3.1. Caractéristiques socio-démographiques.....	36
3.2. Caractéristiques professionnelles.....	37
4. Connaissances des médecins sur la dépression chez les patients épileptiques	38
4.1. Représentation de la dépression dans l'épilepsie	38
4.2. Traitement anti-dépresseur et épilepsie	39
4.3. Informations des praticiens	40
5. Dépistage de l'épisode dépressif dans la patientèle épileptique	41
5.1. Fréquence du dépistage	41
5.2. Utilisation d'un outil de dépistage	41
6. Echelle NDDI-E	42
7. Prise en charge en cas de suspicion d'un épisode dépressif	43
7.1. Orientation vers un spécialiste.....	43
7.2. Instauration d'un traitement.....	43
7.3. Médecins prescripteurs.....	43
7.4. Traitements instaurés.....	44
IV / DISCUSSION	46
1. Résultats principaux	46
2. Comparaisons à la littérature	47
3. Forces et limites	48
3.1. Forces.....	48
3.2. Limites	48
3.2.1. Puissance statistique.....	48
3.2.2. Biais de sélection.....	48
3.2.3. Biais d'information.....	49
4. Perspectives et propositions	50
4.1. Sensibilisation des médecins généralistes au dépistage.....	50
4.2. Recommandations suggérées.....	51
CONCLUSION	54
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	55
ANNEXES	63
RESUME	99

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification Internationale des crises épileptiques adoptée en 1981	64
Annexe 2 : Classification Internationale des crises épileptiques et des syndrômes épileptiques adoptées en 1989	65
Annexe 3 : The basic ILAE 207 operational classification of seizure types	67
Annexe 4 : The expanded ILAE 2017 operational classification of seizure types	67
Annexe 5 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10	68
Annexe 6 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon le DSM-V	69
Annexe 7 : Classification des différentes formes syndromiques des troubles dépressifs dans l'épilepsie	70
Annexe 8 : Classification des troubles neuropsychiatriques dans l'épilepsie	71
Annexe 9 : Détail des relation neuphysiopathologique entre épilepsie et dépression.....	72
Annexe 10 : Beck Depression Inventory-II	80
Annexe 11 : Hospital Anxiety and Depression Scale	83
Annexe 12 : Center for Epidemiologic Studies-Depression	85
Annexe 13 : Patient Health Questionnaire-9	87
Annexe 14 : Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy	88
Annexe 15 : Questionnaire envoyé par courriel aux médecins inclus	89
Annexe 16 : Résultats et analyses tirées des questionnaires retournés	94

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif selon l'HAS.....	14
Tableau 2 : Symptômes retrouvés dans le trouble dysphorique interictal.....	18
Tableau 3 : Obstacles au traitement de la dépression chez les patients épileptiques.....	20
Tableau 4 : Relation neurophysiologique entre l'épilepsie et la dépression.....	21
Tableau 5 : Valeurs statistiques d'efficacité diagnostic du BDI-II selon les études et le score seuil.....	24
Tableau 6 : Valeurs statistiques d'efficacité diagnostique de l'HADS-D selon les études et le score seuil.....	25
Tableau 7 : Valeurs statistiques d'efficacité diagnostique du CES-D selon les études et un score seuil ≥ 14	25
Tableau 8 : valeurs statistiques d'efficacité diagnostique de PHQ-9 selon l'étude et le score seuil.....	26
Tableau 9 : valeurs statistiques d'efficacité diagnostique de la NDDI-E selon l'étude et le score seuil.....	26
Tableau 10 : Caractéristiques socio-démographiques des médecins	36
Tableau 11 : Caractéristiques professionnelles des médecins.....	37
Tableau 12 : Connaissances des médecins sur les liens entre épilepsie et dépression.....	39
Tableau 13 : Causes de non prescription d'anti-dépresseurs.....	40
Tableau 14 : Répartition des médecins suivant des patients épileptiques selon la modalité du dépistage.....	41
Tableau 15 : Outils formalisés utilisés lors du dernier dépistage de la dépression chez un patient épileptique.....	42

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Syndromes péri-ictaux et inter-ictaux selon Yroni et al.....	17
Figure 2 : Diagramme de flux des inclusions.....	34
Figure 3 : Répartition des médecins suivants des patients épileptiques et selon la modalité de dépistage.....	35
Figure 4 : Pourcentage de patients épileptiques souffrant de dépression, vie entière, selon les médecins interrogés.....	38
Figure 5 : Orientation vers un spécialiste selon le mode de dépistage.....	43
Figure 6 : Répartitions des médecins prescripteurs selon leur spécialité et le mode de dépistage.....	44
Figure 7 : Répartition des traitements selon la spécialité des prescripteurs.....	44
Figure 8 : Proposition d'arbre décisionnel pour le dépistage de l'épisode dépressif chez les patients épileptiques.....	53

ABREVIATIONS

5-HT : Sérotonine
5-HT1A : Sérotonine 1A
ACTH : AdrenoCortico Tropin Hormone = hormone corticotrope ou corticotrophine
ATC : Anti-dépresseur TriCyclique
BDI-II : Beck Depression Inventory-II,
BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor = facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BIE : Bureau International de l'épilepsie
CDOMG : Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Gironde
CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression
CIM : Classification Internationale des Maladies
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés
CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins
CORT : Cortistérone
CRH : Corticotropin Releasing Hormone = hormone corticotropine
DLT : Dépression à Long Terme
DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders = manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
EAAT : Excitatory Amino Acid Transporters
ECT : ElectroConvulsoThérapie
EDC : Episode Dépressif Caractérisée
EDM : Episode Dépressif Majeur
ELT : Epilepsie du Lobe Temporal
ELTM : Epilepsie du Lobe Temporo-Mésial
FFN : Fédération Française de Neurologie
GEPR : Genetically Epilepsy-Prone Rats = rats génétiquement prédisposé à l'épilepsie
GR : Glucocorticoid Receptor = récepteur des glucocorticoïdes
HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale
HAS : Haute Autorité de Santé
HHA (axe) : axe Hypothalamo-Hypophysaire Adrénérergique
IDO : Indoléamine 2.3-DiOxygénase
IL : InterLeukine
IRR : Incidence rate Ratio = taux d'incidence
IRSN : Inhibiteur de la Recapture de le Sérotonine-Noradrénaline
ISRS : Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine
LICE : Ligue Internationale Contre l'Épilepsie
LFCE : Ligue Française Contre l'Épilepsie
MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview
NDDI-E : Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy
NE : NorÉpinéphrine
NGF : Nerve Growth Factor = facteur de croissance des nerfs
NMDA : acide N-Méthyl-D-Aspartique
NSN : Nombre de Sujets Nécessaires
NT : NeuroTrophine
OD : Odds Ratio
OMS : Organisationn Mondiale de la Santé
PET-scan : Positron Emission Tomography scan = Tomographie par Emission de Positons (TEP)
PHQ-9 : Patient Health Questionnaire 9
PLT : Potentialisation à Long Terme

PR : Prevalence Ration = ratio de prévalence
PVN : ParaVentricular Nucleus = noyau paraventriculaire
QdV : Qualité de Vie
SCID-I : Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders-research Version
SFN : Société Française de Neurologie
SIR : Standardized Incidence Ratio
SIR : Standardized Incidence Ratio = ratio d'incidence standardisé
TDI : Trouble Dysphorique Interictal
TPH : Tryptophane Hydroxylase
TNF- α : Tumor Necrosis factor- α = facteur de nécrose tumorale- α
TS : Tentative de Suicide
UE : Union Européenne
VPP : Valeur Prédictive Positive
VPN : Valeur Prédictive Négative

INTRODUCTION

L'épilepsie touche environ 600 000 personnes en France (1). Or cette population est connue pour présenter un risque deux fois plus important de comorbidités psychiatriques, et ce quelque soit l'âge, le sexe ou les conditions socio-économiques. La dépression représente la plus commune d'entre elles (2, 3).

L'épisode dépressif atteindrait près d'1 patient épileptique sur 3 contre 1 sur 5 dans la population générale (4) et le taux de décès par suicide serait quant à lui 10 fois plus important avec une prévalence de 10 % contre 1 % en population générale (5). Cette relation entre dépression et épilepsie s'explique par des liens physiopathologiques communs et bidirectionnels complexes (6).

Ainsi, la dépression apparaît comme un enjeu majeur dans la prise en charge des patients épileptiques par son importante prévalence et de celle du suicide au cours de la maladie. Son dépistage par les praticiens qui suivent au plus près cette population, les médecins généralistes, prend alors toute son sens dans le suivi des patients épileptiques.

Cependant, seulement la moitié des épisodes dépressifs seraient formellement diagnostiqués, diminuant de fait leur prise en charge ainsi que celle plus globale de l'épilepsie (4). En effet, la dépression, lorsqu'elle concerne les patients épileptiques, est confrontée à de nombreux obstacles comme les idées reçues sur sa survenue ou ses traitements, sa symptomatologie parfois particulière (7).

D'après les conférences de consensus de Kerr et al (7) et de Barry et al (8), son dépistage se doit alors d'être systématique chez tous les épileptiques afin d'obtenir un meilleur taux de diagnostic et donc de traitement, d'autant plus qu'il existe des outils formalisés fiables et spécifique de dépistage, comme la Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy (NDDI-E) (9), et de diagnostic (10), ainsi que des traitements, y compris pharmacologiques, efficaces selon Mehndiratta et Sajatovic (11).

Il a donc paru opportun de s'intéresser à ce qu'il se passait en pratique courante chez les médecins généralistes installés de Gironde en terme de dépistage de la dépression chez leurs patients épileptiques.

L'objectif principal de ce travail était d'établir un état des lieux de ce dépistage par les omnipraticiens girondins.

Secondairement, nous avons tenté d'évaluer l'information et les connaissances de la dépression dans l'épilepsie, d'identifier les freins au dépistage, de connaître les suites de la prise en charge une fois le dépistage effectué, d'évaluer l'approche de la NDDI-E par les médecins et enfin de formuler des propositions aussi bien sur la sensibilisation des médecins à ce dépistage que sur l'amélioration des pratiques.

I / GENERALITES

1. Caractéristiques de l'épilepsie et de la dépression

1.1. Épilepsie

Les définitions et classifications sur l'épilepsie qui suivent ont été établies par la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (LICE), dont le chapitre français, la Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE), collabore étroitement avec la Société Française de Neurologie (SNF), la Fédération Française de neurologie (FFN) et la Haute Autorité de Santé (HAS).

1.1.1. Définition

L'épilepsie en tant qu'entité nosologique est définie de manière conceptuelle depuis 2005 par la LICE comme « un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection » (12). Cette définition est reprise par la SNF ainsi que par la Sécurité Sociale.

L'épilepsie se définit par un ensemble de troubles divers ayant en commun une augmentation anormale de la prédisposition aux crises. Cette définition requiert la survenue d'au moins une crise épileptique pour parler d'épilepsie.

Cette définition s'appuie donc sur le concept central d'altération cérébrale durable, augmentant la probabilité de la survenue des crises. Ainsi, plusieurs crises épileptiques dues à des causes multiples chez un même patient ne définiraient pas un trouble épileptique, de même que nous ne pourrions pas parler d'épilepsie lorsqu'une crise épileptique survient sur un cerveau sans anomalie.

De plus, l'épilepsie n'est ici pas cantonnée à la seule récurrence ou potentielle récurrence des crises mais elle prend en considération les conditions psychosociales, cognitives et neurobiologiques qui en découlent. Pour grand nombre d'épileptiques, les troubles du comportement tels que les problèmes cognitifs inter-ictaux et post-ictaux, la stigmatisation, l'exclusion, les restrictions, la surprotection et l'isolement dont ils souffrent font partie intégrante de leur épilepsie.

Une crise épileptique se définit par « la présence transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau » (12). Cette définition s'appuie sur les trois caractéristiques suivantes de la crise :

- son mode de survenue et de fin ;
- ses manifestations cliniques ;
- son hyper-synchronisation neuronale anormale.

En 2014, la LICE propose une nouvelle « définition clinique et opérationnelle de l'épilepsie » (13), plus utile pour la pratique.

L'épilepsie devient une maladie et non plus un trouble, en accord avec le Bureau International de l'épilepsie (BIE), clarifiant alors son statut aux yeux du public.

Le nombre de crises nécessaires à sa condition est clairement défini ainsi que leurs caractéristiques dans le temps et diffère par ce point de la définition nosologique vue plus haut.

Le terme de syndrome épileptique apparaît et fait référence à « un ensemble de

caractéristiques cliniques de signes et de symptômes qui définissent ensemble une entité clinique distincte et reconnaissable » (14).

Pour la première fois, il est fait référence aux conditions requises pour définir la résolution de l'épilepsie.

« L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une des quelconques manifestations suivantes :

1. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures
2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 dernières années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60%) observé après deux crises non provoquées
3. Diagnostic d'un syndrome épileptique

L'épilepsie est considérée comme étant résolue chez les patients qui présentaient un syndrome épileptique âge-dépendant et ont désormais dépassé l'âge correspondant et chez ceux qui n'ont pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'anti-épileptiques depuis au moins 5 ans. »

1.1.2. Épidémiologie

À l'échelle mondiale, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime actuellement à environ 50 millions les personnes atteintes d'épilepsie. Si l'on prend en considération l'entourage des patients, alors le nombre de personnes vivant avec l'épilepsie avoisinerait les 200 millions (15,16).

La prévalence de l'épilepsie dite active (ou évolutive), c'est à dire des patients présentant des crises et/ou nécessitant un traitement, est évaluée entre 4 et 10 pour 1000 personnes, allant jusqu'à 7 à 14 pour 1000 dans les pays en voie de développement.

L'incidence s'élève entre 30 et 50 pour 100 000 personnes par an dans les pays industrialisés et est deux fois plus élevée dans les pays en voie de développement.

Une revue de la littérature de 2017 menée par Fiest et al (17), englobant 222 études (197 sur la prévalence et 48 sur l'incidence) réalisées entre 1985 et 2013, retrouve une prévalence pour l'épilepsie active de 6,38 pour 1000 personnes et de 7,60 pour 1000 personnes pour l'épilepsie vie entière. L'incidence quant à elle s'élève à 61,44 pour 100 000 personnes par an. La même disparité est retrouvée entre les pays développés et en voie de développement.

En Europe, l'épilepsie toucherait entre 2,5 et 3 millions de personnes. Selon la revue de la littérature de Frosgren et al de 2005 (18), la prévalence s'élèverait à 6 pour 1000 chez les 20 – 64 ans et 7 pour 1000 chez les plus de 64 ans et l'incidence serait comprise entre 50 et 55 pour 100 000 par an.

En France, on estime à environ 600 000 le nombre de patients atteints d'épilepsie, soit une prévalence avoisinant les 10 pour 1000 d'après l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) (1), mais les études épidémiologiques font cruellement défaut dans ce domaine (18).

1.1.3. Classification

La première classification internationale utilisée en épileptologie clinique a été proposée en 1969 par Henri Gastaut et il s'agissait d'une classification électroclinique des crises épileptiques. Elle distinguait déjà les crises généralisées, convulsives ou non, des crises partielles, simples ou complexes. Elle faisait également la distinction d'un troisième type de crises, unilatérales ou à prédominance unilatérale selon la clinique ou le tracé EEG (19).

Quelques années plus tard, la LICE proposait la classification internationale des crises

épileptiques en 1981 et reprenait la distinction entre crises généralisées et partielles, une troisième catégorie regroupant les crises non classées. Les crises généralisées étaient alors classées en fonction de leurs manifestations motrices ou de leurs types d'absence et les crises focales se distinguaient selon qu'elles étaient simples ou complexes ou secondairement généralisées (20) (annexe 1). Puis en 1989, la LICE proposait la classification des épilepsies et des syndromes épileptiques, toujours en distinguant le focal du généralisé, et le non classé et en ajoutant des syndromes spéciaux (21) (annexe 2). Ces deux classifications ont posé les bases générales de catégorisation des crises épileptiques et restent encore aujourd'hui largement utilisées.

En 2010, la LICE proposait une révision terminologique et conceptuelle de ces classifications. Les crises « partielles » sont renommées « focales » et se définissent désormais en fonction de leurs manifestations tandis que la classification des crises généralisées est simplifiée. Les concepts « généralisé » et « focal » ne s'appliquent plus aux syndromes. Les termes « syndrome » et « maladie » ne sont plus réellement distingués l'un de l'autre, l'utilisation de « syndrome » restant réservée à des « entités cliniques identifiées de manière fiable en raison d'une association non fortuite de signes et symptômes électrocliniques ». S'ajoute ensuite le terme « constellation », regroupant les entités cliniques associées à des lésions spécifiques ne correspondant pas à la définition de « syndrome ». Les épilepsies relevant d'une anomalie structurale ou métabolique, anciennement nommées symptomatiques, sont regroupées, et enfin les épilepsies nommées auparavant « cryptogéniques » deviennent de « cause inconnue » (22). Cette nouvelle organisation, même s'il elle remet en cause celle de 1989, ne la remplace pas pour autant dans la pratique.

En 2017, la LICE a proposé une nouvelle classification des crises épileptiques, pas encore traduite en langue française (annexes 3 et 4). Les crises sont toujours catégorisées selon les principes généraux de 1981. On les distingue donc en premier selon leur mode de survenue : généralisée, focale ou inconnue. Les crises focales sont alors différenciées selon l'état de conscience, puis par leurs caractéristiques motrices ou non motrices, et enfin par la propagation ou non aux deux hémisphères. Les crises généralisées et inconnues sont quant à elles directement séparées par leurs caractéristiques motrices ou non motrices (23,24).

1.2. Dépression

1.2.1. Définition

Selon l'OMS, la dépression, ou trouble dépressif, est une maladie psychique caractérisée par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration. Elle perturbe fortement la vie quotidienne, aussi bien personnelle que socio-professionnelle, des patients qui en sont atteints, et, dans les cas extrêmes, peut conduire au suicide (25).

1.2.2. Épidémiologie

L'OMS estime que la dépression touche plus de 300 millions de personnes dans le monde et qu'elle est la première cause d'incapacité, toutes maladies confondues. Elle touche plus les femmes que les hommes et serait responsable d'environ 800 000 suicides par an (26).

En Europe, en 2011, la prévalence de la dépression était estimée à 6,9%, soit environ 30 millions de personnes concernées avec un ratio femme/homme de 2,3 (27).

En 2013, le taux de suicide pour l'ensemble des 28 pays de l'Union Européenne (UE) s'élevait à 11,7 pour 100 000 habitants (28).

En France, selon le Baromètre santé 2010 de l'Inpes, la prévalence de l'Épisode Dépressif Caractérisé (EDC) au cours des douze derniers mois chez les 15-85 ans est de 7,5%. En 2005, elle était de 7,8% chez les 15-75 ans et reste donc stable (29).

Toutes les tranches d'âge sont concernées, avec une fréquence plus forte chez les 20-54 ans (de 9 à 10,1%).

Les femmes sont approximativement deux fois plus touchées que les hommes.

Toujours selon l'Inpes, les facteurs les plus fortement associés à l'EDC sont :

- vivre seul,
- avoir subi des violences sexuelles (au cours des 12 derniers mois ou sur vie entière),
- fumer,
- être sans emploi (seulement pour les femmes).

Il n'y a pas de différence selon les catégories socio-professionnelles.

Le taux de suicide en France, tiré du CépiDc-Inserm, est parmi les plus élevés d'Europe avec une estimation à 15,5 pour 100 000 habitants en 2013. Il est plus élevé chez les hommes (ratio homme/femme de 3) et chez les personnes âgées (37,2 pour 100 000 habitants chez les plus de 75 ans) (28). Néanmoins, on note une diminution globale du taux de suicide de 20% en 25 ans (30).

1.2.3. Classification

Il existe actuellement en psychiatrie deux grands systèmes de classification : la Classification Internationale des Maladies (CIM) de l'OMS et le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) de l'American Psychiatric Association.

La CIM en est à ce jour à sa 10ème version (CIM-10), date de 1992 et a été officiellement traduite en langue française (31). La 11ème version est disponible depuis juin 2018 et ne devrait être adoptée par les états membres de l'OMS qu'à partir du 1er janvier 2022 (32). C'est pourquoi nous ne nous référerons qu'à la CIM-10. Les critères diagnostiques de l'EDC selon le CIM-10 sont repris dans l'annexe 5.

Le DSM quant à lui en est à sa 5ème version (DSM-V). Il a été publié en 2013 et il est disponible en langue française depuis 2015 (33). Ses critères diagnostiques de l'EDC sont repris dans l'annexe 6.

Pour la Haute Autorité de Santé (HAS), la CIM-10 est la classification de référence mais elle reconnaît l'utilité clinique du DSM-V (34). Le diagnostic de l'EDC est clinique et doit satisfaire aux critères du tableau 1 selon l'HAS.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif selon l'HAS	
Les symptômes d'un EDC doivent être présents durant une période minimum de 2 semaines, et chacun d'entre eux à un degré de sévérité certain, presque tous les jours.	
Ils doivent avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur (professionnel, social, familial).	
Ils doivent induire une détresse significative.	
Parmi les symptômes, on doit retrouver :	
<ul style="list-style-type: none"> - au moins 2 symptômes principaux : <ul style="list-style-type: none"> - humeur dépressive ; - perte d'intérêt, abattement ; - perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité. 	<ul style="list-style-type: none"> - au moins 2 des autres symptômes : <ul style="list-style-type: none"> - concentration et attention réduite ; - diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi ; - sentiment de culpabilité et d'inutilité ; - perspectives négatives et pessimistes pour le futur ; - idées et comportements suicidaires ; - troubles du sommeil ; - perte d'appétit.

2. Relation épilepsie / dépression

Suite à l'arrêté du 30 décembre 1968 (*Arrêté du 30 décembre 1968 du ministre de l'éducation nationale et du ministre d'état chargé des affaires sociales portant création d'un certificat d'études spéciales en psychiatrie. Cet arrêté met fin à l'existence du diplôme de neuropsychiatrie créé par l'arrêté du ministre de l'éducation nationale du 30 mars 1949*), le domaine de la neuropsychiatrie est séparé en deux disciplines distinctes : la neurologie et la psychiatrie. L'épilepsie, qui jusqu'ici appartenait à la clinique psychiatrique, passe alors dans le domaine de la neurologie. Cependant, pendant plus de 150 ans, la nosologie psychiatrique s'est développée en s'appuyant en permanence sur les différentes manifestations épileptiques. Ainsi, la surreprésentation des troubles psychiatriques et leurs représentations spécifiques dans l'épilepsie correspondent à des données anciennes, classiques mais robustes et qui refont surface aujourd'hui (35).

2.1. Épidémiologie

2.1.1. Place de la dépression dans l'épilepsie

Les patients épileptiques présentent un risque plus élevé de comorbidités physiques ou mentales que la population générale, et ce quels que soit l'âge, le genre ou les conditions socio-économiques (2).

Les troubles psychiatriques sont deux fois plus fréquents chez les patients épileptiques que dans la population générale (3) et la dépression est la comorbidité psychiatrique la plus commune dans cette population (2,3).

D'après la revue de la littérature de Gaitatzis et al, la dépression représente la première comorbidité psychiatrique chez les patients épileptiques, atteignant près de 1 épileptique sur 3, contre 1 sur 5 dans la population générale. La prévalence vie entière de la dépression chez les épileptiques est estimée à environ 30% (4).

Vie entière, l'Odd Ratio (OR) pour l'EDC est de 1,8 avec un Intervalle de Confiance de 95 % compris entre 1,0 et 3,1 (95 % IC = 1,0-3,1) selon Tellez-Zenteno et al (36). D'après une méta-analyse plus récente de 2013 réalisée par Fiest et al (37), l'OR de l'EDC active serait de

2,8 (95 % IC = 2,09-3,67) et de 2,2 vie entière (95 % IC = 1,07-4,51).

D'après Kobau et al, les patients catalogués comme épileptiques ou ayant eu des crises épileptiques avaient un risque plus de deux fois supérieur de rapporter une dépression dans l'année qui précédait (OR 2,4 avec 95 % IC = 1,4-4,3) par rapport aux patients non épileptiques. Quant aux patients atteints d'une épilepsie active (pharmacothérapie en cours ou au moins une crise dans les trois mois précédents), le risque de rapporter une dépression était presque trois fois plus important (OR 2,9 avec 95 % IC = 1,4-6,5) dans l'année précédente contre un risque inférieur à deux (OR 1,8 avec 95% IC = 0,7-4,9) chez les patients atteints d'une épilepsie inactive (pas de traitement et aucune crise depuis moins de trois mois ou pas de traitement en cours et plus d'épilepsie) et toujours par rapport aux patients non épileptiques (38).

À ce jour et à notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude d'incidence de qualité de la dépression chez les patients épileptiques.

Les patients épileptiques sont donc plus à risque de présenter un trouble dépressif que ceux non épileptiques.

2.1.2. Place du suicide dans l'épilepsie

Les suicides chez les patients épileptiques constituent 10 % des décès contre 1 % dans la population générale (5).

Les idées suicidaires vie entière chez les patients épileptiques sont deux fois plus présentes que dans la population générale selon Stefanello et al (39), Rai et al (40), et Tellez-Zenteno et al (36), avec des OR respectifs de 1,8 (95 % IC = 1,1-1,3), 2,0 (95 % IC = 1,2-3,2) et 2,2 (95 % IC = 1,4-3,3). De plus, les idées suicidaires sont fréquemment associées avec la dépression (39).

De même, vie entière, les tentatives de suicide (TS) sont plus fréquentes chez les patients épileptiques avec un risque supérieur au double par rapport à la population générale avec un OR variant entre 2,3 (95 % IC = 1,1-4,6) (40) et 2,4 (95 % IC = 1,1-3,2) (39). Le risque de TS est également plus important avant même le diagnostic d'épilepsie avec un OR de 2,9 (95 % IC = 2,5-3,4) pour une première TS et un OR de 1,8 (95 % IC = 1,3-2,5) pour les TS récurrentes (41), suggérant ainsi un lien physiologique commun entre épilepsie et suicide.

Les patients épileptiques ont des risques considérablement élevés de mortalité prématurée avec un OR de 11,1 (95 % CI = 10,6-11,6) par rapport à la population générale d'après Fazel et al. Parmi les causes de décès externes (accidents, suicide, agression), le risque de mort par suicide est plus de trois fois supérieur (OR, 3,7 avec 95 % IC = 3,3-4,2) chez les épileptiques que dans le reste de la population. L'association avec une dépression comorbide chez ces patients décédant de causes externes est 13 fois plus présente (OR 13,0 avec 95 % IC 10,3-16,6) que dans le reste de la population. Les patients épileptiques avec une dépression comorbide ont un risque 23 fois plus élevé de suicide (OR 22,9 avec 95 % IC = 16,6-31,6) comparé à la population générale contre un risque de 10 (OR 9,9 avec 95 % IC = 7,9-12,4) chez les patients dépressifs mais non épileptiques (42).

Christensen et al confirment le risque trois fois plus important de suicide (OR 3,17 avec 95 % IC = 2,9-3,50) chez les patients épileptiques et ce risque s'élève à plus de 13 (OR 13,7 avec 95 % IC = 11,8-16,0) en cas de maladie psychiatrique associée. De plus, le risque suicidaire est

cinq fois plus important (OR 5,4) avec 95 % IC = 3,4-8,3) dans les six mois après le diagnostic d'épilepsie et jusqu'à trente fois plus élevée (OR 29,2 avec 95 % IC = 16,4-51,9) en cas de troubles psychiatriques comorbides (43).

Le suicide chez les épileptiques reste prédominant chez les hommes (9,1 % contre 6,9 % pour les femmes) mais le risque de mort par suicide est plus important pour les femmes (OR 5,0 avec 95 % IC = 4,0-6,3) que pour les hommes (OR 3,3 avec 95 % IC = 2,8-3,8), comparé à la population générale (42).

Le risque augmente avec l'âge pour les tranches d'âge de 26 à 35 ans, 36 à 45 ans et 46 à 56 ans avec des OR respectivement de 3,3 (95 % IC = 2,6-4,3), 5,1 (95 % IC = 4,2-6,3) et 5,5 (95 % IC = 4,2-7,3) (42).

Tous ces données font des patients épileptiques une population à haut-risque de suicide nécessitant une attention toute particulière de la part des praticiens qui les suivent.

2.1.3. Relation épilepsie/dépression/suicide

D'un point de vue épidémiologique comme vu ci-dessus, les patients épileptiques présentent un haut risque de dépression et de suicide comparé à la population générale, impliquant ainsi un lien statistique fort entre ses comorbidités.

Selon Mainio et al, en moyenne, l'épilepsie est diagnostiquée 1 an avant la dépression et 8,8 ans (3,9-11,6) avant le suicide (44).

Mais la relation entre ces maladies est loin d'être à sens unique comme nous pouvons le constater avec Hesdorffer et al (45). D'après leur étude, le ratio d'incidence ou Incidence Rate Ratio (IRR) de la dépression augmente significativement aussi bien les 3 années précédant la survenue de l'épilepsie (IRR, 95 % IC = 1,5-2,7) que les 3 années suivantes (IRR, 95 % IC = 2-2,7). Le taux de prévalence ou Prevalence Ratio (PR) de TS augmente également significativement avant (PR, 95 % IC = 2,6-5,2) et après (PR, 95 % IC = 2,4-5,6) la survenue de l'épilepsie

Dépression et suicide augmentent donc aussi bien avant qu'après la survenue de l'épilepsie. Ces troubles psychiatriques sont donc associés à un risque de développer une épilepsie, tout comme l'épilepsie est associée à un risque augmenté de développer des troubles psychiatriques, permettant ainsi de s'interroger sur les possibles liens neurophysiologiques communs.

2.2. Particularités de la dépression dans l'épilepsie

2.2.1. Les différentes formes cliniques de la dépression dans l'épilepsie

Les troubles psychiatriques dans l'épilepsie sont souvent atypiques et spécifiques et rendent difficile l'utilisation des critères diagnostiques issus des classifications internationales des maladies psychiatriques (CIM-10 et DSM-V). Les troubles dépressifs ne font pas exception à la règle (35,47,48).

Les différentes formes cliniques de la dépression dans l'épilepsie peuvent être classées en fonction de leur apparition par rapport à la crise épileptique comme représenté sur la figure 1. Ainsi, on peut distinguer les troubles dépressifs péri-ictaux (pré-ictaux, ictaux et post-ictaux),

en rapport direct avec la chronologie des crises, et inter-ictaux (syndromes dépressifs inter-ictaux et troubles dysphoriques inter-ictaux), sans rapport chronologique direct avec les crises (46,47,48) (annexe 7).

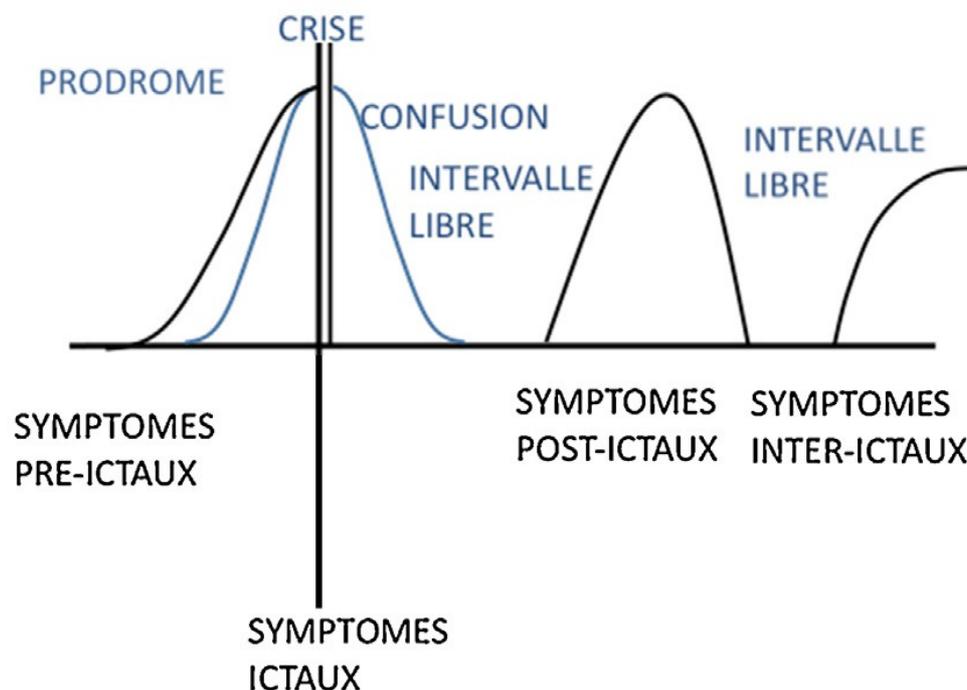


Figure 1 : syndromes péri-ictaux et inter-ictaux selon Yroni et al (41)

2.2.1.1. Les troubles dépressifs péri-ictaux

- La dysphorie pré-ictale

Les symptômes prodromaux apparaissent quelques heures avant la crise, au plus tôt 24 à 48h avant. Les symptômes les plus fréquents sont (47) :

- l'irritabilité,
- l'intolérance à la frustration,
- la labilité des émotions
- la tristesse.

- Le syndrome dépressif ictal

Il est typiquement bref, stéréotypé, se produit hors contexte et s'accompagne d'autres phénomènes ictaux (46). La symptomatologie la plus fréquente regroupe (47):

- la tristesse,
- l'anhédonie,
- le sentiment de culpabilité et d'inutilité,
- les idées suicidaires.

- Le syndrome dépressif post-ictal

Il toucherait entre 40 et 45% des patients épileptiques et il est le plus souvent associé à des troubles anxieux. Les symptômes durent en moyenne 24h et surviennent dans les 6-12h après la crise, maximum 72h et les plus fréquents sont (48) :

- l'anhédonie,
- les pleurs,
- l'irritabilité,
- l'intolérance à la frustration,
- le désespoir,
- la culpabilité,
- l'autodépréciation ou les idéations suicidaires.

2.2.1.2. Les troubles dépressifs inter-ictaux

- Le syndrome dépressif inter-ictal

Il s'agit de la représentation la plus commune des troubles dépressifs chez les patients épileptiques (46). Il toucherait 2/3 des épileptiques, et plus spécifiquement ceux avec des crises sévères et/ou fréquentes (4). Les symptômes les plus fréquents sont :

- la dévalorisation,
- le sentiment de culpabilité,
- les idéations suicidaires,
- l'irritabilité,
- l'intolérance à la frustration,
- l'anhédonie.

On notera que l'humeur triste, pilier du syndrome dépressif, n'apparaît pas ici.

Leur durée varie de quelques heures à quelques jours et toujours en dehors de périodes de crises épileptiques (47).

Rapporté aux critères du DSM-V (22), le syndrome dépressif inter-ictal peut correspondre :

- à l'EDC (mais dure rarement plus de 15 jours),
- au trouble dépressif persistant ou dysthymie (mais pas d'amélioration en réaction aux événements positifs),
- au trouble dépressif dû à une autre maladie.

- Le trouble (ou syndrome) dysphorique inter-ictal (TDI)

Il correspond aux tableaux cliniques impossibles à classer selon les critères du DSM de part sa symptomatologie pléomorphe et fluctuante mais tendant à persister. Il se définit par la présence d'au moins 3 des 8 symptômes cités dans le tableau 2 ci-dessous et classés en trois catégories (47,49,50). Il est reconnu par la LICE qui le classe parmi les troubles affectifs-somatiformes de l'épilepsie (51) (annexe 8).

Tableau 2 : symptômes retrouvés dans le trouble dysphorique inter-ictal		
Symptômes dépressifs labiles	Symptômes affectifs labiles	Symptômes spécifiques dysphoriques
- humeur dépressive - anhédonie - douleurs atypiques - insomnie	- anxiété - peurs	- irritabilité paroxystique - euphorie

Le TDI toucherait près de 22% des patients épileptiques, majoritairement ceux avec une épilepsie du lobe temporel (ELT), et sa fréquence ainsi que son intensité seraient reliées chronologiquement à la survenue des crises (50).

L'existence de ce trouble est encore discutée à l'heure actuelle, notamment à cause de la faible reproductibilité de son diagnostic (seulement 50%) (53) et de sa non-spécificité à l'épilepsie (54). Cependant, sa symptomatologie inclassable par le DSM, sa difficulté à le dépister ou à le diagnostiquer par les instruments cliniques standardisés en dehors de ceux de l'épilepsie et l'existence de syndromes typiques à l'épilepsie (51) le rendent plausible (55).

2.2.2. Les difficultés de la dépression dans l'épilepsie

2.2.2.1. Un problème de sous-diagnostic

Comme nous l'avons vu, la classification des troubles dépressifs dans l'épilepsie ne cadre pas toujours avec les critères internationaux reconnus à ce jour, la CIM-10 et le DSM-V. L'humeur triste qui caractérise le syndrome dépressif est notamment rarement présente (46,48)

La dépression ne serait pas diagnostiquée dans 50% des cas chez les épileptiques selon la revue d'articles de Gaitatzis et al (4). D'autres études estiment que ce sous-diagnostic intéresse jusqu'à 2/3, voire 3/4 des épileptiques (56,57).

La conférence de consensus de 2008 sur l'évaluation et le traitement des troubles de l'humeur chez les épileptiques revient sur les différentes raisons de l'échec de l'identification des troubles dépressifs dans cette population et indique les cinq problèmes rencontrés le plus couramment (7) :

- idée fautive, aussi bien de la part des patients que des praticiens, que la dépression est « une réaction normale » pour faire face à une vie ponctuée de crises,
- les troubles dépressifs ont une clinique atypique chez les épileptiques,
- les patients s'habituent à vivre avec leur état dépressif au point qu'ils en oublient « ce que c'est que de vivre avec une humeur atypique », déniaient ainsi leurs sentiments dépressifs,
- idée fautive que la symptomatologie dépressive est « une part de l'épilepsie » et que de fait elle ne requiert pas de traitement spécifique,
- certains praticiens non psychiatres décident délibérément de ne pas rechercher les symptômes dépressifs parce qu'ils ne savent pas comment assurer la prise en charge si besoin (instauration d'un traitement ou spécialiste référent): « don't ask, don't tell ».

2.2.2.2. Un problème de sous-traitement

Le traitement des troubles dépressifs est également très faible. Jones et al et Fiest et al retrouvent respectivement que seulement 43 % à 53 % des patients épileptiques avec un EDC (selon les critères DSM et CIM) sont traités par antidépresseurs (10,58). Une étude plus récente montre pour sa part que le taux de patients épileptiques présentant un EDC (selon les critères CIM-10) et traités était de seulement 25 % (57).

La conférence de consensus de 2008 est revenue sur les différents obstacles au traitement de la dépression chez les épileptiques et distinguait les barrières dues aux patients et celles dues aux praticiens (7). Ces obstacles sont résumés dans le tableau 3 ci-après.

Tableau 3 : Obstacles au traitement de la dépression chez les patients épileptiques	
dus aux patients	dus aux praticiens
- ils pensent ne pas en avoir besoin, ils ne reconnaissent pas être déprimés	- difficulté d'accès au soin (défaut d'assurance santé / peu de psychiatres dans certaines régions / certains psychiatres ne sont pas à l'aise avec les troubles neurologiques comme l'épilepsie)
- ils pensent que leur problème d'humeur actuel est lié à une situation aiguë, temporaire	- peur d'abaisser le seuil épileptogène avec les antidépresseurs
- ils pensent qu'ils ont besoin d'un autre type de traitement	- peur des effets secondaires / indésirables des antidépresseurs
- ceux avec un score élevé et très élevé de leurs symptômes dépressifs déclarent que cela n'avait pas été utile dans le passé	

Une étude menée en 2010 par Cotterman-Hart auprès de 125 praticiens (37 médecins généralistes, 46 neurologues et 42 psychiatres) a montré que les psychiatres étaient plus à l'aise pour traiter la dépression chez les patients épileptiques que les neurologues et les médecins généralistes ($p = 0,03$). La crainte de provoquer des crises sous antidépresseurs était le premier obstacle pour leur prescription chez les patients épileptiques par les médecins généralistes (52%), alors que cette crainte n'était présente que chez 10 % des neurologues. Il a été retrouvé de plus une corrélation inverse entre l'estimation du risque de provoquer des crises liées aux antidépresseurs (plus importante chez les MG que chez les neurologues et les psychiatres) et le confort de traitement ($r = -0,197$, $p = 0,02$) (59).

2.3. La relation neurophysiologique de la dépression et de l'épilepsie

En 1970, Feinstein définissait la comorbidité comme l'association de deux pathologies chez un même individu dont l'apparition est plus grande que si elle était due à une simple coïncidence (36).

Comme nous avons pu le voir précédemment, il existe un lien statistique bidirectionnel entre les deux pathologies, pouvant ainsi expliquer la comorbidité entre l'épilepsie et les troubles dépressifs.

Ces 15 dernières années, la recherche en neurobiologie et neuro-imagerie a permis de faire d'énormes progrès dans la compréhension des phénomènes physiopathologiques communs entre les troubles dépressifs et l'épilepsie.

Ce lien neurophysiopathologique a essentiellement été étudié dans l'épilepsie du lobe temporale parce qu'elle est la forme la plus répandue chez l'adulte (36). Ainsi, les différentes voies incriminées sont les suivantes :

- l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire adrénérgique (axe HHA),
- les perturbations des neurotransmetteurs,
- le système inflammatoire / immunitaire,
- les anomalies anatomiques,
- la plasticité neuronale.

Ces relations physiopathologiques sont résumées dans le tableau 4 qui suit et détaillées dans l'annexe 9.

Tableau 4 : Relation neurophysiologique entre l'épilepsie et la dépression

Hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire adrénérgique

L'épilepsie entraîne une hyperactivité de l'axe HHA provoquant ainsi une augmentation de concentration de glucocorticoïdes, qui à son tour engendre une augmentation de l'excitabilité neuronales et diminue le seuil épiléptogène dans le cadre des ELT (60).

Il a également été démontré sur des modèles animaux qu'un kindling pharmacologique engendrait des comportements caractéristiques des troubles dépressifs (anhédonie et désespoir) (61), l'hyperactivité de l'axe HHA étant également retrouvée dans cette épilepsie « induite » (62,63).

Réciproquement, et toujours sur des modèles animaux, l'équivalent de la dépression chez le rat a été démontré dans l'apparition d'un kindling, c'est à dire de crises épiléptiques (64,65). De plus, la haute concentration de corticostéroïdes serait impliquée dans de nombreuses perturbations neurophysiologiques, notamment au niveau des neurotransmetteurs (66).

Perturbations des neurotransmetteurs

- Le système sérotoninergique

La diminution de concentration en sérotonine (5-HT) favorise la dépression mais également la survenue de crises d'épilepsie (6).

Il est retrouvé une diminution des récepteurs à la sérotonine 1A (5-HT1A) dans les deux maladies (67,68), celle-ci étant plus importante en cas de comorbidité (67).

- Les systèmes GABAergiques et glutamatergiques

L'augmentation de l'activité glutamatergique (excitatrice) et la diminution de l'activité GABAergique (inhibitrice) sont associées au développement des crises épiléptiques et donc de l'épileptogénèse (68).

Dans les troubles dépressifs, il a été retrouvé un dysfonctionnement des transporteurs du glutamate, ainsi que des concentrations corticales anormales de glutamate et de GABA et un effet antidépresseur des récepteurs antagonistes du glutamate (6,66).

- Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (Brain-Derived Neurotrophic Factor = BDNF)

L'atrophie de l'hippocampe est l'anomalie la plus fréquente des structures anatomiques identifiée chez les patients avec des troubles dépressifs majeurs (69) et serait liée à la diminution de concentration de BDNF, elle-même engendrée par de hautes concentrations en glucocorticoïdes (70) et réversible sous antidépresseurs (69).

L'expression du BDNF est supérieure dans l'hippocampe des patients avec une ELT, agissant ainsi comme un protecteur neuronal. De plus, un traitement par ISRS (fluoxétine) semble accroître l'expression du BDNF, jouant ainsi un rôle protecteur contre l'épilepsie (70).

Rôle du système inflammatoire / immunitaire

La voie de la neuro-inflammation hippocampique est explorée depuis quelques années (63) et incrimine dans les deux pathologies des cytokines pro-inflammatoires : l'interleukine 1 β (IL-1 β), le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6) (68,71). Elles affectent directement le métabolisme et la transmission de la 5-TH (72).

De plus, l'IL-1 β a des effets proconvulsivants (71) en diminuant l'absorption ou en favorisant la libération de glutamate, via le TNF- α (68). Sa concentration plasmatique est également plus importante chez les patients épileptiques (ELT) présentant une comorbidité dépressive que chez ceux n'associant pas cette comorbidité et elle est même corrélée avec la sévérité de la symptomatologie dépressive (73).

Anomalies anatomiques

- Anomalies du lobe temporele

Chez les patients avec une ELT, la dépression est liée à la sclérose temporele médiale (74). L'atrophie hippocampique est significative chez les patients dépressifs comparés aux patients sans troubles dépressifs, de même que chez les patients avec une ELT (68).

Un lien a été établi entre sévérité des symptômes dépressifs et sévérité des anomalies temporo-mésiales chez les patients atteints de la comorbidité épilepsie-dépression (69). Mais certaines études ne confirment pas cette corrélation (75,76).

- Anomalies du lobe frontal

Des anomalies des lobes frontaux ont été retrouvées chez les patients avec une ELT et une dépression comorbide, notamment au niveau des cortex orbitaux et préfronto-mésiaux avec une diminution corticale (66,68,69).

Rôle de la plasticité neuronale

L'épilepsie et la dépression présentent toutes les deux une altération de la neuroplasticité au niveau de l'hippocampe, par diminution de l'initialisation de la Potentialisation à Long Terme (PLT = augmentation durable de la transmission synaptique, aidant à la mémorisation) (77,78).

3. Du dépistage au traitement

Comme nous l'avons vu, il existe un sous-diagnostic de la dépression chez les patients épileptiques de l'ordre de 50% (4), voire de 75% (57). Les particularités cliniques des troubles dépressifs dans l'épilepsie les rendent particulièrement difficiles à caser dans les classifications internationales (CIM-10 et DSM-V). Mais en amont du diagnostic, il a été constaté que l'identification de la symptomatologie dépressive pose problème aux praticiens pour de multiples raisons (7), rendant ainsi le dépistage difficile. Enfin, le traitement de la comorbidité dépressive dans le cadre d'une épilepsie pose également problème (7), conduisant à une absence thérapeutique dans près de la moitié des cas (10,58).

A l'heure actuelle, il existe des échelles de dépistage des symptômes dépressifs, spécifiques ou non, validées dans le cadre de l'épilepsie. Et une fois le dépistage puis le diagnostic posé, nous disposons de moyens thérapeutiques fiables et efficaces pour ces patients (7,8).

3.1. Le dépistage

3.1.1. Utilité du dépistage

D'après Pohlmann-Eden à la 3ème conférence internationale d'Halifax sur l'épilepsie de 2014 (79), les cinq raisons principales pour le dépistage de la dépression dans l'épilepsie sont les suivantes :

- améliorer la reconnaissance de cette comorbidité psychiatrique dans l'épilepsie,
- obtenir de meilleures connaissances sur la diversité des phénotypes dans les réseaux communs anatomiques et fonctionnels,
- identifier les facteurs de risque d'un traitement potentiellement délétère,
- arriver à faire comprendre et intégrer le traitement par les praticiens,
- être capable de réduire la mortalité et d'agir sur la qualité de vie (QdV) du patient via une prise en charge plus précoce.

Ainsi, l'identification précoce des comorbidités dans l'épilepsie peut mener à une intervention précoce et à une prise en charge bénéfique pour le patient. Les organisations compétentes devraient établir et diffuser un protocole de dépistage standard pour les patients épileptiques selon les bases de données sur les comorbidités (80).

En France, il existe bien une telle ligne directrice pour le dépistage de l'EDC dans la population générale avec une recommandation de bonne pratique d'octobre 2017 de l'HAS, dans laquelle des outils de dépistage et d'aide au diagnostic sont proposés, ainsi que les critères diagnostiques retenus (34).

Dans le cadre de l'épilepsie, l'HAS recommande dans son guide « Épilepsie grave » de juillet 2007 de procéder au dépistage et à la prise en charge de la dépression de façon systématique, quel que soit le type d'épilepsie (81). Cependant, il n'y a fait mention nulle part ni de la fréquence du dépistage, ni des outils de dépistage à utiliser, ni des critères diagnostiques sur lesquels s'appuyer.

3.1.2. Les échelles de dépistage de la dépression dans l'épilepsie

Le dépistage des troubles dépressifs chez les patients épileptiques est donc cautionné par les autorités sanitaires qui en reconnaissent l'utilité. Malgré le manque d'information sur la démarche à suivre, plusieurs outils de dépistage ont récemment été validés dans le cadre de l'épilepsie, et même validés en langue française. Ces outils sont :

- la Beck Depression Inventory (BDI-II),
- la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS),
- la Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D),
- le Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9),
- la Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy (NDDI-E).

Dans le cadre de l'étude de ces échelles, deux instruments diagnostiques ont été utilisés comme référents pour contrôler et valider les outils de dépistage de la dépression proposés dans l'épilepsie.

Il s'agit du Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) et du Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders-research Version (SCID-I) (10).

Le MINI est un entretien diagnostique court, utilisé aussi bien en clinique qu'en recherche. Il applique les critères diagnostiques du CIM-10 et du DSM-IV (Axe I). Il a été validé aux USA et en Europe et traduit en 20 langues, dont le français. Il prend 15 à 20 min si quelques

symptômes sont rencontrés, mais peut prendre jusqu'à 30 min si le patient présente les critères pour un trouble en cours.

Le SCID-I est un entretien semi-structuré qui s'appuie sur les diagnostics de l'Axe I du DSM-IV. Dans le cadre de ce travail, seul le module des troubles de l'humeur est utilisé. L'entretien prend alors entre 15 et 25 min.

MINI et SCID-I sont considérés comme les gold standards du diagnostic des troubles psychiatriques mais leur utilisation nécessite d'y être bien formé, et est pour ainsi dire exclusivement réservée aux psychiatres.

3.1.2.1. Beck Depression Inventory ou BDI-II

La BDI-II est une échelle auto-rapportée de dépistage et d'estimation de la sévérité des symptômes dépressifs des 15 derniers jours (annexe 10). Elle contient 21 items qui explorent les symptômes les plus fréquemment rapportés par les personnes atteintes de dépression. Chaque item est décrit par 4 énoncés, notés de 0 à 3. Le score varie donc de 0 à 63. Un score supérieur à 19 indique des symptômes dépressifs d'intensité sévère modérée dans la population générale. Le test prend environ 15 minutes (10,82).

Les valeurs statistiques d'efficacité diagnostique en fonction du score seuil sont reportées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Valeurs statistiques d'efficacité diagnostique du BDI-II selon les études et le score seuil				
Étude	Jones et al. (83)	Gilliam et al. (84)	De Oliveira et al. (85)	De Lemos Zingano et al. (86)
Gold standard	MINI et SCID	SCID	MINI	Axe I DSM-IV
Score	>11	>11	≥17	≥19
Sensibilité	0,96	0,93	0,89	0,58
Spécificité	0,79	0,76	0,91	0,90
VPP*	0,42	0,42	0,80	0,65
VPN**	0,99	0,98	0,95	0,87

*VPP = Valeur Prédictive Positive ; **VPN = Valeur Prédictive Négative

D'après les statistiques d'efficacité diagnostique du BDI, il est admis qu'il peut être utilisé pour le dépistage clinique des EDC chez les épileptiques avec un score seuil de 17 qui obtient un bon équilibre entre sensibilité et sensibilité, et entre VPP et VPN.

3.1.2.2. Hospital Anxiety and Depression Scale ou HADS

L'HADS est un instrument de dépistage des troubles anxieux et dépressifs comportant 14 items cotés de 0 à 3 (annexe 11). Sept questions concernent l'anxiété (HADS-A) et les sept autres la dépression (HADS-D). Dans notre cas, nous ne nous intéresserons seulement qu'à l'HADS-D. Le score varie donc de 0 à 21. Un score inférieur à 7 plaide en faveur de l'absence de symptomatologie dépressive, un score entre 8 et 10 pour une symptomatologie possible et un score à partir de 11 pour une symptomatologie certaine dans la population générale (85,87). Ainsi, l'HADS-D ne prend que 5 minutes.

Les valeurs statistiques d'efficacité diagnostique de l'EDC selon quatre études en fonction des scores seuil de 7 et 8 sont reportées dans le tableau 6 ci-après.

Tableau 6 : Valeurs statistiques d'efficacité diagnostique de l'HADS-D selon les études et le score seuil

Étude	De Oliveira et al. (85)	De Lemos Zingano et al. (86)	Fiest et al. (88)	Wiglusz et al. (89)
Gold standard	MINI	Axe I DSM-IV	SCID	SCID
Score	≥8	≥8	≥8	≥7
Sensibilité	0,86	0,72	0,69	0,91
Spécificité	0,80	0,80	0,92	0,71
VPP	0,63	0,56	0,58	0,46
VPN	0,94	0,89	0,95	0,96

Le score seuil de 8 rassemble un bon équilibre des valeurs statistiques d'efficacité diagnostique pour le dépistage d'un EDC dans le cadre de l'épilepsie.

3.1.2.3. Center for Epidemiologic Studies-Depression ou CES-D

L'échelle CES-D est un auto-questionnaire qui dépiste les symptômes dépressifs à travers 20 items, cotés de 0 à 3 selon les réponses, avec un score total compris entre 0 et 60 (90) (annexe 12). Le score supérieur à 16 est généralement utilisé comme indicateur de dépression dans la population générale (83).

Les valeurs statistiques d'efficacité diagnostique de l'EDC selon deux études et un score seuil de 14 sont reportées dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Valeurs statistiques d'efficacité diagnostique du CES-D selon les études et un score seuil ≥ 14

Étude	Jones et al. (83)	Gilliam et al. (84)
Gold standard	MINI et SCID	SCID
Sensibilité	0,96	0,90
Spécificité	0,79	0,77
VPP	0,42	0,45
VPN	0,99	0,98

Malgré un score seuil abaissé à 14 dans les populations épileptiques étudiées contre un score seuil de 16 dans la population générale, une très bonne sensibilité ainsi qu'une très VPN sont retrouvées, permettant de valider cette échelle dans le dépistage de la dépression dans l'épilepsie.

3.1.2.4. Patient Health Questionnaire-9 ou PHQ-9

Le PHQ-9 est un instrument de 9 items auto-rapportés utilisé pour dépister les symptômes dépressifs en soins primaires dans la population générale. Les items proviennent directement des critères DSM-IV de l'EDC et intègre les symptômes des deux dernières semaines. Ils sont cotés entre 0 et 3 et le score est compris 0 et 27. Un score supérieur à 10 est utilisé pour indiquer une dépression majeure (91) (annexe 13).

Deux études de Fiest (88) et al et Rathore (92) et al ont étudié les valeurs statistiques d'efficacité diagnostique de l'EDC selon des scores seuil différents. Les résultats sont reportées dans le tableau 8 qui suit.

Score	>9	>10		>11		>12		>13	>14	>15
Étude	(88)	(88)	(92)	(88)	(92)	(88)	(92)	(92)	(92)	(92)
Gold standard	SCID	SCID	MINI	SCID	MINI	SCID	MINI	MINI	MINI	MINI
Sensibilité	0,83	0,74	0,92	0,61	0,81	0,52	0,75	0,69	0,67	0,67
Spécificité	0,82	0,87	0,74	0,88	0,82	0,91	0,87	0,90	0,93	0,95
VPP	0,42	0,46	0,46	0,45	0,52	0,48	0,57	0,61	0,70	0,75
VPN	0,97	0,96	0,97	0,94	0,95	0,92	0,94	0,93	0,92	0,92

Les résultats nous montrent que le score seuil de 9 est celui obtenant le meilleur équilibre global entre sensibilité et sensibilité pour le dépistage de l'EDC chez les patients épileptiques avec le PHQ-9.

Le PHQ-2, une version « ultra-courte » reprenant les deux premiers du PHQ-9 et prenant moins de 3 minutes avec un score seuil de 3 (93), a également été testé dans le cadre de l'épilepsie pour dépister l'un EDC par Margrove et al et ainsi établir ses valeurs statistiques par rapport au MINI (94) : sensibilité 0,80 - sensibilité 1,00 - VPP 1,00 - VPN 0,84.

Le PHQ-2 peut alors s'avérer très utile pour améliorer le dépistage de routine en soins primaires. Un score égal ou inférieur à 3 écarte un possible EDC alors qu'un score supérieur à 3 indique de poursuivre avec le PHQ-9 pour achever le dépistage (94).

3.1.2.5. Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy ou NDDI-E

Le NDDI-E est le seul outil de dépistage spécifiquement établi et validé pour le dépistage de l'EDC dans la population des patients épileptiques. Il s'agit d'un auto-questionnaire composé de 6 items notés de 1 à 4 et dont le score total varie entre 6 et 24. Un score supérieur à 15 est retenu pour supposer un EDC (84) (annexe 14). Son exécution ne prend que 5 min. De plus, cette échelle a été spécialement conçue pour réduire les biais de confusion liés aux crises et/ou aux conséquences cognitives de l'épilepsie et/ou aux traitements anti-épileptiques qui peuvent induire une symptomatologie chevauchant celle de l'EDC (9,84). Elle a été récemment validée en langue française (9).

De nombreuses études (9,84,85,92,94,95) dont celle française de Micoulaud-Franchi et al (9) viennent confirmer sa validation et leurs valeurs statistiques d'efficacité diagnostique respectives ont été rapportées dans le tableau 9 suivant en fonction du score seuil :

Étude	Gilliam et al. (84)			Margrove et al. (94)	De Oliveira et al. (85)	Rathore et al. (92)	Micoulaud-Franchi et al. (9)	Hansen et al. (95)
Gold Standard	SCID			MINI	MINI	MINI	MINI	MINI
Score	>12	>15	>18	>15	>14	>15	>15	>13
Sensibilité	0,94	0,81	0,56	1,00	0,86	0,87	0,88	0,92
Spécificité	0,71	0,90	0,98	0,85	0,80	0,89	0,88	0,84
VPP	0,40	0,62	0,90	0,86	0,63	0,67	0,74	0,40
VPN	0,98	0,96	0,92	1,00	0,94	0,97	0,95	0,99

Les études avec un score total supérieur à 15 obtiennent un meilleur équilibre global de sensibilité et spécificité et ainsi qu'une très bonne VPN, confirmant ainsi la validation du dépistage de l'EDC chez les patients épileptiques.

Tout comme avec le PHQ-9, il existe une version « ultra-courte » à 2 items du NDDI-E, le NDDI-E 2, plus simple et plus rapide (moins de 3 minutes). Les items repris sont : « je ferais mieux d'être mort(e) » et « j'ai des difficultés à trouver du plaisir ». Il a été étudié en se référant au MINI. Un score seuil supérieur à 4 obtient les valeurs statistiques suivantes (96):

- Sensibilité = 0,82
- Spécificité = 0,89
- VPP = 0,75
- VPN = 0,93

Les propriétés psychométriques de NDDI-E et de NDDI-E2 sont proches (9), ainsi qu'avec celle du PHQ-2 (94). Mais la sensibilité du NDDI-E2 (0,82) est inférieure par rapport à celle du NDDI-E (0,88). NDDI-E2 ne semble donc pas pouvoir se substituer au NDDI-E, sauf peut-être pour des patients épileptiques avec troubles cognitifs et notamment avec des troubles de l'attention ou du langage (8).

L'usage régulier d'outils de dépistage validés est donc fortement recommandé pour les praticiens non psychiatres comme les médecins généralistes et les neurologues, et ce au moins une fois par an (8).

Les deux conférences de consensus d'experts, l'une américaine (7) et l'autre internationale (8) reviennent sur la nécessité de procéder au dépistage de la symptomatologie dépressive chez les patients épileptiques. La première préconise l'utilisation des échelles NDDI-E ou BDI-II ou CES-D, et la seconde, qui propose également l'échelle NDDI-E suggère en plus l'ultra-courte PHQ-2.

L'échelle NDDI-E est donc commune aux deux consensus. Elle paraît donc la mieux placée pour servir au dépistage systématique de la dépression chez les épileptiques de manière consensuelle. De plus, l'étude de Margrove et al rapporte que les patients en soins primaires ont trouvé cette échelle acceptable, non stressante, et facile d'utilisation (94).

3.2. Le diagnostic

Le dépistage, même s'il oriente vers une forte probabilité d'EDC, n'a pas valeur de diagnostic. Si les différentes échelles validées ci-dessus sont conçues pour être simple d'utilisation et facilement intégrable dans la pratique de soins primaires par des praticiens non psychiatres, il n'en est pas de même pour le diagnostic.

La plupart des auteurs des études citées plus haut insistent pour que le dépistage précède un diagnostic fiable (9,83-85,89,94,95), porté par un praticien ayant l'habitude de procéder aux diagnostics des épisodes dépressifs. Les deux consensus d'experts vus précédemment rejoignent également cet avis (7,8). Il est même préconisé de s'appuyer sur les critères diagnostiques de l'Axe I du DSM (8).

De plus, d'après la classification des troubles neuropsychiatriques dans l'épilepsie proposée par la LICE, l'EDC, en tant que comorbidité de l'épilepsie, peut être classé en fonction des classifications du CIM-10 ou du DSM-IV (51).

3.3. Le traitement

Nous avons vu que l'EDC est sous-traité chez les patients épileptiques, de l'ordre de 43 % à 53 % en terme de pharmacothérapie (10,58). Ce déficit de prise en charge peut s'expliquer par la peur de provoquer des crises épileptiques en instaurant un traitement antidépresseur, et ce d'autant plus si le praticien n'est pas à l'aise avec la prescription de médicaments psycho-actifs (59). D'autre part, le fait de considérer la dépression comme une réaction normale à l'épilepsie par les praticiens et la difficulté à identifier la symptomatologie dépressive dans cette pathologie sont des barrières de plus au traitement et donc des éléments retardateurs supplémentaires (7).

3.3.1. Antidépresseurs et effet pro-convulsivant

D'après le consensus d'experts de 2008, les praticiens pensent souvent que tous les traitements anti-dépresseurs abaissent le seuil épiléptogène et donc contribuent à provoquer des crises épileptiques. (7).

D'après une revue de la littérature de Montgomery, l'incidence d'une première crise dans la population générale serait comprise entre 0,07 % et 0,09 %. Le risque pour les antidépresseurs de « nouvelles générations » (ISRS, IRSN, bupropion, mirtazapine, reboxetine, trazodone) est plutôt bas, entre 0,0 % et 0,4 %. Par contre, celui des antidépresseurs tricycliques est relativement élevé, entre 0,4 % et 1-2 %. Ainsi, rapporté au taux de crises dans la population générale, celui des crises induites par les antidépresseurs de nouvelle génération est faible (98).

Comme nous l'avons déjà vu, la diminution de la 5-HT est impliquée dans survenue de la dépression ainsi que des crises. Ainsi, les effets noradrénergiques et sérotoninergiques des antidépresseurs semblent jouer un rôle anti-convulsivant à doses thérapeutiques alors que leurs surdosages seraient impliqués dans l'avènement de crises épileptiques par d'autres voies neurochimiques (99,100).

Alper et al ont passé en revue toutes les données tirées d'essais cliniques de plusieurs psychotropes approuvés par la Food and Drug Administration, entre 1985 et 2004, et qui avaient rapporté des crises en phases II et III (101). Les psychotropes concernés selon leur indication sont :

- les antidépresseurs : le bupropion (Zyban®), le citalopram (Seropram®), la fluoxétine (Prozac®), la venlafaxine (Effexor®), le bupropion (Zyban®), la paroxétine (Deroxat®), le néfazodone (Serzone®), la mirtazapine (Norset®), l'escitalopram (Seroplex®), la duloxétine (Cymbalta®), la sertraline (Zoloft®),
- les anxiolytiques : l'alprazolam (Xanax®) et le buspirone (Buspar®),
- les antipsychotiques : la clozapine (Leponex®), l'olanzapine (Zyprexa®), la quétiapine (Seroquel®), le ziprasidone (Zeldox®), l'aripiprazole (Abilify®), le ziprasidone (Zeldox®), la rispéridone (Risperdal®),
- contre les troubles obsessionnels du comportement : la clomipramine (Ananfranil®), la fluoxétine (Prozac®), la sertraline (Zoloft®) et la fluvoxamine (Floxyfral®),
- contre la boulimie : la fluoxétine (Prozac®).

L'incidence des crises épileptiques entre les patients selon le type de psychotrope et ceux sous placebo a été étudiée. Ils ont alors retrouvé une incidence significativement inférieure chez les patients sous antidépresseurs comparée à celle des patients sous placebo (Standardized Incidence Ratio = SIR 0,48). Cependant, ils ont constaté une incidence plus élevée des crises pour l'ensemble sous antipsychotiques (SIR 2,05), ainsi que sous clomipramine (SIR 4,08) et

sous forme à libération immédiate de bupropion (SIR 1,58), toujours par rapport au placebo. Ainsi, les antidépresseurs de seconde génération, hormis le bupropion, ont un effet anti-convulsivant alors que le sous-groupe des antipsychotiques est responsable d'effets pro-convulsivants. Quant à la dépression, elle abaisse le seuil épileptogène.

Dans une étude menée récemment par Ribot et al sur 84 patients épileptiques sous ISRS et IRSN, les auteurs ont étudiés l'effet de ces antidépresseurs sur la fréquence des crises. Sur les 44 patients qui présentaient moins d'une crise par mois, aucun n'a vu sa fréquence de crise augmenter après l'initiation du traitement antidépresseur. Chez les 40 qui présentaient une fréquence égale ou supérieure à une crise par mois, 27,5 % sont passés à moins d'une crise par mois et 48 % ont vu leur fréquence réduire de 50 %. Parallèlement, une réponse thérapeutique positive sur la symptomatologie psychiatrique a eu lieu chez 72,6 % des patients (102).

Ainsi, les effets pro-convulsivants des antidépresseurs ne seraient alors dus qu'à certains d'entre eux (les antipsychotiques notamment) ou que par surdosage. À dose thérapeutique, certains antidépresseurs auraient même un effet anti-convulsivant (ISRS et IRSN).

3.3.2. Utilité du traitement

Pour Kanner, prendre en charge les troubles psychiatriques des patients épileptiques est indispensable. En effet, un trouble de l'humeur comorbide impacte à plusieurs niveaux le déroulement de la prise en charge de son épilepsie (103) :

- il peut favoriser le risque de résistance aux traitements anti-épileptiques,
- il peut faciliter la survenue de crises,
- il réduit la qualité de vie,
- il augmente le recours aux services médicaux, augmentant de fait l'impact économique sur le patient, sa famille et la société,
- il augmente la probabilité de mort prématurée par cause externe (suicide).

Selon plusieurs études, les troubles dépressifs sont directement corrélés avec la diminution de la qualité de vie des patients épileptiques (104-107). Et donc leur prise en charge améliore significativement cette qualité de vie (11,108), que ce soit par traitements pharmacologiques ou psychothérapeutiques (11).

3.3.3. Les traitements disponibles pour la dépression dans l'épilepsie

A l'heure actuelle, les deux consensus d'experts déjà cités plus hauts font office de références quant à la prise en charge des troubles dépressifs chez les patients épileptiques (7,8).

La conférence de consensus de 2008 est issue de l'ensemble des neurologues, psychiatres, psychologues et travailleurs sociaux américains qui ont pris part à la *Mood Disorders Initiative* de l'*Epilepsy Foundation* afin d'élaborer des recommandations pour la pratique (7).

Le consensus international de pratique clinique de 2011 pour le traitement des complications neuropsychiatriques dans l'épilepsie provient quant à lui de la commission de la LICE (8).

3.3.3.1. Les traitements pharmacologiques

Les traitements de 1ère intention dans le cadre d'un EDC dans l'épilepsie sont les ISRS. En effet, comme nous l'avons détaillé précédemment, les ISRS à doses thérapeutiques sont bénéfiques de par leurs effets antidépresseurs mais également par leurs effets anti-convulsivants. Nous pouvons citer parmi eux le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline (7,8).

Le dosage des ISRS doit être faible au départ puis augmenté progressivement toutes les deux semaines en fonction de la réponse thérapeutique et des effets secondaires. Si toutefois la sévérité des symptômes l'exige, les doses peuvent être augmentées plus rapidement mais la surveillance du patient devra alors être plus étroite.

En 2^{ème} intention, en cas d'échec ou d'insuffisance de réponse à l'ISRS, soit un autre ISRS est introduit à la place du précédent, soit il est remplacé par un IRSN, comme la venlafaxine ou un antidépresseur tricyclique (ATC).

Si malgré tout le patient ne répond pas, on peut toujours opter pour une monothérapie avec un antidépresseur de classe différente de celle déjà tentée ou alors on opte pour une bithérapie (ISRS+ATC ou ATC+venlafaxine ou ATC+mirtazapine ou venlafaxine+mirtazapine).

En cas d'échec, la bithérapie est obligatoire et différente si déjà essayée.

La phase aiguë du traitement se déroule de l'établissement de l'antidépresseur à dose efficace jusqu'aux 6 à 12 semaines qui suivent une rémission clinique complète. Durant cette phase, le patient doit être suivi avec attention, notamment en ce qui concerne les idées suicidaires.

Après rémission, le traitement doit ensuite être poursuivi 4 à 9 mois pour prévenir les rechutes. Au-delà, le maintien pour un total de 2 ans de traitement est requis chez les patients avec un risque de rechute important (plus de 2 épisodes dépressifs, symptômes résiduels, suicidalité, psychoses).

Il existe donc bien la possibilité de traiter la dépression chez l'épileptique à l'aide d'une pharmacothérapie fiable, efficace et en toute innocuité pour le patient à doses thérapeutiques. De plus, parmi les traitements médicamenteux disponibles, les ISRS apportent un second bénéfice : l'effet anti-convulsivant.

3.3.3.2. Les psychothérapies

Dans leur revue de littérature de 2013, Mehndiratta et al ont passé en revue les études cliniques prospectives contrôlées sur les traitements de la dépression et de l'anxiété dans le cadre de l'épilepsie et en ont sélectionnées sept. Parmi elles, quatre concernaient le traitement par psychothérapie et trois par pharmacothérapie. Ils en ont alors conclu que la psychothérapie améliorerait les symptômes dépressifs ainsi que la fréquence des crises, au même titre que les antidépresseurs (11).

Plus récemment, Elger et al ont analysé dix essais contrôlés (parmi lesquelles se retrouvent les quatre études de la revue citées précédemment) sur le traitement par psychothérapie. Les résultats suggèrent que la psychothérapie et notamment la psychothérapie cognitivo-comportementale est utile dans le traitement de l'EDC et la prévention du suicide chez les épileptiques (97).

Dans la méta-analyse et revue d'articles Cochrane de 2018 sur l'impact des traitements psychologiques chez les épileptiques, les auteurs ont repris 11 études qui avaient les symptômes dépressifs comme point de mesure et retrouvent que 7 d'entre elles rapportent une différence significative post-interventionnelle entre le groupe ayant bénéficié d'une psychothérapie et le groupe contrôle. Les thérapies cognitivo-comportementales, appliquées dans le cadre de la dépression dans l'épilepsie, seraient donc probablement efficaces (109).

Dernièrement, le groupe de travail de psychologie de la LICE a publié en juin 2018 des recommandations concernant les traitements psychologiques dans l'épilepsie. Selon un niveau de preuves de moyen à élevé, les thérapies comportementales ont un effet clinique significatif sur la symptomatologie dépressive et les idées suicidaires chez les patients épileptiques. La

psychothérapie cognitivo-comportementale obtient donc un grade de recommandation élevé pour la prise en charge des symptômes dépressifs dans l'épilepsie (110).

La LICE propose alors la conduite à tenir suivante :

- la thérapie psychologique peut être conduite individuellement ou en groupe,
- elle doit intégrer une intervention comportementale et une intervention basées sur les compétences,
- ses résultats doivent être surveillés à l'aide d'échelles standardisées.

La LICE approuve la combinaison antidépresseur et psychothérapie en fonction des besoins du patient et de la gravité de l'épisode dépressif. Lorsqu'elle est indiquée, la psychothérapie cognitivo-comportementale peut être initiée après évaluation de l'aptitude du patient en termes de caractéristiques de personnalité, de capacités d'adaptation, de soutien familial, de niveau intellectuel et d'environnement social (8). En 2008, les recommandations pour la pratique préconisaient déjà la psychothérapie cognitivo-comportementale en complément de la pharmacothérapie (7).

3.3.3.3. L'électroconvulsothérapie (ECT)

En cas de résistance ou d'échec aux traitements pharmacologiques et psychologiques, l'ECT peut être utilisée en toute sécurité chez les patients épileptiques pour traiter la dépression. En effet, l'ECT ne provoque pas de crises, mais au contraire, augmente le seuil épileptogène. Elle a donc des propriétés anti-convulsives (7).

Dans une étude portant sur 43 épileptiques avec symptomatologie psychiatrique comorbide, l'ECT s'est avérée sûre et il y a eu une amélioration de modérée à marquée des symptômes psychiatriques (111).

L'ECT unilatérale est utilisée en premier sans modifications des doses des anti-épileptiques. En cas de manque de réponse ou d'élévation excessive du seuil épileptogène empêchant l'ECT unilatérale d'être efficace, une ECT bilatérale peut être utilisées (7).

Pour conclure, dépression et épilepsie sont aussi bien liées sur le plan épidémiologique que physiopathologique. Le dépistage d'un épisode dépressif chez les patients épileptiques semble être un enjeu non négligeable en termes de santé publique parce qu'il permettrait d'augmenter le taux de diagnostic d'un EDC chez un patient épileptique. De fait, une thérapeutique pourrait être mise en place plus souvent et plus tôt et améliorer le pronostic de l'épilepsie et diminuer la fréquence des suicides. Il existe actuellement des échelles de dépistages validées, des moyens diagnostiques fiables et enfin des traitements sûrs et efficaces pour traiter la dépression chez les patients épileptiques.

Ainsi, nous nous sommes interrogés sur ce qu'il en était du dépistage de la dépression chez les patients épileptiques par les omnipraticiens et avons tenté d'établir un état des lieux de ce dépistage par les médecins généralistes installés en Gironde.

Nous nous sommes également attardés sur leurs connaissances sur le sujet, leurs différentes modalités de dépistage ou dans le cas contraire sur leurs freins au dépistage, sur la place de la NDDI-E et enfin sur les suites données en cas de dépistage positif.

Enfin, nous nous sommes efforcés de pouvoir proposer des améliorations et/ou des conduites à tenir pour la pratique quotidienne.

II / MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude quantitative transversale de type enquête de pratiques.

2. Population étudiée

La population cible était celle des médecins généralistes installés en Gironde et exerçant en libéral.

2.1. Critères d'inclusion

La sélection des médecins concernés s'est faite par le site internet de la sécurité sociale ameli.fr via l'annuaire santé. Les filtres utilisés ont été les suivants :

- professionnel de santé
- spécialité : médecine générale
- type d'honoraires : indifférent
- carte vitale : indifférent
- sexe : indifférent
- lieu : Gironde

Les médecins généralistes libéraux de Gironde éligibles étaient au nombre de 1950 au 27 janvier 2019. Le site a permis de récupérer, de manière aléatoire, les noms et les coordonnées de 1000 d'entre eux.

Les praticiens ont alors été contactés par téléphone entre le 28 janvier et le 22 février. Il leur était alors demandé s'ils exerçaient bien la médecine générale et, si c'était bien le cas, leur accord était demandé pour recevoir le questionnaire par courriel.

Le questionnaire était envoyé le jour même du contact téléphonique, avec une relance toute les semaines en cas de non-retour. La fin du recueil avait lieu le 28 février 2019

2.2. Critères d'exclusion

Après contact téléphonique, les médecins n'exerçant pas ou plus la spécialité de médecine générale ont été exclus.

3. Déroulement de l'étude

Un auto-questionnaire anonyme (annexe 15), élaboré sur Limesurvey, a été envoyé par courriel à tous les praticiens ayant accepté de participer à l'étude.

Les données ont alors été récoltées par retour du questionnaire rempli, toujours via le logiciel Limesurvey.

Les domaines suivants ont été explorés :

- caractéristiques des médecins : âge, sexe, durée d'installation, lieu d'exercice, formation complémentaire, patientèle épileptique ;

- connaissances sur la dépression chez les patients épileptiques : prévalence, liens entre les deux pathologies, traitements antidépresseurs utilisés ou non (raisons), informations sur le dépistage ;
- dépistage de la dépression chez les patients épileptiques : modalité de réalisation, fréquence, causes de non réalisation, outils utilisés ;
- présentation de la NDDI-E : opinion des médecins, avis sur la pertinence, préférence ;
- déroulement en cas de suspicion d'un épisode dépressif : orientation, traitement.

Les questions étaient adaptées en fonction des différentes réponses possibles des participants.

Le questionnaire avait été testé au préalable auprès de 11 médecins volontaires afin de déterminer sa faisabilité, sa compréhension et sa durée d'exécution.

4. Statistiques

4.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le critère de jugement principal pris en compte pour notre étude était la réalisation ou non d'un dépistage systématique au moins une fois par an de la dépression chez le patient épileptique.

Aucune étude n'ayant été réalisée au préalable sur la fréquence de ce dépistage, la fréquence de référence (f) était approximativement estimée à 10 %.

Ainsi, en considérant un risque α de 5 % ($Z\alpha = 1,96$ selon la table de la loi normale) et une précision i également de 5 %, il était possible de calculer le nombre de sujets nécessaires (NSN) à l'étude avec la formule suivante :

$$NSN = Z\alpha^2 \times f(1-f)/i^2 = 139$$

4.2. Tests statistiques utilisés

Les analyses statistiques ont été effectuées par les logiciels Epi Info version 7 et BioStaTGV.

Pour les comparaisons, les tests statistiques utilisés ont été :

- le test de Student pour les variables quantitatives,
- le test du Khi 2 pour les variables qualitatives dont les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5,
- le test du Khi 2 corrigé en cas d'au moins un effectif théorique compris entre 3 et 5,
- le test de Fisher exact en cas d'au moins un effectif théorique inférieur à 3.

Le seuil de significativité retenu a été une p-value (p) inférieure ou égale à 0,05.

5. Cadre réglementaire

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la correspondante de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) de l'université de Bordeaux. Le travail a donc été enregistré et déclaré auprès de l'université, conformément à la procédure validée par la CNIL, garantissant ainsi la conformité à la loi de protection des données personnelles.

III / RESULTATS ET ANALYSES

1. Déroulement des inclusions

Sur les 1000 médecins contactés par téléphone, 708 ont refusé de participer et 16 ont été exclus parce que n'exerçant pas ou plus la médecine générale. 276 ont accepté de recevoir le questionnaire par courriel. 273 l'ont retourné et 3 n'ont pas répondu. La figure 2 représente le diagramme de flux des inclusions.

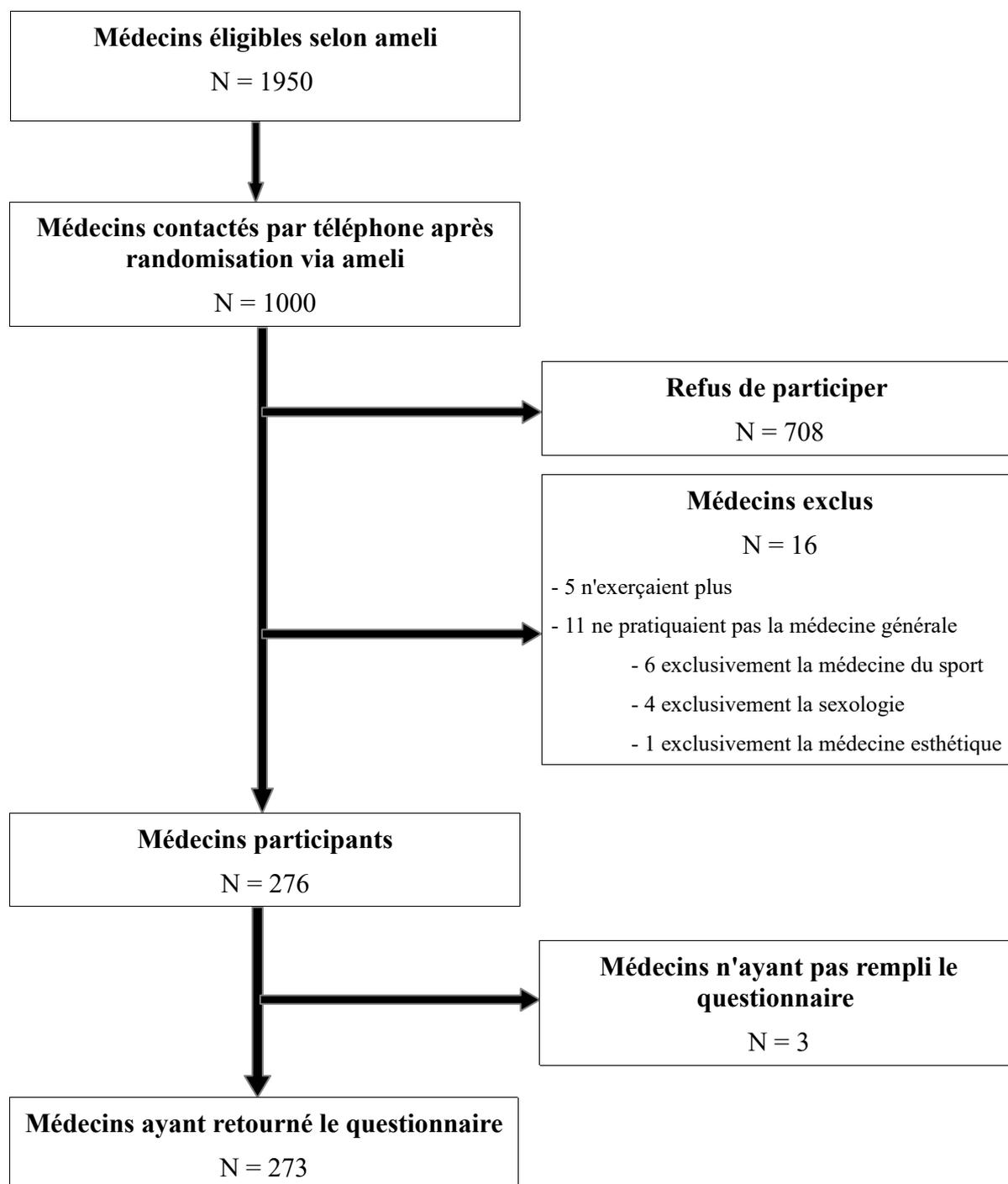


Figure 2 : Diagramme de flux des inclusions

2. Critère de jugement principal

Parmi les 273 médecins ayant participé, 264 suivaient des patients épileptiques, soit 96,7 %.

Notre critère de jugement principal était la réalisation ou non d'un dépistage systématique au moins une fois par an.

Parmi les médecins interrogés et suivant au moins un patient épileptique (n = 264), 53,8 % (n = 142) déclaraient procéder au dépistage systématique annuel avec un intervalle de confiance à 95 % de ± 6 % (95 % IC = 47,8-59,8).

Parmi les 122 praticiens restants, soit 46,2 % (95 % IC = 37,4-55), la répartition était la suivante :

- 23 réalisaient un dépistage systématique moins d'une fois par an (soit 8,7 % des médecins suivant au moins un patient épileptiques),
- 71 réalisaient un dépistage de manière orientée (26,9 %),
- 28 ne procédaient jamais au dépistage (10,6 %).

La répartition des médecins selon le critère principal (n = 264) est représenté sur la figure 3.

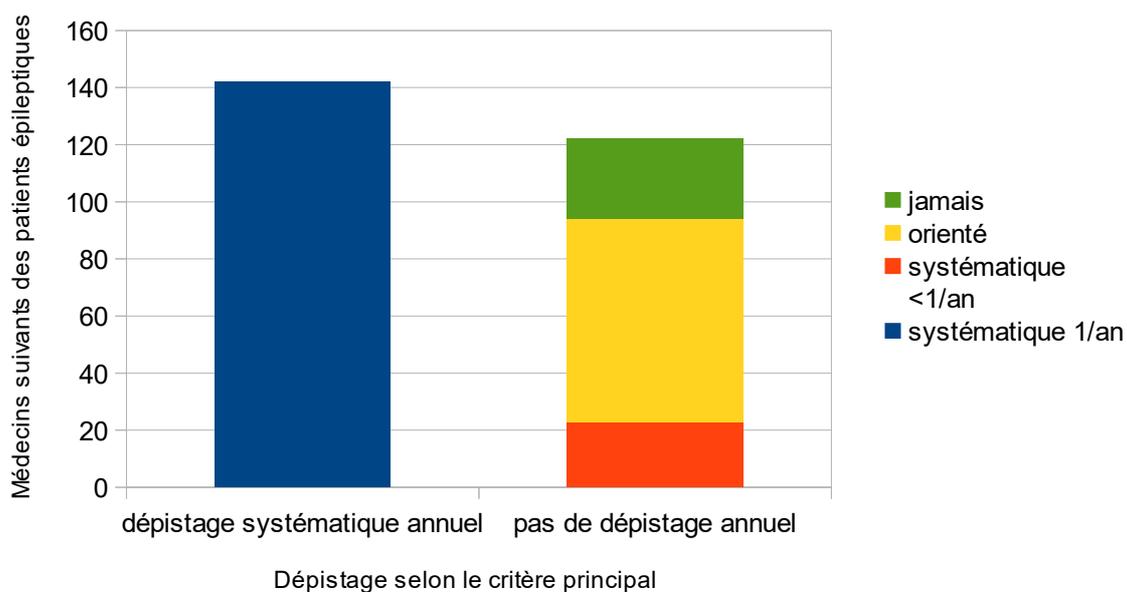


Figure 3 : Répartition des médecins suivant des patients épileptiques et selon la modalité de dépistage

L'annexe 16 présente les résultats détaillés du questionnaire en fonction de la population de médecins considérée : ceux inclus, id est interrogés (n = 273), ceux suivant des patients épileptiques (n = 264), ceux dépistant systématiquement au moins une fois par an (n = 142) et ceux ne dépistant pas au moins une fois par an (n = 122).

3. Caractéristiques des médecins

3.1. Caractéristiques socio-démographiques

Les caractéristiques socio-démographiques des praticiens sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Caractéristiques socio-démographiques des médecins										
		Tous les médecins interrogés (n = 273)		Médecins suivant des patients épileptiques (n = 264)		Médecins dépistant au moins 1/an (n = 142)		Médecins ne dépistant pas 1/an (n = 122)		p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Sexe	Homme	152	55,7	148	56,1	89	62,7	59	48,4	0,02
	Femme	121	44,3	116	43,9	53	37,3	63	51,6	
Age (années)*		43,8 - 9,5		44,2 - 9,5		43,9 - 8,8		44,5 - 10,3		0,65
Age (années)	< 31	9	3,3	9	3,4	2	1,4	7	5,7	0,16
	entre 31 et 40	113	41,4	105	39,8	61	42,0	44	36,1	
	entre 41 et 50	71	26	70	26,5	41	28,9	29	23,8	
	entre 51 et 60	65	23,8	65	24,6	30	21,1	35	28,7	
	> 60	15	5,5	15	5,7	8	5,6	7	5,7	
Milieu d'exercice	rural	116	42,5	113	42,8	65	45,8	48	39,3	0,4
	semi-urbain	91	33,3	89	33,7	48	33,8	41	33,6	
	urbain	66	24,2	62	23,5	29	20,4	33	27,1	
Durée d'installation (années)*		12 - 9		12,3 - 9,7		11,8 - 9,2		12,9 - 10,4		0,35

* moyenne et écart type

Sur les 273 médecins participants, 44,3 % étaient des femmes (n = 121). Dans le cadre d'un dépistage systématique annuel, 37,3 % (n = 53) des médecins étaient des femmes contre 51,5 % (n = 63) dans le cadre d'un dépistage autre.

L'âge moyen des médecins inclus était de 43,8 ans avec un Écart Type de 9,6 (ET = 9,6). Pour le dépistage annuel, la moyenne d'âge était de 43,9 ans (ET = 8,8) et chez les praticiens dépistant autrement, l'âge moyen calculé était de 44,5 ans (ET = 10,3).

Parmi les médecins interrogés, 116 exerçaient en milieu rural (42,5%), 91 en milieu semi-urbain (33,3%) et 66 en milieu urbain (24,2%).

Chez les praticiens inclus, la durée moyenne d'installation était de 12 ans (ET = 9,8). Elle était de 11,8 ans (ET = 9,2) dans le cadre d'un dépistage annuel et de 12,9 ans (ET = 10,4) dans les autres cas.

Selon le critère principal de jugement, il y avait une différence statistiquement significative de genre entre les médecins dépistant annuellement et les autres avec une p-value de 0,02. Les femmes étaient plus représentées parmi les médecins ne procédant pas à un dépistage systématique au moins une fois par an.

Par contre, aucune différence statistique n'a été retrouvée concernant l'âge (p = 0,65), le milieu d'exercice (p = 0,4), et la durée d'installation (p = 0,35) entre les médecins procédant à un dépistage systématique annuel et les autres.

3.2. Caractéristiques professionnelles

Le tableau 11 reporte les caractéristiques des médecins selon leur formation, leur patientèle et leur rapport avec le neurologue.

		Tous les médecins interrogés (n = 273)		Médecins suivant des patients épileptiques (n = 264)		Médecins dépistant au moins 1/an (n = 142)		Médecins ne dépistant pas 1/an (n = 122)		p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Formation complémentaire	oui	25	9	25	9,5	23	16,2	2	1,6	< 10 ⁻³
	non	227	83	219	83,0	111	78,2	108	88,5	
	sans réponse	22	8	20	7,6	8	5,6	12	9,8	
Patients épileptiques	Aucun	9	3,3	-	-	-	-	-	-	0,66
	< 5	109	40	109	41,3	58	40,9	51	41,8	
	Entre 5 et 10	129	47,2	129	48,9	72	50,7	57	46,7	
	> 10	26	9,5	26	9,9	12	8,5	14	11,5	
Confirmation du diagnostic par neurologue	oui	194	73,5	194	73,5	105	73,9	89	73,0	1
	non	2	0,8	2	0,8	1	0,7	1	0,8	
	inconnu	62	23,5	62	23,5	34	23,9	28	23,0	
	sans réponse	6	2,3	6	2,3	2	1,4	4	3,3	
Retour consultation avec neurologue facile	oui	180	65,9	178	67,4	96	67,6	82	67,2	0,51
	non	72	26,4	70	26,5	41	28,9	29	23,8	
	sans réponse	21	7,7	16	9,9	5	3,5	11	9,0	

Seulement 9 % des praticiens inclus (n = 25) avaient une formation complémentaire en neurologie et/ou psychiatrique. Parmi les médecins dépistant annuellement, 16,2 % (n = 23) déclaraient avoir une formation complémentaire en neurologie et/ou psychiatrie dont 21 Diplômes Universitaires (DU) contre seulement 1,6 % (n = 2) chez les autres (dont 1 DU).

96,7 % des médecins interrogés déclaraient suivre des patients épileptiques adultes. Parmi les médecins suivant des patients épileptiques, 41,3 % (n = 109) en suivaient moins de 5, 48,9 % (n = 129) entre 5 et 10 et 9,9 % (n = 26) plus de 10.

73,5 % (n = 194) des médecins inclus déclaraient que le diagnostic d'épilepsie chez le dernier patient vu en consultation avait été confirmé par un neurologue. Pour les praticiens dépistant systématiquement au moins une fois par an, la confirmation avait eu lieu dans 73,9 % des cas (n = 105) et dans 73 % (n = 89) des cas chez les autres médecins.

A noter que tous les médecins qui ne savaient pas si le diagnostic avait été ou non confirmé jugeaient nécessaire que le diagnostic soit porté par un neurologue.

Concernant le retour de consultation avec le neurologue, 65,9 % (n = 180) des praticiens inclus le déclaraient facile : 67,6 % (n = 96) parmi les praticiens dépistant annuellement et 67,2 % (n = 82) parmi les autres.

Un lien statistiquement significatif a été retrouvé entre la fréquence de dépistage et la formation complémentaire (p = < 10⁻³). En effet, 92 % (n = 23) des médecins avec une formation complémentaire (n = 25) procédaient à un dépistage annuel.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes de médecins

concernant le nombre de patients épileptiques ($p = 0,66$), la confirmation par un neurologue ($p = 1$) et le retour de consultation avec le neurologue ($p = 0,51$).

4. Connaissances des médecins sur la dépression chez les patients épileptiques

4.1. Représentation de la dépression dans l'épilepsie

Pour les médecins participants, en moyenne 52 % des patients épileptiques souffriraient d'un épisode dépressif, vie entière (ET = 20,8). La répartition des estimations est reportée sur la figure 4.

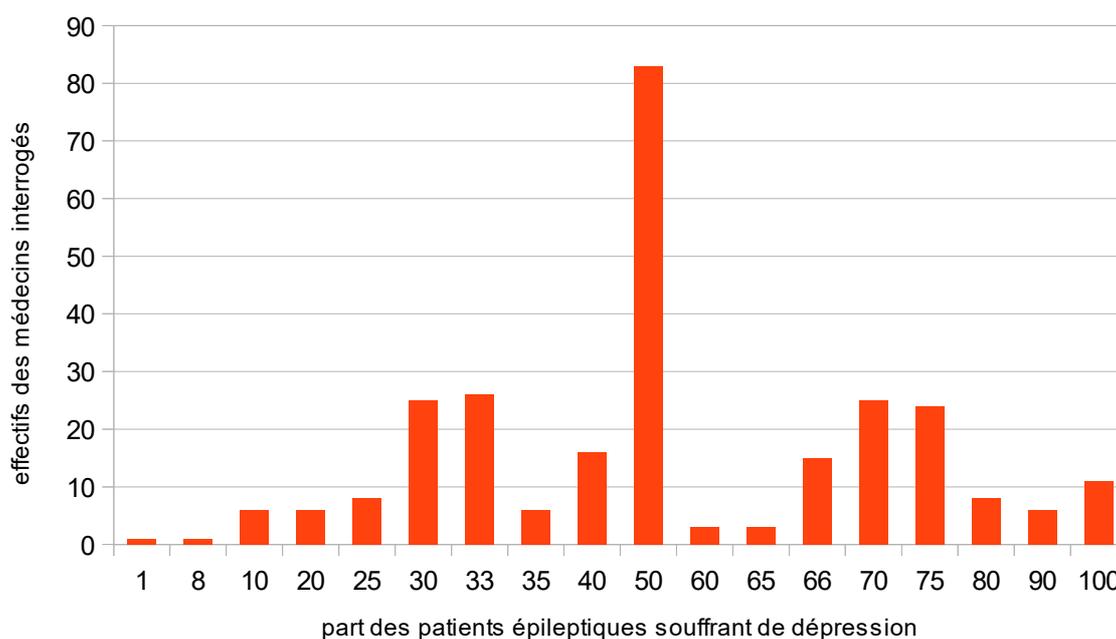


Figure 4 : Pourcentage de patients épileptiques souffrant de dépression, vie entière, selon les médecins interrogés

Les estimations selon le type de dépistage étaient similaires : les 142 praticiens dépistant systématiquement une fois par an avançaient une prévalence moyenne de 52,9 % (ET = 20,1) et les médecins dépistant autrement de 51,4 % (ET = 22). L'analyse statistique n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux ($p = 0,57$).

Après avoir été interrogés sur la relation dépression/épilepsie, les médecins pratiquant le dépistage systématique annuel et les autres ont respectivement répondu comme indiqué sur le tableau 12.

Tableau 12 : Connaissances des médecins sur les liens entre épilepsie et dépression										
	Tous les médecins interrogés (n = 273)		Médecins suivant des patients épileptiques (n = 264)		Médecins dépistant au moins 1/an (n = 142)		Médecins ne dépistant pas 1/an (n = 122)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
être une conséquence psychologique de la chronicité de la maladie épileptique	266	97,4	257	97,4	139	97,9	118	96,7	0,84	
être une conséquence neurologique de la répétition des crises épileptiques	206	75,5	197	74,6	107	75,4	90	73,8	0,77	
être un effet secondaire des traitements anti-épileptiques	178	65,2	172	65,2	87	61,3	86	70,5	0,12	
avoir des mécanismes physiologiques communs avec l'épilepsie	101	37,0	96	36,4	57	40,1	39	32,0	0,17	
être un facteur de risque de développer une épilepsie et/ou une crise épileptique	92	33,7	87	33,0	55	38,7	32	26,2	0,03	
aucune des propositions précédentes.	2	0,7	2	0,8	2	1,4	0	0	0,5	

Les médecins qui procédaient au dépistage systématique au moins une fois par an semblaient plus nombreux à penser qu'un épisode dépressif pouvait favoriser l'apparition d'une épilepsie ou de crises ($p = 0,03$).

Mais quels que soit leurs pratiques de dépistage, l'opinion et les connaissances des médecins sur le lien dépression/épilepsie ne différaient pas ($p = 0,29$).

4.2. Traitements anti-dépresseurs et épilepsie

Chez les médecins interrogés ($n = 273$), 41,8 % ($n = 114$) utilisaient, sauf contre-indication, des traitements pharmacologiques anti-dépresseurs chez leurs patients épileptiques, contre 58,2 % ($n = 159$) qui n'en utilisaient pas.

Parmi les praticiens dépistant annuellement, 45,8 % ($n = 65$) déclaraient utiliser des traitements pharmacologiques anti-dépresseurs chez leurs patients épileptiques. 90,8 % ($n = 59$) n'utilisaient que certaines classes : 96,6 % ($n = 57$) des ISRS, 76,3 % ($n = 45$) des IRNS et 3,4 % ($n = 2$) des ATC. 7,7 % ($n = 5$) se servaient de toutes les classes sans distinction.

Chez les autres médecins, 38,5 % ($n = 47$) déclaraient utiliser de tels traitements. 74,5 % ($n = 35$) n'utilisaient que certaines classes : 94,3 % ($n = 33$) des ISRS, 45,7 % ($n = 16$) des IRNS. 17 % ($n = 8$) se servaient de toutes les classes sans distinction.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre la modalité de dépistage et la prescription ou non d'antidépresseurs ($p = 0,23$), ni selon le type d'antidépresseurs prescrits ($p = 0,27$).

Les causes de non prescription de traitements pharmacologiques anti-dépresseurs chez leurs patients épileptiques, sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13: Causes de non prescription d'anti-dépresseurs

	Tous les médecins interrogés (n = 273)		Médecins suivant des patients épileptiques (n = 264)		Médecins dépistant au moins 1/an (n = 142)		Médecins ne dépistant pas 1/an (n = 122)		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
c'est le rôle du neurologue et/ou du psychiatre	129	81,1	129	84,9	74	96,1	55	73,3	0,25
leur prescription est compliquée dans l'épilepsie	70	44,0	69	45,4	30	39,0	39	52,0	0,04
ils ont des effets proconvulsivants	41	25,8	39	25,7	11	14,3	28	37,3	< 10⁻³
ils sont contre-indiqués dans l'épilepsie	18	11,3	17	11,2	4	5,2	13	17,3	0,02
autres	15*	9,4	11	7,2	2	2,6	9	12,0	0,02

* 9 n'y avaient pas encore été confrontés, 3 étaient freinés par les interactions avec les antiépileptiques et 2 par les effets secondaires/indésirables autres et 1 avait prescrit de concert avec un neurologue

Il a été retrouvé des différences significatives entre les modalités de dépistage et l'évocation de causes de non prescription ($p = < 10^{-3}$) : les médecins qui ne procédaient pas au dépistage systématique au moins une fois par an étaient plus nombreux à déclarer des causes de non prescription. Ils étaient plus nombreux à trouver que les anti-dépresseurs étaient contre-indiqués chez les patients épileptiques ($p = 0,02$), qu'ils avaient des effets proconvulsivants ($p = < 10^{-3}$), et que leur prescription était compliquée chez les épileptiques ($p = 0,04$).

Seule la différence entre la modalité de dépistage et le rôle du neurologue et/ou psychiatre n'était pas significative ($p = 0,25$) : quel que soit le dépistage appliqué, les médecins accordaient la même importance au rôle du spécialiste quant à l'initiation du traitement.

4.3 Informations des praticiens

24,2 % (n = 66) des médecins interrogés déclaraient avoir déjà lu au moins une recommandation officielle sur le dépistage de la dépression chez les patients épileptiques. Parmi eux, 22,7 % (n = 15) d'entre eux s'étaient informés par le biais des recommandations HAS sur l'épilepsie, les autres n'avaient pas précisé.

19,4 % (n = 53) des praticiens inclus avaient reçu une information sur le dépistage. Parmi eux, 18,9 % (n = 10) l'avaient été par les autorités sanitaires, 9,4 % (n = 5) par une association de patients, 1,9 % (n = 1) par l'industrie pharmaceutique et enfin 41,5 % (n = 22) par d'autres moyens (16 sensibilisés par un neurologue, 2 par un psychiatre, 1 par la revue Prescrire, 1 lors de son internat, 1 par la SFN)

Sur les 142 médecins dépistant au moins une fois par an, 38,7 % (n = 55) avaient lu des recommandations et 31,7 % (n = 45) avaient reçu une information sur ce dépistage contre respectivement 8,2 % (n = 10) et 6,6 % (n = 8) pour les autres.

Une différence significative a été retrouvée entre les modalités de dépistage et la lecture de recommandations ($p = < 10^{-3}$) ainsi qu'avec les informations reçues ($p = < 10^{-3}$). Les médecins généralistes qui réalisaient un dépistage systématique au moins une fois par an s'étaient et avaient été plus informés que leurs confrères procédant autrement.

5. Dépistage de l'épisode dépressif dans la patientèle épileptique

5.1. Fréquence de dépistage

Le tableau 14 présente la répartition des médecins selon le type de dépistage réalisé et les raisons évoquées lorsque celui n'était pas systématique.

26,9 % (n = 71) des médecins ne dépistaient seulement que sous certaines conditions et 10,6 % (n = 28) pas du tout.

Tableau 14 : Répartition des médecins suivant des patients épileptiques selon la modalité du dépistage		
	n	(%)
Systématique 1/an	142	53,8
Systématique <1/an	23	8,7
Orienté	71	26,9
selon les antécédents à risque (épisode dépressif, TS...)	67	94,4
en présence d'addiction(s) ou de conduite(s) à risque	53	74,7
en cas de maladie(s) chronique(s) associée(s) ou d'évènement(s) de vie à risque	51	71,8
selon le sexe et/ou l'âge	22	31,0
à la demande d'un tiers*	22	31,0
en cas de non-observance du traitement anti-épileptique	17	23,9
au décours d'une crise épileptique	9	12,7
autre	2	2,8
Jamais	28	10,6
c'est le rôle du psychiatre et/ou du neurologue	12	42,9
ne sait pas quoi faire en cas de dépistage positif	12	42,9
passe directement à la démarche diagnostique sur point d'appel, sans dépistage	8	28,6
les patients épileptiques souffrent quasiment tous de dépression, donc pas besoin	7	25,0
pas d'outil de dépistage validé pertinent pour les patients épileptiques	2	7,1
ça demande trop de temps	1	3,6
autre	3	10,7

*22 à la demande de la famille, 5 à la demande du patient et 4 à la demande d'un confrère

5.2. Utilisation d'un outil formalisé de dépistage

Lors du dernier dépistage de la dépression chez un patient épileptique, 39,8 % (n = 94) des médecins procédant au dépistage avaient utilisé un outil de dépistage standardisé. Ils étaient 51,4% (n = 73) dans le cadre d'un dépistage annuel contre 22,3 % (n = 21) dans les autres cas. L'analyse statistique a mis en évidence une différence significative nette entre les deux groupes ($p = < 10^{-3}$). Les praticiens dépistant systématiquement au moins une fois par an utilisaient plus souvent un outil de dépistage que les autres.

69,2 % (n = 65) des médecins procédant au dépistage utilisaient le même outil à chaque fois, sans différence significative selon le mode de dépistage (p = 0,8).

Les outils utilisés pour la dernière fois en fonction du type de dépistage sont répertoriés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Outils formalisés utilisés lors du dernier dépistage de la dépression chez un patient épileptique							
	Médecins procédant au dépistage (n = 236)		Médecins dépistant au moins 1/an (n = 142)		Médecins ne dépistant pas 1/an (n = 122)		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
PHQ-9	25	26,6	20	27,4	5	23,8	0,74
BDI-II	15	16,0	12	16,4	3	14,3	1,00
HADS	11	11,7	6	8,2	5	23,8	0,06
NDDI-E	9	9,6	8	11,0	1	4,8	0,67
CES-D	6	6,4	3	4,1	3	14,3	0,12
Autres*	28	29,8	24	32,9	4	19,1	0,22

* Hamilton à chaque fois

Toutes échelles confondues, aucun lien n'a été mis en évidence entre la modalité de dépistage et l'utilisation de tels outils (p = 0,18) : les médecins n'utilisaient pas plus un outil qu'un autre selon leur manière de dépister.

Lorsqu'aucun outil formalisé n'avait été utilisé (n = 142), les médecins avaient déclaré que leurs connaissances et/ou leur expérience leur avaient suffi dans 75,3 % (n = 107) des cas ou bien qu'ils n'avaient pas utilisé d'outils formalisés dans 24,7 % (n = 35). Aucun lien statistique n'a été retrouvé selon le mode de dépistage (p = 0,99).

6. Echelle NDDI-E

81,3 % (n = 222) des médecins inclus (n = 273) trouvaient cette échelle rapide et facile : 87,3 % (n = 124) des médecins dépistant systématiquement au moins une fois par an et 73,8 % (n = 90) des autres médecins. Ils étaient 73,3 % (n = 200) à la juger pertinente : respectivement 83,8 % (n = 119) et 60,7 (n = 74) selon le mode de dépistage.

L'analyse statistique a retrouvé des différences significatives pour ces deux critères selon le mode de dépistage (p = 0,005 et p = < 10⁻³) : les praticiens procédant à un dépistage systématique annuel étaient plus nombreux à estimer la NDDI-E facile, rapide et pertinente.

Parmi les 85 médecins qui avaient procédé au dépistage sans l'aide de la NDDI-E, 83,5 % (n = 71) ont révélé préférer la NDDI-E à l'outil qu'ils avaient utilisés. Sur les 28 praticiens ne pratiquant jamais le dépistage, 21,4 % (n = 6) se sont déclarés prêts à l'utiliser. Cependant, aucun lien statistique n'a été relevé pour ces deux possibles utilisations et les deux groupes de dépistage (respectivement p = 0,89 et p = 0,68). La préférence de la NDDI-E n'était pas liée avec le type de dépistage.

7. Prise en charge en cas de suspicion d'un épisode dépressif

7.1. Orientation vers un spécialiste

Lorsqu'un épisode dépressif avait été suspecté chez un patient épileptique, 67,1 % (n = 177) des médecins généralistes avaient orienté vers un spécialiste : 75,6 % (n = 107) des médecins procédant au dépistage systématique annuel contre 57,4 % (n = 70) des médecins procédant différemment. Il existait bien une différence significative entre les deux groupes (p = 0,002) : les praticiens qui dépistaient systématiquement au moins une fois par an orientaient plus facilement leurs patients vers un spécialiste que les autres. Cependant, la répartition des différents spécialistes vers qui les patients avaient été adressés ne variait pas statistiquement d'un dépistage à l'autre (p = 0,5).

Les différentes orientations vers un spécialiste selon le mode de dépistage sont retranscrites dans la figure 5.

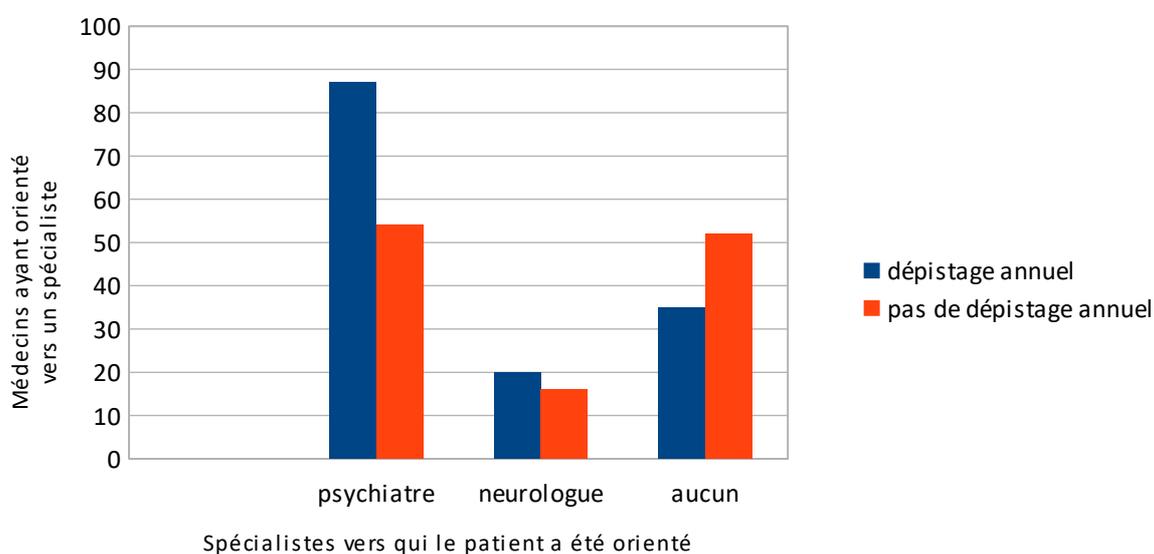


Figure 5 : orientation vers un spécialiste selon le mode de dépistage

7.2. Instauration d'un traitement

Quelle que soit l'orientation, un traitement avait été instauré dans 58,3 % (n = 154) des cas : 59,9 % (n = 85) chez les médecins dépistant au moins annuellement et 56,6 % (n = 69) chez les médecins dépistant différemment. Aucun lien significatif n'a été retrouvé entre la prescription d'un traitement et la modalité de dépistage utilisée (p = 0,59).

Parmi les 154 traitements instaurés, 67,53 % (n = 104) l'ont été après orientation, avec des pourcentages similaires entre les deux groupes, sans différence significative (p = 0.89).

7.3. Médecins prescripteurs

Dans le cadre d'un dépistage systématique annuel, 31,8 % (n = 27) des traitements instaurés ont été initiés par les médecins généralistes eux-mêmes, 47,1 % (n = 40) par des psychiatres et 20 % (n = 17) par des neurologues. Dans les autres cas, les traitements ont été prescrits à 29 % (n = 20) par un médecin généraliste, 52,2 % (n = 36) par un psychiatre, et 13 % (n = 9) par

un neurologue. Aucune différence statistique n'a été retrouvée entre les deux groupes de dépistage ($p = 0,29$).

Ces répartitions sont reportées sur la figure 6.

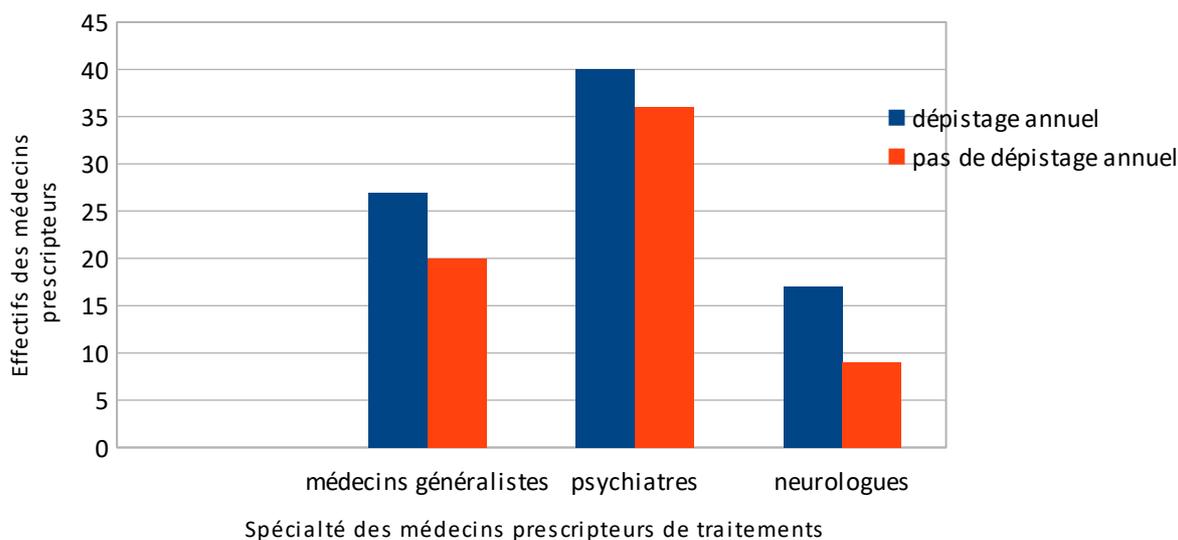


Figure 6 : répartitions des médecins prescripteurs selon leur spécialité et le mode de dépistage

7.4. Traitements instaurés

Une psychothérapie seule a été mise en place dans 22,7 % ($n = 35$) des cas, un antidépresseur seul dans 53,3 % ($n = 82$) et une bi-thérapie (psychothérapie et antidépresseur) a été co-instaurée dans 20,8 % ($n = 32$) des cas. À noter que 3 traitements par acupuncture ont été initiés, ainsi que 1 par homéopathie et 1 par phytothérapie.

La répartition des traitements selon le praticien prescripteur est représentée dans la figure 7.

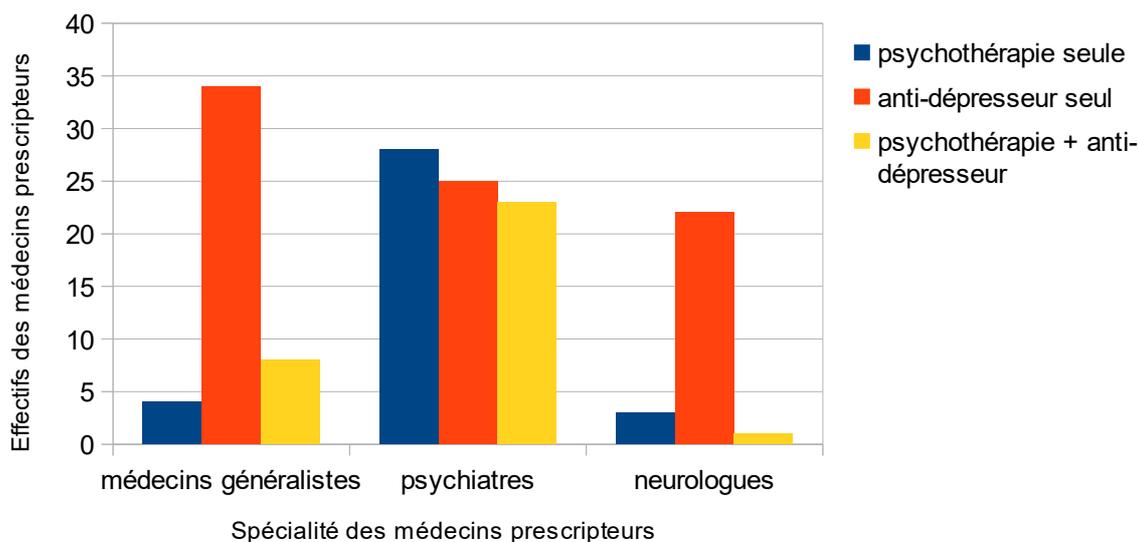


Figure 7 : Répartition des traitements selon la spécialité des prescripteurs

Les anti-dépresseurs (n = 82) étaient majoritairement prescrits à 41,5 % (n = 34) par les médecins généralistes, 30,5 % (n = 25) par les psychiatres et 26,8 % (n = 22) par les neurologues. Ainsi, une différence significative a été retrouvée entre la prescription d'un anti-dépresseur par les omnipraticiens et celle des autres spécialistes (p = 0,003) : les médecins généralistes en prescrivaient proportionnellement plus que les psychiatres et les neurologues.

Concernant les psychothérapies seules (n = 35), 80 % (n = 28) étaient prescrites par les psychiatres contre seulement 11,4 % (n = 4) par les médecins généralistes et 8,6 (n = 3) par les neurologues. Il a donc été retrouvé une différence statistique nette (p < 10⁻³) : les psychiatres instaurent bien plus de psychothérapies que les autres médecins.

L'association psychothérapie + anti-dépresseur (n = 32) étaient prescrite à 71,9 % (n = 23) par les psychiatres contre 25 % (n = 8) par les médecins généralistes et 3,1 % (n = 1) par les neurologues. Encore une fois, un lien significatif a été retrouvé entre cette bithérapie et la spécialité du prescripteur (p = 0,004) : les psychiatres étaient bien plus nombreux à prescrire ce traitement que les autres praticiens.

L'analyse statistique n'a mis aucun lien en évidence entre le mode de dépistage et le type de traitement instauré (p = 0,3), et ce quelle que soit la spécialité du prescripteur.

IV / DISCUSSION

1. Résultats principaux

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la fréquence de dépistage de la dépression chez les patients épileptiques par les médecins généralistes de Gironde selon les conférences de consensus internationales (7,8). Ainsi, le dépistage systématique au moins une fois par an était réalisé par 53,8 % d'entre eux (95 % IC = 47.8-59.8), cette fréquence était bien supérieure à celle de 10 % prise en compte pour estimer le NSN.

Les médecins procédant au dépistage systématique annuel étaient ceux qui avaient fait des formations complémentaires en psychiatrie et/ou neurologie (16,2 % contre 1,6 %, $p = <10^{-3}$), qui avaient lu le plus souvent des recommandations sur le sujet (38,7 % contre 8,2 %, $p = <10^{-3}$) et qui avaient été le plus informés (31,7 % contre 6,6 %, $p = <10^{-3}$). Il en ressortait donc que la formation et l'information, qu'elle ait été recherchée ou reçue, influençait sur la réalisation d'un dépistage systématique au moins une fois par an.

Quant aux connaissances de l'épisode dépressif dans l'épilepsie, il n'y avait pas de différence d'estimation de survenue vie entière d'une dépression chez les patients épileptiques par les médecins, et ce quel que soit le type de dépistage déclaré (52,9 % contre 51,4 %, $p = 0,57$). De même, sur les liens qui unissaient les deux pathologies, les médecins des deux groupes s'accordaient aux mêmes proportions ($p = 0,29$). La seule différence significative portait sur le lien inverse épilepsie/dépression, à savoir que l'épisode dépressif pouvait être un facteur de risque de développer une épilepsie et/ou une crise épileptique (38,7 % contre 26,2 %, $p = 0,03$). Les médecins dépistant au moins une fois par an étaient donc plus au courant de ce lien bidirectionnel, en plus d'être ceux les mieux formés et informés.

Dans le cadre de la prescription ou non d'un traitement pharmacologique anti-dépresseur chez les patients épileptiques en général, il n'y avait pas de différence significative en fonction du mode de dépistage (45,8 % contre 38,5 %, $p = 0,23$), ni même en cas d'utilisation de n'importe quelle classe ou de certaines classes seulement ($p = 0,09$). Par contre, les causes de non prescriptions (contre-indication, effets proconvulsivants, prescription compliquée) étaient bien plus souvent évoquées chez les médecins ne dépistant pas annuellement ($p = <10^{-3}$), mis à part le rôle en tant que prescripteur du neurologue et/ou du psychiatre qui faisait consensus dans les deux groupes (96,1 % contre 73,3 %, $p = 0,25$). Ainsi, le groupe des médecins ne procédant pas au dépistage systématique annuel était celui évoquant le plus de freins à la prescription d'anti-dépresseurs chez les épileptiques, ce qui s'accordait avec le fait que c'était également celui qui était le moins bien formé et informé sur la dépression dans l'épilepsie.

Les préjugés sur les anti-dépresseurs dans l'épilepsie joueraient potentiellement un rôle dans la fréquence du dépistage : les médecins présentant le plus d'idées fausses seraient moins enclin à procéder à un dépistage systématique annuel parce que derrière ils ne pourraient pas prescrire une thérapeutique sans danger. Et en dehors des modalités de dépistage, combattre ces idées reçues pourrait permettre d'augmenter la prescription d'anti-dépresseurs, quand ceux-ci s'avèrent nécessaires.

Concernant la présentation de la NDDI-E, les médecins pratiquant un dépistage annuel systématique étaient clairement plus enclins à la trouver rapide et facile (87,3 % contre 73,8 %, $p = 0,005$) et pertinente (83,6 % contre 60,7 %, $p = <10^{-3}$). Ce résultat était cohérent parce qu'il s'agissait du groupe de médecins qui avait utilisé le plus souvent un outil formalisé de dépistage (51,4 % contre 22,3 %, $p = <10^{-3}$) lors du dernier dépistage réalisé, en plus d'être également le groupe le mieux informé comme vu plus haut.

Dans le cadre du dernier patient épileptique chez qui un épisode dépressif avait été suspecté, seulement 2/3 des médecins (67,1 %) avaient orienté vers un spécialiste pour confirmer le diagnostic avec une disparité significative importante entre les médecins dépistant systématiquement une fois par an et les autres (respectivement 75,35 % et 57,38 %, $p = 0.002$).

Un traitement avait été instauré dans plus de la moitié des cas (58,3 %) avec des taux similaires entre les deux modalités de dépistage ($p = 0,59$). Près de 2 fois sur 3 (67,53 %), le traitement avait été initié après orientation, toujours sans différence significative ($p = 0,89$).

Les médecins généralistes n'étaient pas plus prescripteurs dans un groupe que dans l'autre (31,8 % contre 29 %, $p = 0,71$), de même que les traitements prescrits ne différaient pas selon la modalité de dépistage ($p = 0,3$). Cependant, une différence significative était retrouvée concernant la prescription d'anti-dépresseurs par les médecins généralistes (quel que soit le dépistage) et les autres médecins spécialistes ($p = 0,003$) : les médecins généralistes étaient proportionnellement plus nombreux à avoir prescrit des anti-dépresseurs que les psychiatres et neurologues. Cette différence pouvait s'expliquer par exemple par le manque de formation aux psychothérapies et au temps à y consacrer et donc par le choix d'une thérapeutique pharmaceutique pour ne pas laisser le patient sans traitement. Cette hypothèse était confortée par l'existence d'un lien statistique fort entre la prescription de psychothérapies et les psychiatres par rapport aux autres médecins ($p < 10^{-3}$) : les psychiatres dominaient largement le champ de la psychothérapie dans le cadre de l'épilepsie. Les psychiatres semblaient donc pouvoir traiter plus d'EDC seulement avec une psychothérapie alors que les médecins généralistes semblaient avoir tendance à prescrire plus facilement un anti-dépresseur (et ce paradoxalement aux nombreux préjugés concernant les anti-dépresseurs dans l'épilepsie).

A noter que l'instauration du traitement devait impliquer la pose du diagnostic d'EDC par le médecin généraliste ou un spécialiste. Or cette étude ne permettait pas d'estimer le taux de diagnostic positif d'EDC. En effet, ce n'était pas parce qu'un traitement n'avait pas été mis en place qu'un EDC n'était pas présent pour autant, et inversement, ce n'était pas parce qu'un EDC avait été confirmé qu'un traitement avait forcément été instauré (certains médecins bien qu'ayant diagnostiqué un EDC, n'avaient pas forcément voulu instaurer un traitement, notamment pharmacologique, pour des raisons déjà évoquées).

2. Comparaisons à la littérature

D'après les médecins interrogés, la prévalence de la dépression dans l'épilepsie était estimée à 52 %. Mais selon la revue de la littérature de Gaitatzis et al (4), elle toucherait 30 % des patients épileptiques. Les praticiens généralistes inclus avaient donc une tendance à surestimer la fréquence de survenue de la dépression chez cette patientèle.

Selon Jones et al (10) et Fiest et al (58), respectivement 43 à 53 % des patients épileptiques avec un EDC étaient traités par un anti-dépresseur. Dans notre étude, 41,8 % des médecins inclus affirmaient, si besoin et sauf contre-indication, prescrire des anti-dépresseurs à leurs patients épileptiques. Ainsi, la fréquence potentielle de traitement de l'EDC par anti-dépresseurs par les médecins interrogés correspondrait à la plus basse estimation constatée dans la littérature (10).

Lors de la prise en charge du dernier patient épileptique chez qui un EDC avait été suspecté, un anti-dépresseur avait été prescrit seul dans 31,1 % des cas et une association anti-dépresseur et psychothérapie dans 12,1 % autres cas, soit un total de 43,3 % d'anti-dépresseurs en tout. Ce taux de traitements effectifs par anti-dépresseurs rejoignait donc

également l'estimation de Jones et al (10).

Dans l'étude de Cotterman-Hart, 52 % des médecins généralistes craignaient les effets proconvulsivants des anti-dépresseurs chez le patient épileptique (59). Dans notre étude, cette crainte n'était que de 25,8 % chez les praticiens inclus. De plus, toujours d'après cette même étude, il avait été retrouvé une corrélation inverse entre l'estimation du risque de provoquer des crises liées aux anti-dépresseurs (plus forte chez les omnipraticiens que chez les psychiatres et les neurologues) et le confort de traitement. Or dans notre étude, les médecins généralistes avaient été significativement plus nombreux à prescrire des anti-dépresseurs (41,5 %) que les psychiatres (30,5 %) et les neurologues (26,8 %) ($p = 0,003$) vers qui ils avaient orienté leurs patients. Dans notre étude, la crainte de provoquer des crises sous anti-dépresseurs était bien moins présente et les médecins suivant des patients épileptiques ont semblé être bien plus à l'aise avec la prescription d'anti-dépresseurs que les psychiatres et les neurologues, contrairement à ce que laissait suggérer l'étude de Cotterman-Hart.

3. Forces et limites

3.1. Forces

La force de l'étude résidait principalement sur son taux de réponse aux questionnaires. En effet, celui-ci était particulièrement élevé : 98,9 %. Sur les 276 questionnaires, seulement 3 n'ont pas été retournés.

Notre étude était par ailleurs une enquête de pratiques, déclarées, des omnipraticiens et pas seulement une enquête d'opinion.

L'élaboration du questionnaire a été longuement travaillée en amont afin de proposer un déroulement clair, détaillé et évolutif en fonction des réponses données. De plus, il a été testé sur un échantillon de 11 médecins généralistes pour s'assurer de sa faisabilité, de sa compréhension et de sa durée de réalisation.

Les médecins inclus dans l'étude ont été sélectionnés par randomisation depuis le site ameli.fr de la sécurité sociale.

3.2. Limites

3.2.1. Puissance statistique

Lors du calcul du NSN, nous avons sous-estimé la fréquence du dépistage annuel et systématique par les médecins généralistes, en pensant qu'elle serait autour de 10 %. En effet, dans notre échantillon, cette fréquence était de 53,8 % (95 % IC = 47,8-59,8). Si nous recalculons à posteriori le NSN, celui-ci aurait dû être de 382. Nous manquons donc de puissance statistique pour l'évaluation de notre critère principal. Cependant, notre estimation reste relativement précise et pertinente d'un point de vue clinique.

3.2.2. Biais de sélection

L'échantillonnage de l'étude s'est fait via l'annuaire santé du site de la sécurité sociale ameli.fr. Il avait l'avantage de proposer plus de filtres que celui du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) et il excluait directement les médecins généralistes remplaçants. Cet

annuaire permettait d'avoir accès à 1000 coordonnées téléphoniques de médecins de manière aléatoire contre 500 pour celui du CNOM.

Lors du contact téléphonique, après présentation de l'enquêteur en tant que médecin et du sujet de l'étude, le refus de participer a été de 70,8 % (n = 708). La majorité des médecins ayant accepté de participer se disait intéressée et concernée par le sujet. Les médecins qui avaient accepté de répondre au questionnaire étaient donc probablement plus susceptibles d'être sensibilisés au dépistage de la dépression chez les patients épileptiques que ceux ayant refusé, biaisant ainsi la fréquence estimée de dépistage systématique.

Concernant les caractéristiques des médecins interrogés (n = 273), il a été retrouvé une moyenne d'âge de 43,8 ans. D'après les données fournies par le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Gironde (CDOMG) en avril 2019, l'âge moyen des médecins généralistes installés en libéral était de 51,7 ans. Les médecins entre 31 et 40 ans étaient 41,4 % (n = 113) sur l'ensemble de l'étude, mais d'après le CDOMG la répartition des médecins généralistes pour cette même tranche était de 23,6%. La différence de moyenne d'âge entre l'échantillon de l'étude et les médecins de Gironde peut donc s'expliquer par le fait que beaucoup de médecins entre 31 et 40 ans ont été sélectionnés par rapport à la distribution de cette tranche d'âge sur le département (39,8 % contre 23,6 %).

La répartition par genre était de 44,3 % (n = 121) en moyenne de femmes, contre une moyenne départementale de 41,4 %, toujours selon la CDOMG.

Quant à la distribution selon le milieu d'exercice, 42,5 % des médecins exerçaient en rural, 33,3 % en semi-urbain et 24,2 % en urbain. Ces chiffres étonnaient par la grande proportion de médecins ruraux alors que la tendance nationale penchait plutôt vers une médecine urbaine. Cette indication étant purement déclarative et subjective, il serait difficile d'en tirer des conclusions. De plus, le terme « semi-urbain » a été utilisé à la place de « semi-rural » ce qui a pu induire un biais déclaratif, englobant ainsi des médecins « urbains » et excluant des « semi-ruraux » qui se seraient retranchés dans la catégorie des « ruraux ». Ainsi, les « semi-urbains » et « urbains » représentaient 57,5 % des médecins généralistes inclus.

L'échantillon était donc représentatif de la population des omnipraticiens de Gironde sur le plan du sexe ratio mais différait sur la moyenne d'âge (plus jeune) et la répartition du lieu d'exercice (plus de ruraux).

3.2.3. Biais d'information

Certaines parties du questionnaire faisaient appel à la mémoire des médecins s'ils ne consultaient pas directement leurs dossiers, notamment lorsqu'il s'agissait de se référer au dernier patient épileptique vu en consultation ou chez qui un épisode dépressif avait été suspecté. Ainsi, un biais de mémorisation était possible et a pu engendrer des réponses erronées et donc possiblement fausser les résultats et les analyses.

Un biais de désirabilité sociale était également possible, même si le questionnaire était anonyme, auprès de médecins désireux de projeter une image positive et valorisante de leurs pratiques. Par exemple, il est possible que certains médecins aient déclaré procéder à un dépistage systématique annuel plutôt qu'à un dépistage moins fréquent ou orienté, amenant ainsi à surestimer la fréquence de dépistage dans notre étude.

4. Perspectives et propositions

Comme le montre l'étude, le taux de dépistage systématique et annuel par les omnipraticiens suivant des patients épileptiques est plus important que ce qui était estimé au départ (53,8 % contre 10 %).

De plus, il semblerait exister un lien entre un dépistage en accord avec les recommandations et l'information des médecins généralistes.

Il est donc intéressant de se pencher sur la sensibilisation et la formation des praticiens sur le sujet afin de les mobiliser à dépister correctement et en plus grand nombre leurs patients épileptiques.

Mais sensibiliser sans proposer une conduite à tenir ne servirait à rien, c'est pourquoi il est important de pouvoir mettre à disposition des praticiens une recommandation simple et facile à suivre.

4.1. Sensibilisation des médecins généralistes au dépistage

L'information donnée aux praticiens est importante parce qu'elle permettrait à ces derniers de bien comprendre la légitimité du dépistage et ses enjeux.

Ainsi, les médecins généralistes devraient être tout particulièrement tenus informés sur le fait que :

- la prévalence de la dépression est de 30% chez les patients épileptiques, vie entière, contre 20% dans la population générale (4) et celle du suicide est de 10 % contre 1 % (5) ;
- l'épilepsie et la dépression partagent une physiopathologie commune, impliquant ainsi un lien bidirectionnel (60-78) ;
- il existe des outils formalisés, validés en langue française dans le cadre de l'épilepsie, pour dépister un épisode dépressif (7,8) ;
- le diagnostic peut être posé avec les critères du CIM-10 et du DSM-IV (51) et donc à l'aide du MINI ou SCID-I ;
- des traitements efficaces existent et les anti-dépresseurs en font partie (ISRS notamment) parce qu'ils peuvent être prescrits sans problème particulier (7,8) et qu'en plus de leur effet anti-dépresseur, ils ont des effets anti-convulsivants, contrairement aux idées reçues (98-102) ;
- le traitement de l'EDC diminue la fréquence des crises, abaisse la mortalité par suicide, améliore la qualité de vie et réduit les coûts de santé (11,104-107) et par conséquent améliore la prise en charge globale de l'épilepsie.

Toutes ces informations montrent bien aux médecins qui en prendront connaissance que la dépression dans l'épilepsie répond aux conditions nécessaires pour son dépistage et correspond à 7 des 10 critères OMS du dépistage (112) :

- critère n°2 : « un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée » (psychothérapie, ISRS, IRSN, ECT) ;
- critères n°3 : « les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles » (critères CIM-10 et DSM-IV) ;
- critère n°5 : « une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe » (NDDI-E, PHQ-9 etc.) ;
- critère n°6 : « l'épreuve utilisée est acceptable pour la population » (94) ;

- critère n°8 : « le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis » (tous les patients épileptiques) ;
- critère n°9 : « Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux » (honoraires d'une consultation);
- critère n°10 : « La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée » .

Les critères 1 (« la maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique »), 4 (« la maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique ») et 7 (« l'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique ») ne peuvent pas être considérés comme complètement remplis.

Néanmoins, à la vue de la prévalence (30%), il est permis de penser que le dépistage de la dépression dans l'épilepsie est un enjeu de santé public dont l'HAS a conscience parce qu'elle le préconise (81).

Les critères 4 et 7 renvoient aux liens physiopathologiques bidirectionnels des deux maladies qui, même s'ils sont identifiés et bien étudiés, rendent difficile le remplissage de ces deux conditions.

4.2. Recommandations suggérées

Après avoir justifié du bien fondé d'un dépistage auprès des médecins, il serait intéressant de proposer des recommandations avec une conduite à tenir à appliquer en cas de dépistage positif.

Même si l'HAS préconise le dépistage des épisodes dépressifs chez les patients épileptiques, elle n'en précise ni les moyens ni la marche à suivre (81). Or la présente étude semblerait potentiellement établir que lorsque l'information est donnée, les médecins sont plus enclins à adopter les recommandations si elles existent.

La marche à suivre proposée pourrait être la suivante :

- Le dépistage doit être systématique et annuel (7,8) et intéresser tous les patients épileptiques, nouvellement ou déjà diagnostiqués.
- L'utilisation de l'échelle NDDI-E est proposée pour dépister un EDC parce qu'elle est commune aux deux recommandations internationales (7,8) et qu'elle est spécifique à l'épilepsie avec réduction des biais de confusion liés aux crises et/ou troubles cognitifs de l'épilepsie et/ou effets secondaires des traitements anti-épileptiques (9,84).
- Le score seuil à prendre en considération est de 15 : un score NDDI-E supérieur à 15 signe la présence probable d'un EDC et un score NDDI-E égal ou inférieur à 15 indique un risque faible d'EDC.
 - En cas de score supérieur à 15, une démarche diagnostique doit être entreprise.
 - En cas de score égal ou inférieur à 15, le médecin peut considérer le dépistage comme négatif et réitérer l'année suivante.
- La confirmation ou non du diagnostic doit être recherchée à l'aide des instruments MINI ou SCID-I pour obtenir une classification CIM-10 ou DSM-V de l'EDC. Cette confirmation peut être menée par l'omnipraticien s'il y est formé ou tout autre confrère (psychiatre ou non) qu'il sait être formé pour ce type de diagnostic.
 - Si le diagnostic d'EDC sévère est posé, ou si un risque suicidaire est détecté, ou si des idées suicidaires sont retrouvées, l'avis d'un psychiatre est à demander en urgence (dans le cas où le diagnostiqueur ne l'était pas) ;

- Si le diagnostic d'EDC est écarté, le dépistage sera à réitérer l'année suivante ;
 - Si le diagnostic d'EDC est confirmé, un traitement doit être envisagé.
- Les ISRS doivent être considérés comme les traitements pharmacologiques anti-dépresseurs de 1ère intention et prescrits avec les précautions d'usage (7,8). Une psychothérapie peut tout-à-fait être associée à l'anti-dépresseur, et laissée à l'appréciation du prescripteur.

Cette suggestion de recommandation est schématisée par l'arbre décisionnel reporté dans la figure 24.

Dans cette conduite à tenir préconisée, le médecin généraliste joue un rôle clé dans le dépistage. Il prend en charge à la fois les investigations pour confirmer ou non la présence d'un EDC mais également l'orientation en cas de besoin de confirmation de diagnostic. Son rôle peut encore être plus central s'il est formé au diagnostic d'EDC selon les classifications CIM-10 ou DSM-V

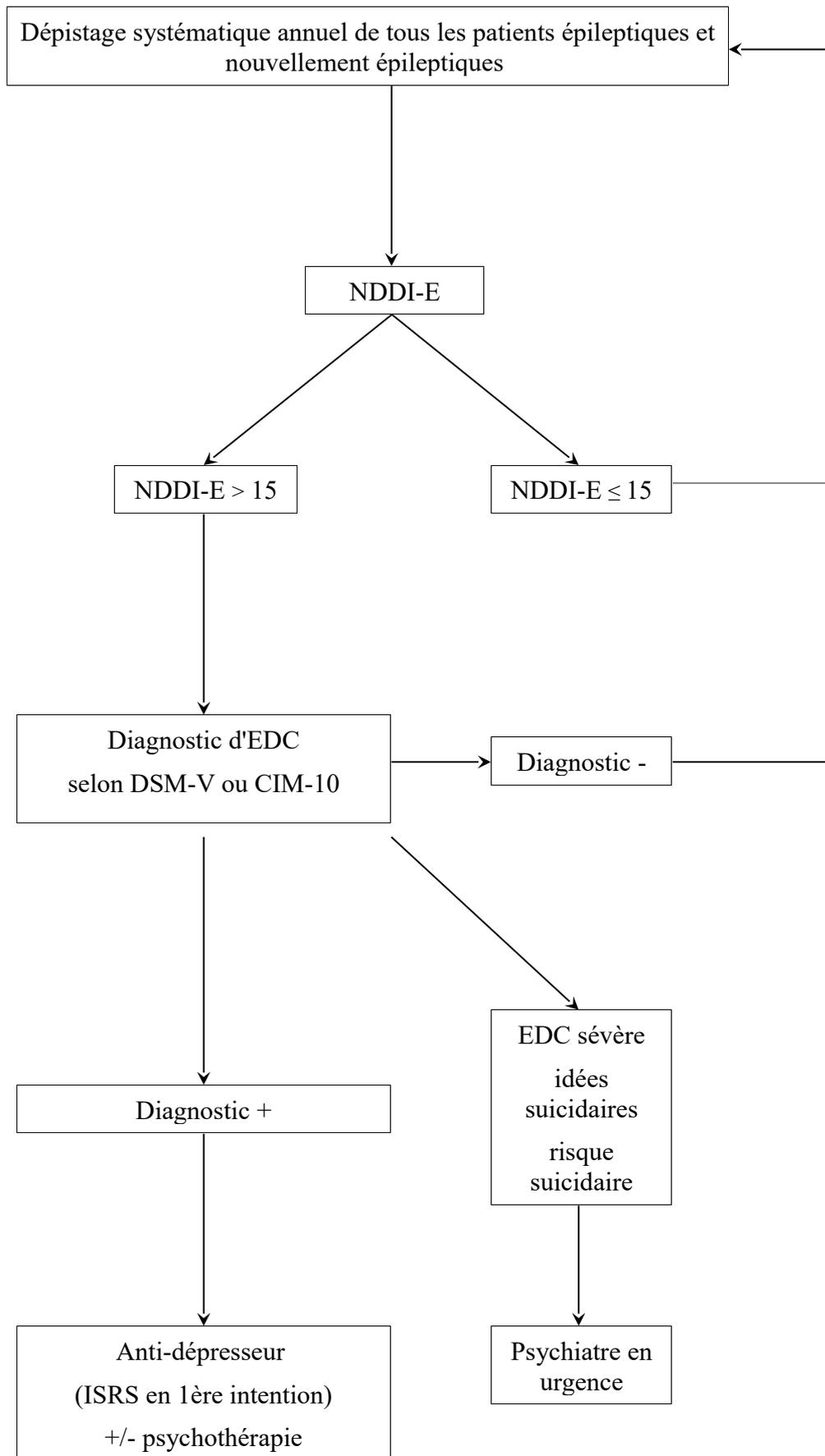


Figure 8 : proposition d'arbre décisionnel pour le dépistage de l'épisode dépressif chez les patients épileptiques

CONCLUSION

Le dépistage de l'épisode dépressif chez les patients épileptiques est une nécessité dans la prise en charge globale de l'épilepsie parce qu'il a été bien établi que l'EDC est sous-diagnostiqué et sous-traité dans près de la moitié des cas, et parce que les bénéfices à en tirer sont importants : diminution de la fréquence des crises épileptiques, amélioration de la qualité de vie du patient (et de l'entourage), diminution de la mortalité par suicide et baisse de l'impact économique sur le patient, sa famille et la société.

Notre étude n'a pas mis en évidence de problème de sous-dépistage : 53,8 % des praticiens suivants des patients épileptiques procédaient à un dépistage systématique annuel, c'est-à-dire conformément aux recommandations internationales. Il n'en reste pas moins qu'une donnée essentielle ressort de l'enquête : un médecin bien informé semble mieux dépister. En effet, dans cette échantillon de médecins généralistes girondins, les praticiens formés et informés sur le sujet mais également ceux qui étaient le plus au fait du lien bidirectionnel entre les deux pathologies et les moins sujets aux idées reçues avaient plus tendance à procéder à un dépistage au plus proche des recommandations internationales : c'est à dire qu'ils opéraient un dépistage systématique au moins une fois par an, à l'aide d'un outil formalisé validé dans ce cas précis.

Il n'a pas été possible de déterminer si le dépistage systématique et annuel engendrait un meilleur taux diagnostique et donc une prise en charge thérapeutique plus importante.

Ainsi, une sensibilisation au dépistage de la dépression dans le cadre de l'épilepsie, ciblée sur les médecins généralistes, devrait permettre de les convaincre d'y procéder. En effet, la prévalence de l'EDC chez l'épileptique, le lien bidirectionnel entre les deux pathologies, l'existence d'outils validés de dépistage, de critères diagnostiques établis, et de traitements disponibles fiables et bénéfiques, tous ces critères légitiment pleinement le dépistage.

Des recommandations simples à suivre sur ce dépistage peuvent alors être proposées :

- dépistage systématique et réalisé au moins une fois par an chez tous les patients épileptiques, à l'aide d'un outil formalisé validé dans ce cadre précis (la NDDI-E) ;
- diagnostic porté en cas de suspicion d'EDC par un praticien entraîné ;
- instauration d'un traitement si nécessaire (ISRS en 1^{ère} intention et/ou psychothérapie).

Sensibiliser et recommander au dépistage sont donc le fondement d'une prise en charge optimale de l'épisode dépressif chez les patients épileptiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 – Institut National de la Santé et de la recherche médicale. (page consultée le 04/06/2018). Epilepsie, un ensemble de maladies complexe, encore mal compris, [en ligne]. <http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>
- 2 - Weatherburn CJ, Heath CA, Mercer SW, Guthrie B. Physical and mental health comorbidities of epilepsy: population-based cross-sectional analysis of 1.5 million people in Scotland. *Seizure*. 2017 Feb;45:125-31.
- 3 - Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004 Dec;45:1613-22.
- 4 - Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004 Oct;110:207-20.
- 5 - Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003 Oct;4(3):31-8.
- 6 - Kanner AM. Depression and epilepsy: a bidirectional relation? *Epilepsia*. 2011 Jan;52(1):21-7.
- 7 - Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav*. 2008 Jul;13:S1-S29.
- 8 - Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Nov;52(11):2133-38.
- 9 - Micoulaud-Franchi JA, Barkate G, Trébuchon-Da Fonseca A, Vaugier L, Gavaret M, Bartolomei F et al. One step closer to a global tool for rapid screening of major depression in epilepsy: validation of the French NDDI-E. *Epilepsy Behav*. 2015 Mar 01;44:11-6.
- 10 - Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005 Spring;17:172-9.
- 11 - Mehndiratta P, Sajatovic M. Treatments for patients with comorbid epilepsy and depression: a systematic literature review. *Epilepsy Behav*. 2013 Jul;28:36-40.
- 12 - Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46:470-2.
- 13 - Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55:475-82.

- 14 - Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51:676-85.
- 15 - World Health Organization. Executive Board 136th Session. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications. 2015.
- 16 – Organisation Mondiale de la Santé. (page consultée le 04/06/2018). Epilepsie, [en ligne]. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- 17 - Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17;88:296-303.
- 18 - Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005 Apr;12:245-53.
- 19 - Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*. 1969;10(suppl.):14-21.
- 20 - Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Aug;22:489-501.
- 21 - Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30:389-99.
- 22 - Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51:676-85.
- 23 - Fischer RS, Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-30.
- 24 - Fischer RS, Cross JH, D'Souza C et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):531-42.
- 25 - Organisation Mondiale de la Santé. (page consultée le 05/06/2018). La dépression en Europe, [en ligne]. <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/menta-health/news/news/2012/10/depression-in-europe>
- 26 - Organisation Mondiale de la Santé. (page consultée le 05/06/2018). Dépression, [en ligne]. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- 27 - Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;21(9):655-79.

- 28 - Santé publique France, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Santé mentale. L'état de santé de la population en France – Rapport 2017. Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; 2017. p. 289-295.
- 29 - Beck F, Guignard R. La dépression en France (2005-2010): prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. Santé Publique. 2012 Sep;421:43-5.
- 30 - Chan Chee C, Gourier-Fréry C, Guignard R, Beck F. État des lieux de la surveillance de la santé mentale en France. Santé Publique. 2011,23(HS),11-29.
- 31 – Organisation Mondiale de la Santé. CIM-10/ICD-10 : Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement, descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Genève; Paris; Milan : Editions Masson; 1992.
- 32 - World Health Organization. (page consultée le 01/07/2018). WHO release new International Classification of Disease (ICD 11), [en ligne]. [http://www.who.int/fr/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](http://www.who.int/fr/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11))
- 33 - Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing ; 2013.
- 34 - Haute Autorité de Santé. Episode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en soins de premier recours. HAS; 2017.
- 35 - Toffol de B. Troubles psychiatriques de l'épilepsie chez l'adulte. EMC – Psychiatrie. 2013;10(1):1-14 (article 37-560-A-10).
- 36 - Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. Epilepsia. 2007 Dec;48:2336-44.
- 37 - Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2013 Feb;80:590-9.
- 38 - Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its association with self-reported depression and anxiety : results from the 2004 Healthstyles Survey. Epilepsia. 2006 Nov;47(11):1915-21.
- 39 - Stefanello S, Marin-Leon L, Fernandes PT, Li LM, Botega NJ. Psychiatric comorbidity and suicidal behavior in epilepsy: a community-based case-control study. Epilepsia. 2010 Jul;51(7):1120-5.
- 40 - Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. Epilepsia. 2012 Jun;53:1095-103.
- 41 - Hesdorffer DC, Ishihara L, Webb DJ, Mynepalli L, Galwey NW, Hauser WA. Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy. JAMA Psychiatry. 2016 Jan;73(1):80-6.

- 42 - Fazel S, Wolf A, Langstrom N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of the psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*. 2013 Nov 16;382:1646-54.
- 43 - Christensen J, Verstergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6:693-8.
- 44 - Mainio A, Alamaki K, Karvonen K, Hakko H, Sarkioja T, Rasanen P. Depression and suicide in epileptic victims: a population-based study of suicide victims during the years 1988-2002 in northern Finland. *Epilepsy Behav*. 2007 Nov;11:389-93.
- 45 - Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):184-91.
- 46 – Kanner AM. Depression in epilepsy : prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug;54(3):388-98.
- 47 - Yroni A, McGonigal, Micoulaud-Franchi JA. Epilepsy: for neuropsychiatric symptomatology of depression. *Ann Med Psychologiques*. 2015 Oct 01;173:738-42.
- 48 – Hingray C. Troubles psychiatriques et épilepsies. *EMC – Psychiatrie* 2017;15(1):1-9 (article 17-045-A-56).
- 49 - Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004 Dec;5:826-40.
- 50 - Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimedaglia L et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1139-45.
- 51- Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE commission on psychobiology of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007 May;10:349-53.
- 52 - Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Bardagli D, Gaus V et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):650-6.
- 53 - Amiri M, Hansen CP. The interictal dysphoric disorder in patients with epilepsy: a doubtful disorder lacking diagnostic tools. *Seizure*. 2015 Jan;24:70-6.
- 54 - Labudda K, Illies D, Bien CG, Neuner F. Interictal dysphoric disorder: further doubts about its epilepsy-specificity and its independency from common psychiatric disorders. *Epilepsy Research*. 2018 Mar;141:13-8.
- 55 - Mula M. The interictal dysphoric disorder of epilepsy: legend or reality? *Epilepsy Behav* 2016 May;58:7-10.

- 56 - Bosak M, Dudek D, Siwek M, Szczudlik A. Subtypes of interictal depressive disorders according to ICD-10 in patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49:90-4.
- 57- Borges Gonçalves E, Aparecida Marchiori de Oliveira cardoso T, Lin Yasuda C, Cendes F. Depressive disorders in patients with pharmaco-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *J Med Research.* 2017 Sep 27;46(2):752-60.
- 58 - Fiest KM, Patten SB, Altura KC, Bulloch AGM, Maxwell CJ, Wiebe S et al. Patterns and frequency of the treatment of depression in persons with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014 Oct;39:59-64.
- 59 - Cotterman-Hart S. Depression in epilepsy: why aren't we treating? *Epilepsy Behav.* 2010;19:419-21.
- 60 - Wulsin AC, Solomon MB, Privitera MD, Danzer SC, Herman JP. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysfunction in epilepsy. *Physiology Behav.* 2016 May 16;166:22-31.
- 61 - Mazarati AM, Siddarth P, Baldwin RA, Shin D, Caplan R, Sankar R. Depression after status epilepticus : behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain.* 2008 Aug;131:2071-83.
- 62 - Mazarati AM, Shin D, Kwon YS, Bragin A, Pineda E, Tio D et al. Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2009 Jun;34:457-61.
- 63 - Pineda E, Shin D, Sankar R, Mazarati AM. Comorbidity between epilepsy and depression : experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms. *Epilepsia.* 2010 Jul;51(3):110-4.
- 64 - Jones NC, Kumar G, O'Brien TJ, Morris MJ, Rees SM, Salzberg MR. Anxiolytic effects of rapid amygdala kindling, and the influence of early life experience in rats. *Behav Brain Res.* 2009 Oct 12;203(1):81-7.
- 65 – Kumar G, Jones NC, Morris MJ, Rees S, O'Brien TJ, Salzberg MR. Early life stress enhancement of limbic epileptogenesis in adults rats : mechanistic insights. *Plos One* 2011 Sep 21;6(9):e24033.
- 66 - Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hesdorffer DC, Mula M, et al. Depression in epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav.* 2012 Jun;24:156-68.
- 67 - Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis : shared mechanisms in seizures, depression, and SUDEP. *Epilepsia.* 2011 Jan;52(1):28-38.
- 68 - Kanner AM, Mazarati A, Koepp M. Biomarkers of epileptogenesis: psychiatric comorbidities (?). *Neurotherapeutics.* 2014 Apr;11:358-72.
- 69 - Kanner AM. Depression in epilepsy : a neurobiologic perspective. *Epilepsy Currents.* 2005 Jan;5(1):21-7.

- 70 – Kandratavicius L, Monteiro MR, Assirati JA Jr, Carlotti CG Jr, Hallak JE, Leite JP. Neurotrophins in mesial temporal lobe epilepsy with and without psychiatric comorbidities. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013 Nov;72(11):1029-42.
- 71 – Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2008 May 20;22:797-803.
- 72 - Mazarati AM, Lewis ML, Pittman QJ. Neurobehavioral comorbidities of epilepsy: rôle of the inflammation. *Epilepsia*. 2017 Jul 04;58(3):51-6.
- 73 - Vieira ELM, de Oliveira GNM, Lessa JMK, Gonçalves AP, Sander JW, Cendes F et al. Interleukin-1B plasma levels are associated with depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;53:131-4.
- 74 - Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. *Epilepsy Research* 39 (2000) 121–125 Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2000 Apr;39(2):121-5.
- 75 - Hecimovic H, Santos J, Price JL, Sheline YI, Mintun MA, Snyder AZ et al. Severe hippocampal atrophy is not associated with depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 May;34:9-14.
- 76 - Finegersh A, Avedissian C, Shamim S, Dustin I, Thompson PM, Theodore WH. Bilateral hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy: Effect of depressive symptoms and febrile seizures. *Epilepsia*. 2011 Apr;52(4):689-97.
- 77 – Marsden WN. Synaptic plasticity in depression : Molecular, cellular and functional correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jun 03;43:168-84.
- 78 – Pereira Leite J, Neder L, Maisonnave Arisi G, Carlotti Jr. CG, Assirati JA, Moreira JE. Plasticity, synaptic strength, and epilepsy : what can we learn from ultrastructural data ? *Epilepsia*. 2005 Jul;46(5):134-41.
- 79 - Pohlmann-Eden B, Aldenkamp A, Baker GA, Brandt C, Cendes F, Coras S et al. The relevance of neuropsychiatric symptoms and cognitive problems in new-onset epilepsy – Current knowledge and understanding. *Epilepsy Behav*. 2015 Oct;51:199-209.
- 80 - Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2016 Jan;15:106-15.
- 81 - Haute Autorité de Santé. *Epilepsies graves*. HAS 2007.
- 82 – Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck Depression Inventory Manual*. 2nd Ed. San Antonio: The Psychological Corporation; 1996.
- 83 - Jones JE, Hermann BP, Woodard JL, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM et al. Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia*. 2005 May;46:624-9.
- 84 - Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicenter study. *Lancet Neurol*. 2006 May;5:399-405.

- 85 - De Oliveira GN, Lessa JMK, Gonçalves AP, Portela EJ, Sander JW, Teixeira AL. Screening for depression in people with epilepsy: comparative study among Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), Hospital Anxiety and Depression Scale Depression Subscale (HADS-D), and Beck Depression Inventory (BDI). *Epilepsy Behav.* 2014 May;34:50-4.
- 86 - De Lemos Zingano B, Guarnieri R, Paim Diaz A, Schwarzbald ML, Horta Bicalho MA et al. Validation of diagnostic tests for depressive disorder in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 sep;50:61-6.
- 87 – Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67:361-70.
- 88 - Fiest KM, Patten SB, Wiebe S, Bulloch AGM, Maxwell CJ, Jetté N. Validating screening tools for depression in epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Oct;55(10):1642-50.
- 89 - Wiglusz MS, Landowski J, Michalak L, Cubala WJ. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016 May;58:97-101.
- 90 – Radloff LS. The CES-D Scale : a self-report depression scale for research in the general population. *J Appl Psychol Measur.* 1977 Jun 01;1:385-401.
- 91- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD : the PHQ primary care study Primary Care Evaluation of Mental Disorders Patient Health Questionnaire. *Jama.* 1999 Nov 10;282(18):1737-44.
- 92 - Rathore JS, Jehi LE, Fan Y, Patel SI, Foldvary-Schaefer N, Ramirez MJ et al. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for depression screening in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014 Aug;37:215-20.
- 93 – Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2 : validity of a two-items depression screener. *Medical Care.* 2003 Nov;41:1284-94.
- 94 - Margrove K, Mensah S, Thapar A, Kerr M. Depression screening for patients with epilepsy in a primary care setting using the Patient Health Questionnaire-2 and the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011 Aug;21:387-90.
- 95 - Hansen CP, Amiri M. Combined detection of depression and anxiety in epilepsy patients using the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy and the World Health Organization well-being index. *Seizure.* 2015 Dec;33:41-5.
- 96 - Micoulaud-Franchi JA, Bartolomei F, McGonigal A. Ultra-short screening instruments for major depressive episode and generalized anxiety disorder in epilepsy: the NDDIE-2 and the GAD-SI. *J Affect Disord.* 2017 Mar 01; 210:327-40.
- 97 - Elger CE, Johnston SA, Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure.* 2017 Jan;44:184-93.
- 98 – Montgomery SA. Antidepressants and seizures : emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract.* 2005 Dec;59(12):1435-40.

- 99 - Landmark CJ, Henning O, Johannessen SI. Proconvulsant effects of antidepressants-What is the current evidence? *Epilepsy Behav.* 2016 Aug;61:287-91.
- 100 - Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses:a review of the evidence. *Epilepsy Behav.* 2016 Aug;61:282-6.
- 101 - Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials:an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry.* 2007 Aug 15;62(4):345-54.
- 102 - Ribot R, Ouyang B, Kanner AM. The impact of antidepressants on seizure frequency and depressive and anxiety disorders of patients with epilepsy: is it worth investigating? *Epilepsy Behav.* 2017 May;70:5-9.
- 103 - Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: should they be always investigated? *Seizure.* 2017 Jul;49:79-82.
- 104 - Almeida Souza Tedrus GM, Corrêa Fonseca L, Carvalho RM. Neurobehavior inventory: correlation with clinical aspects and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28:191-5.
- 105 - Ettinger AB, Good MB, Manjunath R, Faught RE, Bancroft T. The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014 Jul;36:138-43.
- 106 - Garcia ME, Garcia-Morales I, Gil-Nagel A. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015 Feb;110:157-65.
- 107 - Agrawal N, Bird JS, von Oertzen TJ, Cock H, Mitchell AJ, Mula. Depression correlates with quality of life in people with epilepsy independent of the measures used. *Epilepsy Behav.* 2016 Sep;62:246-50.
- 108 - Orjuela-Rojas JM, Martinez-Juarez IE, Ruiz-Chow A, Crail-Melendez D. Treatment of depression in patients with temporal lobe epilepsy: a pilot study of cognitive behavioral therapy vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Epilepsy Behav.* 2015 Oct;51:176-81.
- 109 – Michaelis R, Tang V, Wagner JL, Modi AC, LaFrance Jr WC, Goldstein LH et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of the impact of psychological treatments for people with epilepsy on health-related quality of life. *Epilepsia.* 2018 Feb;59:315-32.
- 110 – Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, Reuber M, LaFrance Jr WC, Lundgren T et al. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia.* 2018 Jul;59:1282-302.
- 111 – Lunde ME, Lee EK, Rasmussen KG. Electroconvulsive therapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006 Sep;9:355-9.
- 112 - Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: Organisation mondiale de la santé; 1970.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification Internationale des crises épileptiques adoptée en 1981 (simplifiée) d'après la Commission Classification et Terminologie de la LICE. Proposition d'une classification clinique et électro-encéphalographique revisitée des crises épileptiques (20).

Crises généralisées
<ol style="list-style-type: none">1. Absences<ul style="list-style-type: none">- Absence typiques- Absence atypiques2. Crises myocloniques3. Crises cloniques4. Crises toniques5. Crises tonico-cloniques6. Crises atoniques
Crises partielles
<ol style="list-style-type: none">1. Crises partielles simples avec signes :<ul style="list-style-type: none">- moteurs- somatosensitifs ou sensoriels- végétatifs- psychiques2. Crises partielles complexes :<ul style="list-style-type: none">- début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes<ul style="list-style-type: none">- avec trouble de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatismes3. Crises partielles secondairement généralisées :<ul style="list-style-type: none">- crises partielles simples secondairement généralisées- crises partielles complexes secondairement généralisées- crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire
Crises non classées

Annexe 2 : Classification internationale des crises épileptiques et syndromes épileptiques adoptées en 1989 d'après la Commission Classification et Terminologie de la LICE. Proposition d'une classification clinique et électro-encéphalographique revisitée des crises épileptiques (21).

Épilepsies et syndromes épileptiques focaux

Idiopathiques, liés à l'âge (prédisposition génétique sans lésions cérébrales retrouvées)

- Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysme rolandiques (pointes centro-temporales)
- Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysme occipitaux
- Épilepsie primaire de la lecture

Symptomatiques (cause avérée : lésions cérébrales, anomalies métaboliques ou biologiques)

- Épilepsie du lobe temporal
- Épilepsie du lobe frontal
- Épilepsie du lobe occipital
- Épilepsie du lobe pariétal
- Épilepsie partielle continue progressive de l'enfant (syndrome de Kojewnikow)
- Syndromes caractérisés par des crises provoquées par des modes de déclenchement spécifiques (épilepsie sursaut, épilepsie du mouvement....)

Cryptogéniques (supposées symptomatiques mais cause non retrouvée)

Épilepsies et syndromes épileptiques généralisées

Idiopathiques, liés à l'âge, avec par ordre chronologique

- Convulsions néonatales familiales bénignes
- Convulsions néonatales bénignes
- Épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance
- Épilepsie-absences de l'enfance (pynolepsie)
- Épilepsie-absences de l'adolescence
- Épilepsie myoclonique juvénile
- Épilepsie à crises grand mal du réveil
- Autres épilepsies (modalités spécifiques de déclenchement...)

Cryptogéniques et/ou symptomatiques

- Spasmes infantiles (syndrome de West)
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Épilepsie avec crises myoclonono-astatiques (syndrome de Doose)
- Épilepsie avec absence myocloniques

Symptomatiques

- Sans étiologie spécifiques
 - Encéphalopathie myoclonique précoce
 - Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-burst (syndrome d'Ohtahara)
 - Autres, non définies ci-dessus

- Syndromes spécifiques

de nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives peuvent entrer dans ce cadre comme
les épilepsies myocloniques progressives

Épilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

Avec association de crises généralisées et partielles

- Crises néonatales
- Épilepsie myoclonique sévère de l'enfance (syndrome de dravet)
- Épilepsie avec pointes-ondes continues sommeil du sommeil lent (POCS)
- Épilepsie avec aphasia acquise (syndrome de Landau et Kleffner)
- Autres, non définies ci-dessus

Sans caractères généralisés ou focaux certains

sont rassemblés ici tous les cas de crises généralisées tonico-cloniques dans lesquels les éléments cliniques et EEG ne permettent pas clairement de les considérer comme généralisées ou partielles

Syndromes spéciaux

Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire

- Convulsions fébriles
- Crises uniquement précipitantes par un facteur toxique ou métabolique (alcool, stress, sevrage médicamenteux, hypoglycémie, hyperglycémie...)

Crise isolée, état de mal isolé

Annexe 3 : The basic ILAE 2017 operational classification of seizure types (23,24)

Focal Onset		Generalized Onset	Unknown Onset
Aware	Impaired Awareness		
Motor Onset		Motor Tonic-clonic Other motor	Motor Tonic-clonic other motor
Nonmotor Onset		Nonmotor (Absence)	Nonmotor
Focal to bilateral tonic-clonic			Unclassified (due to inadequate information or inability to place in other categories)

Annexe 4 : The expanded ILAE 2017 operational classification of seizure types (23, 24)

Focal Onset		Generalized Onset	Unknown Onset
Aware	Impaired Awareness		
Motor Onset automatisms atonic clonic epileptic spasms hyperkinetic myoclonic tonic		Motor tonic-clonic clonic tonic myoclonic myoclonic-tonic-clonic myoclonic-atonic atonic epileptic spasms	Motor tonic-clonic epileptic spasms
Nonmotor Onset autonomic behavior arrest cognitive emotional sensory		Nonmotor (Absence) typical atypical myoclonic eyelid myoclonia	Nonmotor behavior arrest
Focal to bilateral tonic-clonic			Unclassified (due to inadequate information or inability to place in other categories)

Annexe 5 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon la CIM-10 (31)

Le diagnostic d'épisode dépressif est porté en présence d'au moins 4 symptômes (2 symptômes de la liste B et au moins 2 symptômes de la liste ou 3 symptômes de la liste B et au moins 1 symptôme de la liste C)

A. Critères généraux (obligatoires) :

- L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines.
- Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.
- Critères d'exclusion les plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.

B. Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :

- (1) Humeur dépressive à un degré nettement anormale pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins 2 semaines.
- (2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.
- (3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins un des sept symptômes suivants, pour atteindre au total au moins quatre symptômes :

- (1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.
- (2) Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.
- (3) Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes ou comportement suicidaire de n'importe quel type.
- (4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.
- (5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés).
- (6) Perturbations du sommeil de n'importe quel type.
- (7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

Annexe 6 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé selon le DSM-V (33)

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observé par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes).

2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex. : modification du poids corporel en un mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6) fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante).

8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau des critères A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Pour constituer un trouble dépressif caractérisé majeur, les critères D et E doivent s'y ajouter :

D. L'occurrence de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliqué par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

E. il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Annexe 7 : Classification des différentes formes syndromiques des troubles dépressifs dans l'épilepsie selon A. Yroni et al (47)

	Types	Délai	Clinique
Syndromes péri-ictaux	Dysphorie pré-ictale	Quelques heures à quelques instants avant la crise	Irritabilité, intolérance, labilité, tristesse
	Syndrome dépressif ictal	Au moment de la crise	Inutilité, désespoir, culpabilité, anhédonie
	Syndrome dépressif post-ictal	Moy. 72H suivant la crise. Après intervalle libre	Inutilité, désespoir, culpabilité, anhédonie, tristesse, anxiété
	Syndromes dysphoriques péri-ictaux	Période péri-ictale : lien avec la crise	Symptômes dépressifs, symptômes affectifs, symptômes dits spécifiques*
Syndromes inter-ictaux	Syndrome dépressif inter-ictal	Période inter-ictale/ indépendants des crises	Dévalorisation, culpabilité, idéations suicidaires, irritabilité, frustration, anhédonie
	Syndromes dysphoriques inter-ictaux	Période inter-ictale : indépendants des crises	Symptômes dépressifs, symptômes affectifs, symptômes dits spécifiques*

*Symptômes dits spécifiques : irritabilité, euphorie et instabilité thymique.

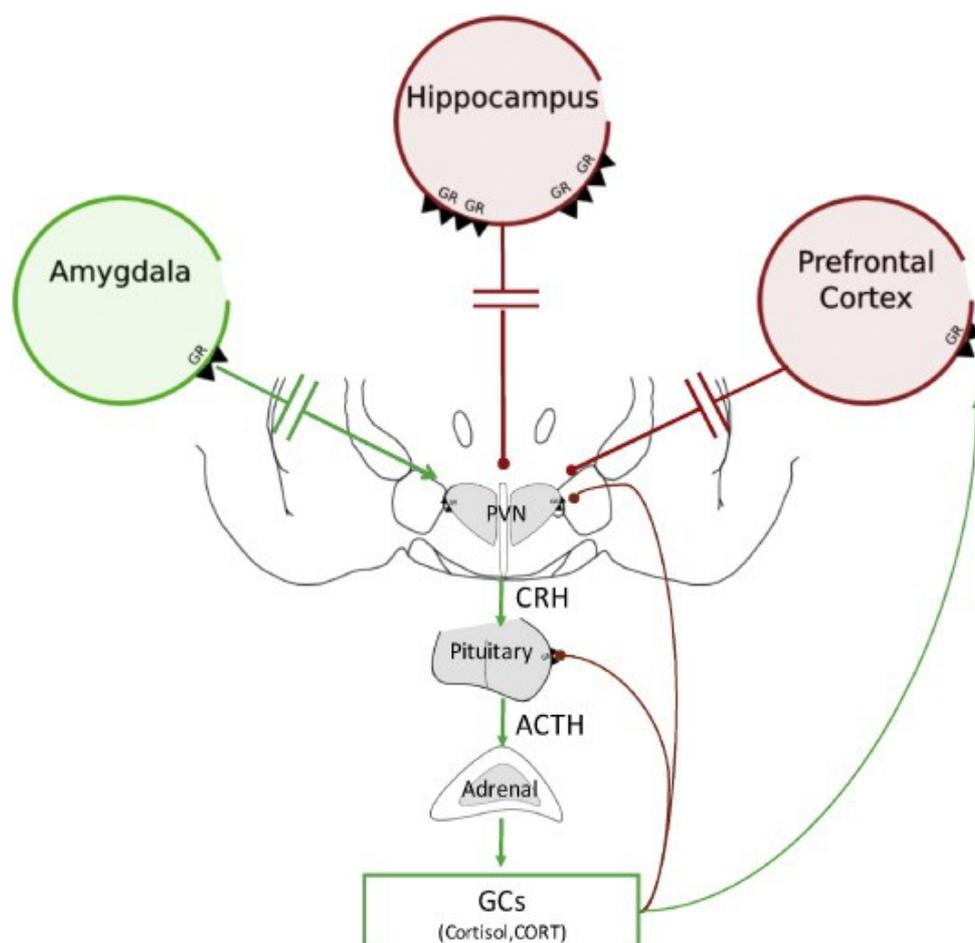
Annexe 8 : Classification des troubles neuropsychiatriques dans l'épilepsie proposée en 2007 par la Commission Psychobiologie de l'Epilepsie de la LICE (51)

Catégories clés	Clinique	Conclusion du projet de proposition de classification
Problème des comorbidité	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiété et troubles phobiques - Dépression mineure et majeure - Trouble obsessionnel compulsif - Autres troubles somatoformes, dissociatifs et névrotiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas différent de la liste des troubles mentaux communs fréquents dans la population générale et hospitalisée. - La classification devrait se faire à l'aide du CID-10 et du DSM-IV
Psychopathologie comme symptômes de crises d'épilepsie	Conscience altérée, confusion, désorientation, troubles de la mémoire, anxiété, dysphorie, hallucinations et syndromes paranoïdes	<ul style="list-style-type: none"> - Les syndromes épileptiques partiels complexes, partiels simples, de types absence et autres peuvent être diagnostiqués - Cliniquement soutenu par EEG
Troubles psychiatriques inter-ictaux spécifiques à l'épilepsie	Troubles cognitifs incluant plaintes de mémoire	<ul style="list-style-type: none"> - Général ou spécifique - Diagnostiqué avec des tests neuropsychologiques standards
	Psychoses de l'épilepsie	A classer en fonction de la relation avec la crise prodromale, inter-ictale, post-ictale et alternée
	Troubles affectifs somatoformes	
	Troubles de la personnalité	A classer en fonction du trouble et du trait de personnalité
	Anxiété et phobies spécifiques à l'épilepsie	Crainte des crises reconnue comme une entité distincte et handicapante
Autres informations pertinentes	Lien avec le traitement anti-épileptique	<ul style="list-style-type: none"> - Classé comme non documenté - Associé avec une introduction et/ou un retrait avec des délais précis pour les deux
	Lien avec un changement de l'EEG	Associé avec la présence ou l'absence d'une modification de l'EEG documentée

Annexe 9 : Détail des relations neuphysiopathologiques entre épilepsie et dépression

L'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire adrénérergique (axe HHA)

Lors d'un événement stressant (psychogène ou physique), l'activation du noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus entraîne la libération de l'hormone corticotropine (ou corticolibérine) (corticotropin-releasing hormone = CRH). La CRH se lie à ses récepteurs dans l'antéhypophyse pour induire la libération de l'hormone corticotrope (ou corticotropine) (adreno-corticotrophin hormone = ACTH) dans la circulation. L'ACTH se lie aux récepteurs du cortex surrénalien qui entraînent la synthèse et la libération de glucocorticoïdes : le cortisol chez l'homme et la corticostérone (CORT) chez les rongeurs. Les glucocorticoïdes se lient aux récepteurs de glucocorticoïdes (GR) dans l'hypothalamus et l'hypophyse pour induire un contrôle rétroactif négatif rapide sur l'axe. De plus, les glucocorticoïdes se lient aux GR situés dans les régions limbiques comme l'hippocampe, le cortex préfrontal, et l'amygdale pour diminuer indirectement (lignes rouges) ou augmenter (lignes vertes) l'activité de l'axe HHA.



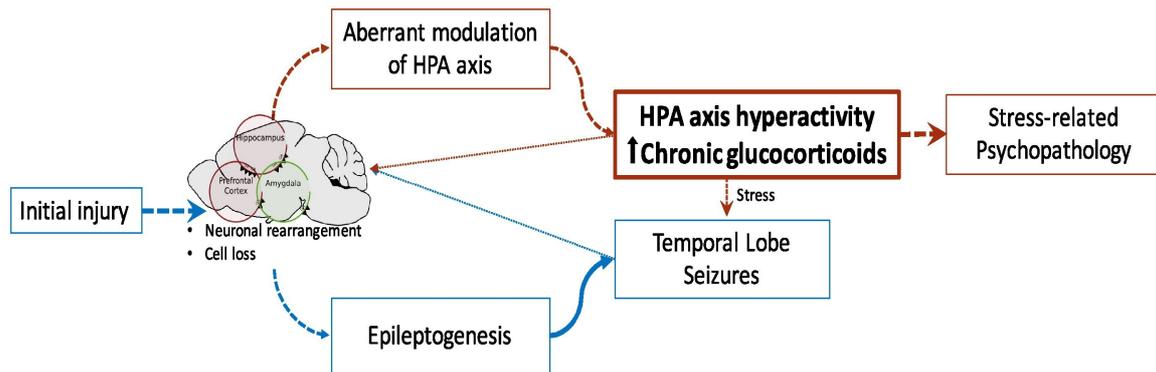
Axe hypothalamo-hypophysaire adrénérergique selon Wulsin et al (60)

Selon la revue de littérature de Wulsin et al, le lien entre l'axe HHA et l'épilepsie peut se faire à quatre niveaux (60) :

- une lésion cérébrale (accident vasculaire cérébral, traumatisme etc.) qui induit une épilepsie peut aussi directement affecter la fonction de l'axe HHA,
- des crises uniques peuvent accentuer la dysfonction de l'axe HHA (l'activation de l'axe HHA est probablement due en partie aux effets directs des crises),

- des crises chroniques, récurrentes, comme dans l'épilepsie, peuvent altérer la fonction de l'axe HHA de manière distincte de crises uniques (l'hyper-activation est due à une augmentation de la concentration de corticostérone, altérée par le rétro-contrôle négatif médié par les glucocorticoïdes et l'hyper-sécrétion de corticostérone en réponse au CRH),
- des crises chroniques se produisent dans un contexte de lésions cérébrales et de restructurations cellulaires, ce qui peut altérer la fonction de l'axe HHA indépendamment des crises elles-mêmes.

Une exposition excessive aux hormones de stress comme les glucocorticoïdes augmente l'excitabilité des neurones et diminue le seuil de survenue des crises dans l'ELT et modifie probablement la structure et l'intégrité des fonctions des régions limbiques.



Dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire adrénérgique dans l'épilepsie du lobe temporal : modèle théorique selon Wulsin et al (60)

Le rôle de l'hyperactivité de l'axe HHA, et particulièrement de l'axe corticotrope, a été démontré sur des modèles animaux par les travaux de Mazarati. Des rats rendus épileptiques (ELT) par injection de pilocarpine (kindling pharmacologique) ont développé des comportements reconnus comme caractéristiques de troubles dépressifs chez les rongeurs : manque d'appétence au sucre (équivalent de l'anhédonie chez l'homme) et immobilisation prolongée au test de nage forcée (équivalent de désespoir chez l'homme) (61). On constate alors que ce statut épileptique « induit » provoque l'hyper-activation de l'axe HHA démontrée par une augmentation de la concentration plasmatique de corticostérone (glucocorticoïde) et la positivité au test à la dexaméthasone (62,63).

Ainsi, le développement d'une épilepsie semble provoquer une hyper-activation de l'axe HHA, et donc une dysfonction de l'axe corticotrope, et la symptomatologie clinique des troubles dépressifs s'y associant.

Mais la réciprocity semble également se confirmer. L'équivalent de la dépression et de l'anxiété chez le rat est le stress post-natal provoqué par la séparation des nouveau-nés de leur mère. Ce stress favorise alors l'apparition du kindling, soit des crises épileptiques après stimulations répétées des structures limbiques (64,65).

De plus, une haute concentration plasmatique de corticostéroïdes induirait de nombreuses perturbations neurophysiologiques (6,66):

- diminution des concentration plasmatique de sérotonine (5-HT),
- altération des neurones de l'hippocampe (notamment ceux de la couche pyramidal CA3), médiée par la diminution des ramifications dendritiques et la perte des épines dendritiques incluses dans les contributions synaptiques glutamatergiques,
- diminution des concentrations du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF),

- interférence avec la neurogénèse des cellules granulaires dans le gyrus denté hippocampique,
- diminution de la densité des cellules gliales et de la taille des neurones du gyrus cingulaire,
- diminution de la taille et de la densité neuronale dans les couches II, III et IV du cortex rostral orbitofrontal,
- diminution de la densité gliale dans les couches corticales V et VI, associée avec diminution de la taille des neurones dans le cortex caudal orbitofrontal,
- diminution de la densité neuronale et gliale et de la taille dans toutes les couches corticales du cortex dorsolatéral préfrontal.

Perturbations des neurotransmetteurs

Le système sérotoninergique

La diminution de la concentration plasmatique en sérotonine (5-HT) et son rôle clé dans l'apparition de la dépression est déjà bien établi.

L'hyposérotoninergie dans l'épilepsie a également été mise en évidence à l'aide de modèles animaux. Chez les rats GEPR (*Genetically Epilepsy-Prone Rats*), qui sont génétiquement prédisposés à l'épilepsie et spontanément déficients en 5-HT et norépinéphrine (NE), on retrouve les comportements dépressifs décrits plus haut (anhédonie et désespoir). Les crises et les symptômes dépressifs sont aggravés par l'injection de substances interférant avec la synthèse ou la libération de la NE ou de la 5-HT, et, inversement, le traitement par des substances noradrénergiques (comme la désipramine) ou sérotoninergiques (ISRS comme la fluoxétine ou la sertraline) améliore les crises et les comportements dépressifs (6).

L'imagerie par tomographie par émission de positons (PET-scan) retrouve des anomalies fonctionnelles similaires chez les patients atteints d'EDC et chez les patients avec une ELT (mais non dépressifs), à savoir une diminution des récepteurs à la sérotonine 1A (5-HT_{1A}) dans l'hippocampe, l'amygdale, le gyrus cingulaire, l'insula et les noyaux du raphé (67,68). Ce déficit en 5-HT_{1A} est plus important chez les patients présentant les deux comorbidités (67).

Ainsi, la diminution de concentration en 5-HT favorise à la fois la dépression mais également la survenue de crises d'épilepsie.

Les systèmes GABAergiques et glutamatergiques

Le rôle pathogène des neurotransmetteurs GABA (inhibiteur) et glutamate (excitateur) dans l'épilepsie est établi depuis longtemps. L'augmentation de l'activité glutamatergique est typiquement associée au développement des crises épileptiques et donc de l'épileptogénèse et la diminution de l'activité GABAergique a été identifiée comme l'un des principaux mécanismes pathologiques de l'épilepsie (68).

Plus récemment, l'implication de ces neurotransmetteurs dans les troubles dépressifs a été retrouvée et serait liée à 3 mécanismes (6,66) :

- le dysfonctionnement des transporteurs du glutamate : vGluT1 et EAAT-1 (Excitatory Amino Acid Transporters 1), EAAT-2, EAAT-3 et EAAT-4,
- les concentrations corticales anormales de glutamate et de GABA,
- les effets antidépresseurs des récepteurs antagonistes du glutamate.

Les transporteurs du glutamate permettent de maintenir à un niveau faible la concentration extracellulaire de glutamate, jouant ainsi un rôle protecteur sur les neurones contre les lésions excitotoxiques, diminuant l'amplitude et la durée des courants post-synaptiques excitateurs dans les synapses glutamatergiques. Comme il n'y a pas de processus de métabolisation du glutamate, sa concentration synaptique dépend de la réutilisation de ses transporteurs localisés sur les neurones et les cellules gliales.

Les modèles animaux de dépression montrent une expression significativement réduite des transporteurs du glutamate dans l'hippocampe et le cortex cérébral. On retrouve également que le niveau élevé de glutamate extracellulaire, de mort neuronale et d'épilepsie sont liés à une expression et une fonctionnalité réduites des transporteurs EAAT-2 des cellules gliales (6,66).

Chez l'homme, l'étude post-mortem des tissus cérébraux de personnes atteintes de troubles dépressifs majeurs retrouve une expression réduite des transporteurs du glutamate EAAT-1 et EAAT-2 et de la glutamine synthétase ainsi qu'une diminution de l'expression de l'ARNm de EAAT-3 et EAAT-4 (6).

Les taux anormaux de GABA et de glutamate chez les patients avec troubles dépressifs majeurs sont liés à une diminution du nombre et de la densité de cellules gliales dans le gyrus cingulaire antérieur, les régions cérébrales préfrontales dorso-latérales et l'hippocampe et l'amygdale (6).

Les antagonistes métabotropiques du glutamate et l'acide N-Méthyl-D-aspartique (NMDA) ont été étudiés sur des modèles animaux de dépression et ont montré un effet antidépresseur (66).

Diminution du BDNF

L'atrophie de l'hippocampe est l'anomalie la plus fréquente des structures anatomiques identifiée chez les patients atteints d'ELT ainsi que chez les patients avec des troubles dépressifs majeurs (69). Dans le cas de l'épilepsie du lobe tempo-mésial (ELTM), cette atrophie s'accompagne d'une perte de neurones, de cellules gliales et de fibres moussues (70).

Le BDNF est une des neurotrophines (NT) de notre système nerveux, avec le facteur de croissance des nerfs (NGF) et la neurotrophine 3 (NT3). Ces NT sont des facteurs de croissance de bas poids moléculaire qui agissent sur la différenciation, le maintien et la survie des neurones et sur la progression des fibres moussues (70). Une concentration diminuée de BDNF contribuerait donc à l'apparition de lésions dans l'hippocampe.

Chez les patients atteints de troubles dépressifs majeurs, cette atrophie est potentiellement liée à deux mécanismes pathogéniques :

- une altération du BDNF,
- une exposition à de hautes concentrations de glucocorticoïdes.

Or, dans les modèles animaux, la diminution du niveau de BDNF dans le gyrus denté et les couches de cellules pyramidales de l'hippocampe, de l'amygdale et du néocortex est liée au taux élevé de glucocorticoïdes, et cette altération se montre réversible sous antidépresseurs (69).

Chez l'homme, l'expression du BDNF est augmentée chez les patients avec une ELTM, avec ou sans trouble dépressif majeur. La densité neuronale est positivement corrélée avec la concentration de BDNF chez les patients épileptiques, et l'âge de survenue de la première crise est quant à elle inversement corrélée à cette concentration. De plus, le taux de BDNF

dans l'hippocampe est augmentée chez les patients épileptiques avec trouble dépressif majeur et traités avec un ISRS (fluoxétine) comparés aux patients épileptiques sans trouble dépressif majeur mais ne recevant pas l'antidépresseur (70).

L'expression du BDNF est donc supérieure dans l'hippocampe des patients avec une ELT, agissant ainsi comme un protecteur neuronal. De plus, un traitement par antidépresseur semble accroître l'expression du BDNF, jouant ainsi un rôle protecteur contre l'épilepsie.

Le rôle du système inflammatoire / immunitaire

Depuis quelques années, une nouvelle voie physiologique a été explorée : celle de la neuro-inflammation hippocampique, et en particulier le renforcement du signal de l'interleukine-1 β (IL-1 β) (63).

Le lien entre inflammation chronique et dépression est largement admis et les marqueurs inflammatoires retrouvés dans le sang des patients avec des troubles dépressifs majeurs sont les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-2, IL-6, l'interféron- γ et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) (68).

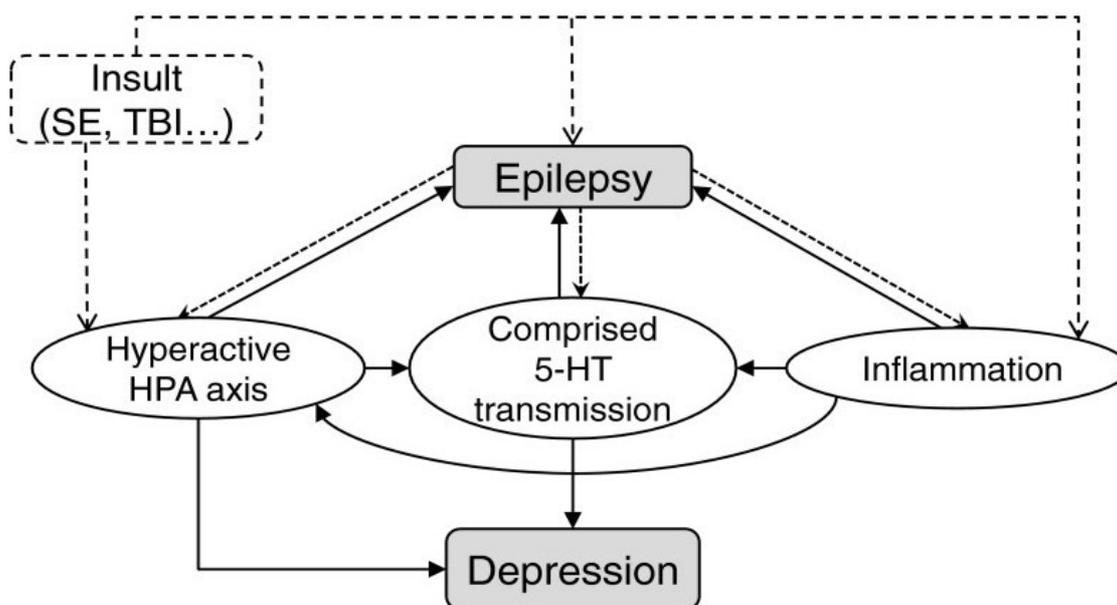
Dans le cadre de l'épilepsie, il a été établi que les processus neuro-inflammatoires pouvaient contribuer à la survenue des crises épileptiques ainsi qu'à l'installation d'un foyer épileptique chronique. Les cytokines incriminées sont IL-1 β , TNF- α et IL-6. Dans des modèles expérimentaux, lors d'une crise épileptique, on constate une sur-expression de ces cytokines et de leurs récepteurs dans les zones cérébrales à l'origine de la crise et de sa propagation, notamment au niveau des cellules gliales et des neurones. Ainsi, il a été démontré que l'IL-1 β avait des propriétés proconvulsivantes (71). Les mécanismes responsables de ces effets proconvulsivants impliqueraient une diminution de l'absorption du glutamate par les cellules gliales ou une libération accrue de glutamate par ces mêmes cellules, médiée par le TNF- α (68).

Les cytokines IL-1 β , TNF- α et IL-6 affectent directement le métabolisme et la transmission de la 5-HT. L'IL-1 β inhibe la tryptophane hydroxylase (TPH) et active l'indoléamine 2.3-dioxygénase (IDO), limitant ainsi la synthèse de 5-HT à partir du tryptophane dans les noyaux du raphé. En effet, la TPH est impliquée dans le débit de synthèse de la 5-HT à partir du tryptophane et sa perturbation par l'IL-1 β conduit à la suppression de la synthèse de 5-HT. L'IDO quant à elle catalyse le tryptophane via la voie de la kynurénine, son activation entraîne alors une diminution de la 5-HT en limitant la quantité de son substrat. De plus, l'acide quinolinique (ou quilonéique), qui est un métabolite de la voie de la kynurénine avec des effets neurotoxiques, s'accumule dans les noyaux du raphé après l'activation de l'IDO, contribuant ainsi à la perte excitotoxique des neurones sérotoninergiques. L'IL-1 β inhibe en plus directement l'activation des neurones sérotoninergiques (72).

Les patients épileptiques (ELT) présentant une comorbidité dépressive présentent alors un taux plasmatique plus élevé en IL-1 β que les patients épileptiques sans comorbidité dépressive. De plus, la concentration en IL-1 β est significativement corrélée avec la quantification des symptômes dépressifs, suggérant alors qu'un taux élevé interictal d'IL-1 β chez des patients avec une ELT pourrait être associé avec une dépression (73).

On constate également qu'une concentration élevée de IL-1 β dans l'hippocampe induit une hyper-activation de l'axe HHA, elle-même impliquée dans la diminution de la 5-HT et que l'IDO est activée dans les cerveaux épileptiques. Ainsi, les perturbations déclenchées par

l'épilepsie par les voies inflammatoires (IL-1 β), neuro-endocriniennes (axe HHA) et neurotransmettrices (5-HT) culminent dans la dépression (72).



Interactions entre les mécanismes neuro-endocriniens, neurotransmetteurs et inflammatoires selon Kanner et al (68)

SE = status epilepticus ; TBI = traumatic brain injury ; 5-HT = serotonin ; HPA = hypothalamic-pituitary-adrenal

Certains médicaments anti-inflammatoires auraient des effets antidépresseurs établis (inhibiteurs COX-2, minocycline et anakinra) et certains antidépresseurs agiraient comme des anti-inflammatoires (ISRS, tricycliques, antidépresseurs atypiques). Ainsi, la dépression liée à l'épilepsie pourrait être améliorée par des anti-inflammatoires, notamment en étant combinés avec des antidépresseurs, et permettant alors de limiter la résistance aux antidépresseurs; et certains antidépresseurs pourraient atténuer les crises liées à des mécanismes inflammatoires (73).

Les anomalies anatomiques

Nous avons vu plus haut que les anomalies fonctionnelles retrouvées dans la dépression et l'épilepsie intéressaient les mêmes régions neuro-anatomiques. Mais ces deux comorbidités partagent également les mêmes anomalies structurelles selon trois revues de la littérature (66,68,69).

Les anomalies du lobe temporal

La dépression chez les patients avec une ELT est corrélée avec la sclérose temporale médiale (74). L'atrophie de l'hippocampe est l'anomalie la plus fréquente retrouvée chez les patients souffrant de la comorbidité dépression-épilepsie (66,68,69). Les études de neuro-imagerie retrouvent une atrophie hippocampique significative entre 8% et 19% chez les patients dépressifs comparés aux patients sans troubles dépressifs, et cette même anomalie est retrouvée chez les patients avec une ELT (68). De plus, une atrophie de l'amygdale accompagne celle de l'hippocampe (66).

L'atrophie de l'hippocampe serait inversement corrélée à la durée du trouble dépressif (68) et

liée à un score plus élevé de dépression (sévérité modérée selon l'échelle de Beck) (66). Il se pourrait alors que cette anomalie prédispose aux troubles dépressifs chez les patients épileptiques et puisse expliquer la comorbidité de ces deux pathologies.

Le lien entre la sévérité des symptômes dépressifs et la sévérité des anomalies structurelles temporo-mésiales a été établi chez les patients épileptiques avec dépression comorbide grâce aux progrès de la neuro-imagerie (69). Cependant, certaines études ne retrouvent pas cette association entre l'atrophie hippocampique et la comorbidité dépression-épilepsie (75), ou alors seulement avec la dépression, ou dans d'autres cas l'atrophie est contralatérale à la localisation de l'épilepsie (76)

Les anomalies du lobe frontale

Des anomalies anatomiques des lobes frontaux ont été observées chez les patients avec une ELT et particulièrement chez ceux avec une dépression comorbide (69).

Des méta-analyses rapportent l'implication de la réduction de la matière grise du cortex orbito-frontal, du gyrus cingulaire et du thalamus dans les troubles affectifs et, dans le cadre de la dépression, l'implication des cortex orbitaux et préfronto-médiaux ainsi que des structures anatomiquement reliés par des agencements du système limbique, du striatum, du thalamus et du prosencéphale basal (68).

Dans l'ELTM, il a été constaté une diminution de l'épaisseur corticale frontale bilatérale, temporo-latérale, orbito-frontale, occipitale, cingulaire et de l'operculum frontal (66,68).

Chez les patients atteints d'ELT et de symptômes dépressifs comorbides, il a été constaté une corrélation avec une diminution de l'épaississement du cortex orbito-frontal gauche et du gyrus cingulaire antérieur gauche. L'intensité de la symptomatologie dépressive serait également associée avec l'hypométabolisme observé par PET-scan du cortex inféro-frontal, du cortex orbito-frontal ipsilatéral au lobe temporel épileptogène et des deux lobes temporaux (66).

La plasticité neuronale

L'altération de la plasticité neuronale engendre des modifications structurelles et fonctionnelles qui à long terme altèrent certaines fonctions cérébrales.

Dans le cadre de la dépression, l'importance de la plasticité neuronale dans la physiopathologie et le traitement de ce trouble a été établie.

D'un point de vue cellulaire et moléculaire, on constate au niveau de l'hippocampe une diminution du nombre des neuropiles (extensions des neurones et des cellules gliales dans la matière grise) et une réduction du corps cellulaire des cellules pyramidales. Au niveau des régions CA1 et du gyrus denté, on retrouve une diminution des protéines synaptiques et du BDNF.

Au niveau du cortex pré-frontal, on retrouve une diminution en densité et en taille de la glie, des neurones GABAergiques et pyramidaux. Dans le cortex pré-frontal dorso-latéral, le nombre de synapses est diminué, tout comme celui des protéines synaptiques et des récepteurs du BDNF.

Au niveau de l'amygdale, on retrouve à l'inverse des deux autres structures une augmentation des protéines synaptiques.

D'un point de vue synaptique, on constate dans les régions du cortex pré-frontal et de

l'hippocampe un déficit de la Potentialisation à Long Terme (PLT = augmentation durable de la transmission synaptique, aidant à la mémorisation), et une augmentation de la Dépression à Long Terme (DLT = diminution durable de la transmission synaptique excitatrice), et tout particulièrement dans les synapses excitatrices pyramidales. L'amygdale quant à elle présente un mécanisme quelque peu opposé avec un gain de l'excitation synaptique et une perte de l'inhibition synaptique.

Le dysfonctionnement de la PLT du cortex pré-frontal et de l'hippocampe est associé avec des troubles de la mémoire et de l'apprentissage.

Les altérations de la neuroplasticité dans le cortex pré-frontal et l'amygdale dans la dépression contribuent ainsi à l'établissement de neurocircuits inadaptés d'un phénotype dépressif persistant (77).

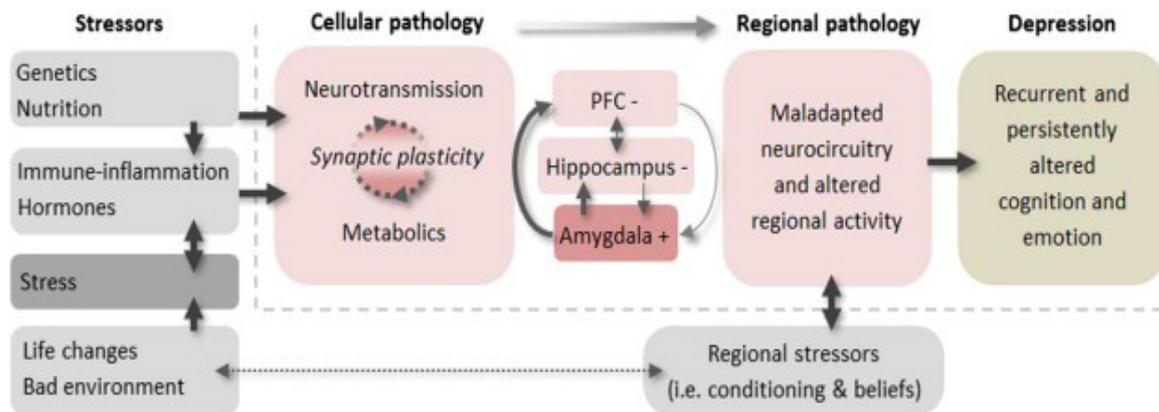


Schéma hiérarchique de base pour la pathogenèse de la dépression selon Marsden (77)

Une variété de facteurs de stress physiques et psychologiques sont associés à des troubles neuropsychiatriques. Ces facteurs de stress affectent différemment l'état et la fonction des neurones et des réseaux neuronaux dans tout le cerveau. L'impact différentiel sur les cellules et les ensembles / réseaux associés donne lieu à des circuits cérébraux inadaptés. Ces changements au niveau régional peuvent alors s'associer avec un changement persistant dans la cognition et l'émotion, et des conditions distinctes telles que la dépression.

Dans le cadre de l'ELT, l'atteinte hippocampique se caractérise par une perte de cellules moussues, d'interneurones et de cellules pyramidales dans les régions CA1 et CA3. Les cellules moussues hilaires sont parmi les neurones hippocampiques les plus fragiles. Leur perte entraîne alors une réorganisation des circuits de fibres moussues dans les couches du gyrus denté, impliquant la formation de circuits récurrents dans les cellules granulaires. Mais ces fibres moussues ont alors un effet excitateur sur les cellules granulaires, contribuant ainsi à l'excitation récurrente dans l'épilepsie.

De plus, il a été établi que le phénomène de kindling est similaire à celui de la PLT. Ainsi, l'arrangement de l'architecture synaptique induite par le kindling peut être caractéristique des phénomènes impliquant une facilitation à long terme de la transmission synaptique (id est une augmentation quantitative durable des vésicules exocytées après un potentiel d'action), et une hyperexcitabilité associée aux crises.

Ainsi, lors de la répétition de crises épileptiques, le kindling sature les synapses via la facilitation à long terme, diminuant alors la neuroplasticité, et donc la PLT (78).

L'épilepsie et la dépression présentent donc toutes les deux une altération de la neuroplasticité au niveau de l'hippocampe, par diminution de l'initialisation de la PLT. La symptomatologie se caractérise alors par des troubles de la mémoire et de l'apprentissage.

Annexe 10 : Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (82)

BDI-II selon Beck et al (82)
<p><i>Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui. Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire également bien ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encerclez ce chiffre. Assurez-vous bien de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe #16 et #18.</i></p>
<p>1. Tristesse 0 Je ne me sens pas triste. 1 Je me sens très souvent triste. 2 Je suis tout le temps triste. 3 Je suis si triste ou si malheureux(se) que ce n'est pas supportable.</p>
<p>2. Pessimisme 0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir. 1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir. 2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi. 3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.</p>
<p>3. Échecs dans le passé 0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e). 1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû. 2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs. 3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.</p>
<p>4. Perte de plaisir 0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent. 1 Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant. 2 J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement. 3 Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.</p>
<p>5. Sentiments de culpabilité 0 Je ne me sens pas particulièrement coupable. 1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire. 2 Je me sens coupable la plupart du temps. 3 Je me sens tout le temps coupable.</p>
<p>6. Sentiment d'être puni(e) 0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e). 1 Je sens que je pourrais être puni(e). 2 Je m'attends à être puni(e). 3 J'ai le sentiment d'être puni(e).</p>
<p>7. Sentiments négatifs envers soi-même 0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé. 1 J'ai perdu confiance en moi. 2 Je suis déçu(e) par moi-même. 3 Je ne m'aime pas du tout.</p>

8. Attitude critique envers soi

- 0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
- 1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
- 2 Je me reproche tous mes défauts.
- 3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.

9. Pensées ou désirs de suicide

- 0 Je ne pense pas du tout à me suicider.
- 1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferai pas.
- 2 J'aimerais me suicider.
- 3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.

10. Pleurs

- 0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
- 1 Je pleure plus qu'avant.
- 2 Je pleure pour la moindre petite chose.
- 3 Je voudrais pleurer mais je ne suis pas capable.

11. Agitation

- 0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
- 3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

12. Perte d'intérêt

- 0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
- 1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
- 2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
- 3 J'ai du mal à m'intéresser à quoique ce soit.

13. Indécision

- 0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
- 2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
- 3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

14. Dévalorisation

- 0 Je pense être quelqu'un de valable.
- 1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
- 2 Je me sens moins valable que les autres.
- 3 Je sens que je ne vauds absolument rien.

15. Perte d'énergie

- 0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
- 1 J'ai moins d'énergie qu'avant.
- 2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
- 3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

16. Modifications dans les habitudes de sommeil

- 0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.
- 1a Je dors un peu plus que d'habitude.
- 1a Je dors un peu moins que d'habitude.
- 2b Je dors beaucoup plus que d'habitude.
- 2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.
- 3c Je dors presque toute la journée.
- 3c Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

<p>17. Irritabilité</p> <p>0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude. 1 Je suis plus irritable que d'habitude. 2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude. 3 Je suis constamment irritable.</p>
<p>18. Modifications de l'appétit</p> <p>0 Mon appétit n'a pas changé. 1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude. 1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude. 2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude. 2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude. 3a Je n'ai pas d'appétit du tout. 3b J'ai constamment envie de manger.</p>
<p>19. Difficulté à se concentrer</p> <p>0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant. 1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude. 2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit. 3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.</p>
<p>20. Fatigue</p> <p>0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude. 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude. 2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant. 3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.</p>
<p>21. Perte d'intérêt pour le sexe</p> <p>0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe. 1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant. 2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant. 3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.</p>
<p>Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. <i>J Pers Ass</i> 1996;67:588-97</p>

Annexe 11 : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (87)

Échelle HADS selon Zigmond et al (87)
<p>L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).</p>
<p>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</p> <ul style="list-style-type: none">3 - La plupart du temps2 - Souvent1 - De temps en temps0 - Jamais
<p>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</p> <ul style="list-style-type: none">0 - Oui, tout autant1 - Pas autant2 - Un peu seulement3 - Presque plus
<p>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</p> <ul style="list-style-type: none">3 - Oui, très nettement2 - Oui, mais ce n'est pas trop grave1 - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas0 - Pas du tout
<p>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</p> <ul style="list-style-type: none">0 - Autant que par le passé1 - Plus autant qu'avant2 - Vraiment moins qu'avant3 - Plus du tout
<p>5. Je me fais du souci</p> <ul style="list-style-type: none">3 - Très souvent2 - Assez souvent1 - Occasionnellement0 - Très occasionnellement
<p>6. Je suis de bonne humeur</p> <ul style="list-style-type: none">3 - Jamais2 - Rarement1 - Assez souvent0 - La plupart du temps
<p>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</p> <ul style="list-style-type: none">0 - Oui, quoi qu'il arrive1 - Oui, en général2 - Rarement3 - Jamais
<p>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</p> <ul style="list-style-type: none">3 - Presque toujours2 - Très souvent1 - Parfois0 - Jamais

<p>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</p> <p>0 - Jamais 1 - Parfois 2 - Assez souvent 3 - Très souvent</p>
<p>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</p> <p>3 - Plus du tout 2 - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 1 - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 - J'y prête autant d'attention que par le passé</p>
<p>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</p> <p>3 - Oui, c'est tout à fait le cas 2 - Un peu 1 - Pas tellement 0 - Pas du tout</p>
<p>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</p> <p>0 - Autant qu'avant 1 - Un peu moins qu'avant 2 - Bien moins qu'avant 3 - Presque jamais</p>
<p>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</p> <p>3 - Vraiment très souvent 2 - Assez souvent 1 - Pas très souvent 0 - Jamais</p>
<p>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</p> <p>0 - Souvent 1 - Parfois 2 - Rarement 3 - Très rarement</p>
<p>Scores</p> <p>Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____</p> <p>Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____</p>
<p>Interprétation</p> <p>Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :</p> <p>- 7 ou moins : absence de symptomatologie - 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.</p> <p>Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé</p>
<p>Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. <i>Acta Psychiatr. Scand.</i>, 1983, 67, 361-370.</p>

Annexe 12 : Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) (90)

Echelle de dépression CES-D selon Radloff (90)								
Durant la semaine dernière j'ai trouvé que :		jamais	Très rarement	occasionnellement	Assez souvent	fréquemment	En permanence	codage
CES-D1	J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D2	Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D3	J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amies	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D4	J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D5	J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D6	Je me suis senti(e) déprimé(e)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D7	J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D8	J'ai été confiant(e) en l'avenir	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D9	J'ai pensé que ma vie était un échec	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D10	Je me suis senti(e) craintif(ve)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D11	Mon sommeil n'a pas été bon	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D12	J'ai été heureux(se)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D13	J'ai parlé moins que d'habitude	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D14	Je me suis senti(e) seul(e)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D15	Les autres ont été hostiles avec moi	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D16	J'ai profité de la vie	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D17	J'ai eu des crises de larmes	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D18	Je me suis senti(e) triste	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D19	J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌
CES-D20	J'ai manqué d'entrain	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	┌

Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1:385-401, 1977.

Codage (sauf questions 4/8/12/16):

- Jamais = **0 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **0 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **1 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **2 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **3 pts**
- En permanence = **3 pts**

Codage questions 4/8/12/16:

- Jamais = **3 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **3 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **2 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **1 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **0 pts**
- En permanence = **0 pts**

Calcul du score global :

Faire la somme des points obtenus aux 20 questions

Annexe 13 : Patient Health Questionnaire-9 ou PHQ-9 (91)

Questionnaire PHQ-9 selon Spitzer et al. (91)				
Au cours des 14 derniers jours, à quelle fréquence les problèmes suivants vous ont-ils perturbé(e) ? <i>(Veuillez entourer le chiffre correspondant à votre réponse)</i>	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié du temps	Presque tous les jours
1. Peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses	0	1	2	3
2. Être triste, déprimé(e), ou désespéré(e)	0	1	2	3
3. Difficultés à s'endormir ou à rester endormi(e), ou dormir trop	0	1	2	3
4. Se sentir fatigué(e) ou manquer d'énergie	0	1	2	3
5. Avoir peu d'appétit ou manger trop	0	1	2	3
6. Avoir une mauvaise opinion de soi-même, ou avoir le sentiment d'être nul(le), d'avoir déçu sa famille ou de s'être déçu soi-même	0	1	2	3
7. Avoir du mal à se concentrer, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision	0	1	2	3
8. Bouger ou parler si lentement que les autres auraient pu le remarquer. Ou au contraire, être si agité(e) que vous avez du mal à tenir en place par rapport à d'habitude	0	1	2	3
9. Penser qu'il vaudrait mieux mourir ou envisager de vous faire du mal d'une manière ou d'une autre	0	1	2	3
	0	+	+	+
	Score total =			
Si vous êtes concerné(e) par au moins un des problèmes mentionnés ci-dessus, ce(s) problème(s) a-t-il (ont-ils) rendu votre travail, vos tâches à la maison ou votre capacité à vous entendre avec les autres difficile(s) ?				
Pas du tout difficile <input type="checkbox"/> Assez difficile <input type="checkbox"/> Très difficile <input type="checkbox"/> Extrêmement difficiles <input type="checkbox"/>				

Annexe 14 : Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy ou NDDI-E (9)

Échelle NDDI-E selon Micoulaud-Franchi et al. (9)				
Durant les 2 semaines écoulées <i>(Mettez une réponse pour chaque item)</i> 1 : jamais 2 : rarement 3 : parfois 4 : toujours ou souvent				
Tout est une lutte	1	2	3	4
Rien de ce que je fais n'est bien	1	2	3	4
Je me sens coupable	1	2	3	4
Je ferais mieux d'être mort(e)	1	2	3	4
Je me sens frustré(e)	1	2	3	4
J'ai des difficultés à trouver du plaisir	1	2	3	4
<p>L'échelle <i>Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy</i> (NDDI-E)¹, version Française², est une échelle validée de dépistage des épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) chez les patients avec une épilepsie. Il s'agit d'un auto-questionnaire (rempli par le patient). Le score total s'obtient en additionnant le score obtenu à chaque item. Un score total supérieur strictement à 15 doit faire suspecter un épisode dépressif majeur. La NDDI-E n'est pas une échelle de diagnostic de l'épisode dépressif majeur ni une échelle de sévérité de l'épisode. Il s'agit d'une échelle de dépistage. Si le score est > à 15, il est donc conseillé de faire confirmer le diagnostic par une évaluation clinique psychiatrique.</p>				
<p>¹ Gilliam et al., <i>The Lancet Neurology</i>, 2006 ² Micoulaud-Franchi et al., <i>Epilepsy and Behavior</i>, 2015</p>				

Annexe 15 : Questionnaire envoyé par courriel aux médecins inclus

Partie A: Vos caractéristiques

A1. Votre âge :

A2. Votre sexe :

- Féminin
- Masculin

A3. Depuis combien d'années êtes-vous installé(e) ?

A4. Vous travaillez en milieu :

- rural
- semi-urbain
- urbain

A5. Avez-vous une formation complémentaire en neurologie et/ou psychiatrie ?

- Oui
- Non

A6. Quel est le type de cette formation ? *(Si oui à la question A5)*

- Diplôme Universitaire (DU)
- Diplôme d'Étude Spécialisé Complémentaire (DESC)
- Autre

A7. Dans votre patientèle, suivez-vous des adultes épileptiques (>18 ans) ?

- Oui
- Non

A8. Combien ? *(Si oui à la question A7)*

- Entre 1 et 4
- Entre 5 et 10
- Plus de 10

A9. Si l'on s'intéresse au dernier patient majeur épileptique que vous avez vu en consultation: avait-il consulté un neurologue lors du diagnostic? *(Si oui à la question A7)*

- Oui
- Non
- Vous ne savez pas

A10. Pensez-vous que la confirmation du diagnostic d'épilepsie par un neurologue est nécessaire ?

- Oui
- Non

A11. Trouvez-vous que le retour de consultation avec le neurologue est facile ?

- Oui
- Non

Partie B: Vos connaissances sur la dépression chez les patients épileptiques

B1. Selon vous, quel pourcentage de patients épileptiques souffriront d'un épisode dépressif, vie entière ?

B2. Selon vous, l'épisode dépressif peut (plusieurs choix possibles):

- être une conséquence neurologique de la répétition des crises épileptiques
- être une conséquence psychologique de la chronicité de la maladie épileptique
- être un effet secondaire des traitements anti-épileptiques
- être un facteur de risque de développer une épilepsie et/ou une crise épileptique
- avoir des mécanismes physiologiques communs avec l'épilepsie
- aucune des propositions précédentes

B3. Utilisez-vous des traitements pharmacologiques anti-dépresseurs (sauf contre-indication spécifique) chez les patients épileptiques ?

- Oui
- Non

B4. Lesquels utilisez-vous ? (*Si oui à la question B3*)

- Tous sans distinction
- Certains plutôt que d'autres

B5. Quelle(s) classe(s) utilisez-vous en priorité (plusieurs choix possibles) ?

- Les Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)
- Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN)
- Les imipraminiques ou tricycliques (TCA)
- Les Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO)
- Autre

B6. Pourquoi ne peuvent-ils être utilisés selon vous (plusieurs choix possibles) ? (*Si non à la question B3*)

- Ils sont contre-indiqués dans l'épilepsie.
- Ils ont des effets proconvulsivants.
- Leur prescription est compliquée chez les épileptiques.
- C'est le rôle du neurologue et/ou du psychiatre de le prescrire.
- Autre

B7. Avez-vous déjà lu une ou plusieurs recommandations officielles sur ledépistage de la dépression chez les patients épileptiques ?

- Oui
- Non

B8. La ou lesquelles ? (*Si oui à la question B7*)

B9. Avez-vous déjà reçu des informations sur ce dépistage ?

- Oui
- Non

B10. Par qui avez-vous été informé(e) ? *(Si oui à la question B9)*

- Les autorités sanitaires (HAS, DGS, Anesm, autres)
- Une association de patients (Ligue Française Contre l'Épilepsie, Épilepsie France, autres)
- Une FMC ou un congrès
- L'industrie pharmaceutique
- Autre

Partie C: Dépistage de la dépression chez les patients épileptiques *(Si oui à la question A7)*

C1. Chez vos patients épileptiques, vous procédez au dépistage de la dépression :

- de manière systématique.
- seulement dans certaines situations.
- Jamais.

C2. À quelle fréquence ? *(Si « de manière systématique » à la question C1)*

- Moins d'une fois par an.
- Au moins une fois par an.

C3. Si vous le réalisez de manière orientée, vous le faites alors (plusieurs choix possibles) : *(si « seulement dans certaine situation » à la question C1)*

- en fonction d'antécédents d'épisode(s) dépressif(s) et/ou de tentative(s) de suicide
- en fonction d'addictions, et/ou de conduites à risques
- en fonction d'autres maladies chroniques (somatiques et/ou psychologiques)
- en fonction des événements de vie
- en fonction du sexe et/ou de l'âge
- au décours d'une crise épileptique
- en cas de non-observance du traitement anti-épileptique
- à la demande d'un tiers.
- Autre :

C4. De quel tiers ? *(Si « à la demande d'un tiers » à la question C3)*

- Le patient
- La famille du patient
- Une consœur ou un confrère
- Autre :

C5. Jamais, parce que (plusieurs choix possible) : *(Si « jamais » à la question C1)*

- c'est le rôle du psychiatre et/ou du neurologue.
- ça demande trop de temps.
- les patients épileptiques souffrent quasi-tous de dépression, donc pas besoin de les dépister.
- vous ne sauriez pas quoi faire en cas de dépistage positif.
- vous passez directement à la démarche diagnostique sur points d'appel, sans dépistage.
- il n'y a pas d'outils de dépistage validés pertinents pour les patients épileptiques.
- Autre :

C6. La dernière fois où vous avez réalisé ce dépistage, avez-vous eu besoin d'outils spécifiques (échelles et/ou questionnaires) ? (*Si « de manière systématique » ou « seulement dans certaines conditions » à la question C1*)

- Oui
- Non

C7. Quel outil avez-vous utilisé ? (*Si oui à la question C6*)

- BDI-II (Beck Depression Inventory II)
- CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression)
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)
- PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9)
- NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy)
- Autre :

C8. Vous n'avez pas utilisé d'outils parce que: (*Si non à la question C6*)

- vos connaissances et/ou votre expérience ont suffi.
- vous avez utilisé un outil non formalisé.
- Autre :

C9. Utilisez-vous le même outil à chaque fois ? (*Si oui à la question C6*)

- Oui
- Non

Partie D: L'échelle de dépistage NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy)

La NDDI-E a été validée pour le dépistage de l'Épisode Dépressif Majeur (EDM) chez le patient épileptique. Il s'agit d'un auto-questionnaire à remplir par le patient. Un score total > 15 fait suspecter un EDM.

Durant les deux semaines écoulées (mettez une réponse pour chaque item avec 1: jamais / 2: rarement / 3: parfois / 4: toujours ou souvent) :

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| ➔ Tout est une lutte | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ➔ Rien de ce que je fais n'est bien | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ➔ Je me sens coupable | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ➔ Je ferais mieux d'être mort(e) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ➔ Je me sens frustré(e) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ➔ J'ai des difficulté à trouver du plaisir | 1 | 2 | 3 | 4 |

Score Total :

D1. Trouvez-vous cette échelle rapide et facile à exécuter ?

- Oui
- Non

D2. Trouvez-vous la NDDI-E pertinente ?

- Oui
- Non

D3. Pourquoi la trouvez-vous pertinente (plusieurs choix possibles) ? *(Si oui à la question D2)*

- Elle explore bien les champs de la dépression.
- Elle va à l'essentiel.
- Elle vous paraît facilement compréhensible pour les patients.
- Autre :

D4. Pourquoi ne la trouvez-vous pas pertinente (plusieurs choix possibles) ? *(Si non à la question D2)*

- L'exploration des champs de la dépression est incomplète.
- Elle est trop succincte.
- Elle vous paraît difficilement compréhensible par les patients.
- Autre :

D5. Si vous utilisez une autre échelle de dépistage, préféreriez-vous utiliser la NDDI-E ?

- Oui
- Non

D6. Vous ne procédez pas au dépistage, mais le feriez-vous avec la NDDI-E ? *(Si « jamais » à la question C1)*

- Oui
- Non

Partie E: Chez le dernier patient épileptique chez qui vous avez suspecté un état dépressif (si oui à la question A7) :

E1. Avez-vous orienté vers un spécialiste pour poser le diagnostic de l'épisode dépressif ?

- Oui
- Non

E2. Vers qui ? *(Si oui à la question E1)*

- Un psychiatre.
- Un neurologue.
- Autre :

E3. Un traitement a-t-il été instauré ?

- Oui
- Non

E4. Par qui ? *(Si oui à la question E1)*

- Vous-même.
- Un psychiatre.
- Un neurologue.
- Autre :

E5. Quel type de traitement ? *(Si oui à la question E1)*

- Une psychothérapie.
- Un antidépresseur.
- Autre :

Annexe 16 : Résultats et analyses tirés des questionnaires retournés (n = 273)

Caractéristiques des médecins		Tous les médecins interrogés (n = 273)		Médecins suivant des patients épileptiques (n = 264)		Médecins dépistant au moins 1/an (n = 142)		Médecins ne dépistant pas 1/an (n = 122)		p	p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Sexe	Homme	152	55,7	148	56,1	89	62,7	59	48,4	0,02	
	Femme	121	44,3	116	43,9	53	37,3	63	51,6		
Age (années)*		43,8 - 9,5		44,2 - 9,5		43,9 - 8,8		44,5 - 10,3			0,65
Age (années)	< 31 ans	9	3,3	9	3,4	2	1,4	7	5,7	0,11	
	entre 31 et 40 ans	113	41,4	105	39,8	61	43,0	44	36,1	0,29	
	entre 41 et 50 ans	71	26,0	70	26,5	41	28,9	29	23,8	0,35	0,16
	entre 51 et 60 ans	65	23,8	65	24,6	30	21,1	35	28,7	0,16	
	> 60 ans	15	5,5	15	5,7	8	5,6	7	5,7	0,97	
Milieu d'exercice	rural	116	42,5	113	42,8	65	45,8	48	39,3	0,29	
	semi-urbain	91	33,3	89	33,7	48	33,8	41	33,6	0,90	0,40
	urbain	66	24,2	62	23,5	29	20,4	33	27,1	0,21	
Durée d'installation (années*)		12,0 - 9,0		12,3 - 9,7		11,8 - 9,2		12,9 - 10,7			0,35
Formation complémentaire	oui	25	9	25	9,5	23	16,2	2	1,6	< 10 ⁻³	
	non	227	83,0	219	83,0	111	78,1	108	88,5		
	sans réponse	22	8,0	20	7,6	8	5,6	12	9,8		
Patients épileptiques	Aucun	9	3,3	-	-	-	-	-	-		
	< 5	109	40,0	109	41,3	58	40,9	51	41,8	0,87	
	Entre 5 et 10	129	47,2	129	48,9	72	50,7	57	46,7	0,52	0,66
	> 10	26	9,5	26	9,9	12	8,5	14	11,5	0,40	
Confirmation du diagnostic par neurologue	oui	194	73,5	194	73,5	105	73,9	89	73,0	1,00	
	non	2	0,75	2	0,8	1	0,7	1	0,8		
	inconnu	62	23,5	62	23,5	34	23,9	28	23,0		
	sans réponse	6	2,3	6	2,3	2	1,4	4	3,3		
Retour consultation avec neurologue facile	oui	180	65,9	178	67,4	96	67,6	82	67,2	0,51	
	non	72	26,4	70	26,5	41	28,9	29	23,8		
	sans réponse	21	7,7	16	9,9	5	3,5	11	9,0		

* moyenne et écart type

Connaissances des médecins sur la dépression dans l'épilepsie		Tous les médecins interrogés (n = 273)		Médecins suivant des patients épileptiques (n = 264)		Médecins dépistant au moins 1/an (n = 142)		Médecins ne dépistant pas 1/an (n = 122)		p	p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Prévalence de la dépression chez les patients épileptiques selon les médecins (%), vie entière*		52,0 - 20,8		52,2 - 21,0		52,9 - 20,1		51,4 - 22,0			0,57
Selon les médecins interrogés, l'épisode dépressif chez les patients épileptiques peut :	être une conséquence neurologique de la répétition des crises épileptiques	206	75,5	197	74,6	107	75,4	90	73,8	0,77	
	être une conséquence psychologique de la chronicité de l'épilepsie	266	97,4	257	97,4	139	97,9	118	96,7	0,84	
	être un effet secondaire des traitements anti-épileptiques	178	65,2	172	65,2	87	61,3	86	70,5	0,12	0,29
	être un facteur de risque de développer une épilepsie et/ou une crise épileptique	92	33,7	87	33,0	55	38,7	32	26,2	0,03	
	avoir des mécanismes physiologiques communs avec l'épilepsie	101	37,0	96	36,4	57	40,1	39	32,0	0,17	
	aucune des propositions			2	0,76	2	1,41	0	0	0,5	
Utilisation d'anti-dépresseurs	oui	114	41,8	112	42,4	65	45,8	47	38,5		0,23
	non	159	58,2	152	57,6	77	54,2	75	61,5		
Anti-dépresseurs utilisés	Toutes les classes sans distinction	13	11,4	13	11,6	5	7,7	8	17,0		0,09
	Certaines classes seulement :	95	83,3	94	83,9	59	90,8	35	74,5		
	ISRS	91	79,8	90	95,7	57	96,6	33	94,3	0,62	
	IRNS	62	54,4	61	64,9	45	76,3	16	45,7	0,003	0,27
	TCA	2	0,8	2	2,1	2	3,4	0	0	0,53	
	Sans réponse	6	5,3	5	1,9	1	1,5	4	8,51		
Causes de non prescription d'anti-dépresseurs	ils sont contre-indiqués dans l'épilepsie	18	11,3	17	11,2	4	5,2	13	17,3	0,02	
	ils ont des effets proconvulsivants	41	25,8	39	25,7	11	14,3	28	37,3	$< 10^{-3}$	
	leur prescription est compliquée dans l'épilepsie	70	44,0	69	45,4	30	39,0	39	52,0	0,04	$< 10^{-3}$
	c'est le rôle du neurologue et/ou du psychiatre	129	81,1	129	84,9	74	96,1	55	73,3	0,25	
	autre	15	9,4	11	7,2	2	2,6	9	12,0	0,02	
Recommandations lues	oui	66	24,2	65	24,6	55	38,7	10	8,2		$< 10^{-3}$
	non	207	75	199	75,4	87	61,3	112	91,8		
Informations reçues	oui	53	19,4	53	20,1	45	31,7	8	6,6		$< 10^{-3}$
	non	204	74,7	198	75,0	91	64,1	107	87,8		
	sans réponse	16	5,9	13	4,9	6	4,2	7	5,7		

* moyenne et écart type

Modalité de dépistage		Médecins procédant au dépistage (n = 236)		Médecins dépistant au moins 1/an (n = 142)		Médecins ne dépistant pas 1/an (n = 94)		p	p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Utilisation d'un outil de dépistage	non	142	60,2	69	48,6	73	77,7		< 10 ⁻³
	oui	94	39,8	73	51,4	21	22,3		
Outils utilisés	BDI-II	15	16,0	12	16,4	3	14,3		0,18
	CES-D	6	6,4	3	4,1	3	14,3	0,12	
	HADS	11	11,7	6	8,2	5	23,8	0,06	
	PHQ-9	25	26,6	20	27,4	5	23,8	0,74	
	NDDI-E	9	9,6	8	11,0	1	4,8	0,67	
	Autres	28	29,8	24	32,9	4	19,1	0,22	
	Utilisation du même outil à chaque fois	65	69,2	50	68,5	15	71,4		
Causes d'absence d'utilisation d'outils	Connaissances et/ou expérience suffisants	107	75,4	52	75,4	55	75,3		0,99
	Pas d'outils formalisés utilisés	35	24,7	17	24,6	18	24,7		

NDDI-E		Tous les médecins interrogés (n = 273)		Médecins suivant des patients épileptiques (n = 264)		Médecins dépistant au moins 1/an (n = 142)		Médecins ne dépistant pas 1/an (n = 122)		p	p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Rapide et facile	oui	222	81,3	214	81,1	124	87,3	90	73,8		0,005
	non	51	18,7	50	18,9	18	12,7	32	26,2		
Pertinente	oui	200	73,3	193	73,1	119	83,8	74	60,7		< 10 ⁻³
	non	73	26,7	71	26,9	23	16,2	48	39,3		
oui	explore bien les champs de la dépression	118	59,0	115	59,6	79	66,4	36	48,7		0,53
	va à l'essentiel	147	73,5	141	73,1	89	74,8	52	70,3	0,49	
	compréhensible pour le patient	107	53,5	103	53,4	62	52,1	41	55,4	0,65	
	autres	5	2,5	5	2,6	4	3,4	1	1,4	0,65	
	exploration incomplète de la dépression	24	32,9	22	31,0	5	21,7	17	35,4	0,24	
non	trop succincte	29	39,8	28	39,4	8	34,8	20	41,7		0,90
	difficilement compréhensible par les patients	7	9,6	7	9,9	1	4,4	6	12,5	0,42	
	autres	5	6,9	5	7,0	1	4,4	4	8,3	1	
Préférée à l'outil utilisé en dernier		-	-	71	83,5	55	84,6	16	80,0		0,89
Possiblement utilisée si pas d'outil utilisé la dernière fois		-	-	33	23,2	15	21,7	18	24,7		0,68

Prise en charge du dernier patient chez qui un épisode dépressif a été suspecté		Médecins suivant des patients épileptiques (n = 264)		Médecins dépistant au moins 1/an (n = 142)		Médecins ne dépistant pas 1/an (n = 122)		p	p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Orientation vers un spécialiste	non	87	33,0	35	24,7	52	42,6	0,002	
	oui	177	67,1	107	75,4	70	57,4		
	psychiatre	141	79,7	87	81,3	54	77,1		0,50
	neurologue	36	20,8	20	18,7	16	22,9		
Instauration d'un traitement	non	110	41,7	57	40,1	53	43,4	0,59	
	oui	154	58,3	85	59,9	69	56,6		
	après orientation	104	67,5	57	67,1	47	68,1		0,89
	sans orientation	50	32,5	28	32,9	22	31,9		
Prescripteurs	médecins généralistes	47	30,5	27	31,8	20	29,0	0,71	0,29
	psychiatres	76	49,4	40	47,1	36	52,2	0,53	
	neurologues	26	16,9	17	20,0	9	13,0	0,25	
	autres	5	3,3	1	1,2	4	5,8	0,17	
Traitements	anti-dépresseur	82	31,1	44	51,8	38	55,1	0,68	0,3
	psychothérapie	35	13,3	22	25,9	13	18,8	0,30	
	psychothérapie + anti-dépresseur	32	12,1	18	21,2	14	20,3	0,89	
	autre	5	1,9	1	1,2	4	5,8	0,17	

Prescriptions selon la spécialité des médecins		Médecins prescripteurs suivant des patients épileptiques (n = 154)		Médecins prescripteurs dépistant au moins 1/an (n = 85)		Médecins prescripteurs ne dépistant pas 1/an (n = 69)		p	p
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
médecins généralistes (n = 47)	psychothérapie	4	2,6	3	3,5	1	1,5	0,63	0,68
	anti-dépresseur	34	22,1	20	23,5	14	20,3	0,76	
	psychothérapie + anti-dépresseur	8	5,2	4	4,7	4	5,8	0,94	
	autre	1	0,7	0	0	1	1,5	0,43	
psychiatres (n = 76)	psychothérapie	28	18,2	18	21,2	10	14,5	0,12	0,11
	anti-dépresseur	25	16,2	9	10,6	16	23,2	0,04	
	psychothérapie + anti-dépresseur	23	14,9	13	15,3	10	14,5	0,65	
neurologues (n = 26)	psychothérapie	3	2,0	1	1,2	2	2,9	0,27	0,69
	anti-dépresseur	22	14,3	15	17,7	7	10,1	0,53	
	psychothérapie + anti-dépresseur	1	0,7	1	1,2	0	0	1	
autres (n = 4)	anti-dépresseur	1	0,7	0	0	1	1,5	1	1
	autre	4	2,6	1	1,2	3	4,4	1	

Traitements instaurés (n = 154) selon la spécialité des prescripteurs chez le dernier patient épileptique adulte vu par les médecins généralistes et présentant un possible épisode dépressif

	Psychothérapie			Anti-dépresseur			Psychothérapie + anti-dépresseur			Autre		
	n	(%)	p	n	(%)	p	n	(%)	p	n	(%)	p
Médecin généraliste	4	11,4	0,005	34	41,5	0,003	8	25,0	0,45	1	20,0	-
Psychiatre	28	80,0	<10⁻³	25	30,5	<10⁻³	23	71,9	0,004	0	0	-
Neurologue	3	8,6	0,14	22	26,8	<10⁻³	1	3,1	0,02	0	0	-
Autre	0	0	-	1	1,2	-	0	0	-	4	80,0	-
	35	100		82	100		32	100		5	100	

RESUME

Vie entière, près d'un patient épileptique sur trois souffrirait d'un épisode dépressif mais seulement la moitié des cas serait diagnostiquée. Le dépistage de la dépression chez les épileptiques permettrait alors une meilleure prise en charge de ses patients.

Objectifs : L'objectif principal de cette étude était de faire le point sur la réalisation du dépistage de la dépression chez les épileptiques par les médecins généralistes (MG) installés de Gironde.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude transversale sur les pratiques des MG girondins du 28 janvier au 28 février 2019. 1000 omnipraticiens issus de l'annuaire aléatoire de santé de la sécurité sociale (ameli.fr) ont été contactés par téléphone. 276 ont accepté de remplir un auto-questionnaire en ligne (Limesurvey).

Résultats : 273 questionnaires ont été recueillis. 96,7 % des MG suivaient des patients épileptiques. 53,8 % dépistaient systématiquement au moins une fois par an, 8,7 % moins d'une fois par an, 26,9 % de manière orientée et 10,6 % jamais. Ils étaient 9,5 % à avoir une formation complémentaire en neurologie et/ou psychiatrie, 24,6 % à avoir lu des recommandations et 20,1 % à avoir reçu des informations sur le sujet. Lors du dernier dépistage réalisé, 39,8 % avaient utilisé un outil de dépistage formalisé. Ils étaient 81 % à trouver la NDDI-E facile et rapide, 73 % pertinente et 83,5 % à la préférer au dernier outil utilisé. Un traitement a été instauré dans 58,3 % des cas où un épisode dépressif avait été suspecté.

Conclusion : Cette étude souligne la nécessité de sensibiliser les médecins généralistes sur la dépression dans l'épilepsie afin de la dépister au plus près des recommandations actuelles. Nous proposons un dépistage systématique et annuel à l'aide de la NDDI-E.

Titre en anglais : State of play of screening for epileptic patients' depression by GPs in Gironde.

Discipline : Médecine générale

Mots clés : Dépistage ; Dépression ; Épilepsie ; Médecin Généraliste ; Gironde

U.F.R. Des Sciences Médicales, Université de Bordeaux

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis 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 leurs 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.