



HAL
open science

Stress et épilepsie : Impact des événements de vie négatifs sur le développement de l'épilepsie

Joanne Girard

► **To cite this version:**

Joanne Girard. Stress et épilepsie : Impact des événements de vie négatifs sur le développement de l'épilepsie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02921859

HAL Id: dumas-02921859

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02921859>

Submitted on 25 Aug 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.

**Stress et épilepsie : Impact des événements de vie négatifs sur le
développement de l'épilepsie**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 12 Février 2020

Par Madame Joanne GIRARD

Née le 5 mai 1988 à Marseille 05^{ème} (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe	Président
Monsieur le Professeur BARTOLOMEI Fabrice	Assesseur
Monsieur le Professeur DA FONSECA David	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel	Directeur

**Stress et épilepsie : Impact des événements de vie négatifs sur le
développement de l'épilepsie**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 12 Février 2020

Par Madame Joanne GIRARD

Née le 5 mai 1988 à Marseille 05^{ème} (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe	Président
Monsieur le Professeur BARTOLOMEI Fabrice	Assesseur
Monsieur le Professeur DA FONSECA David	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel	Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

MES REMERCIEMENTS

Aux Chefs hospitaliers qui ont marqué mon parcours :

- M. le Professeur BARTOLOMEI Fabrice qui a été le support de ce travail de thèse mais aussi d'un stage d'internat très enrichissant.

Je suis admirative de votre pratique hospitalière attentive, humaine et d'une exceptionnelle qualité.

- M. le Dr CERMOLLACCE Michel qui a participé à ce travail de thèse, m'a dirigée avec patience, constance et bienveillance, m'a fait bénéficier de ses remarques pertinentes, de sa disponibilité et qui me fait l'honneur d'être mon directeur de thèse.

- M. le Pr LANCON Christophe qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

- M. le Pr DA FONSECA David qui a suivi mon parcours en pédopsychiatrie pendant un an à l'espace Arthur, dans des conditions d'apprentissage et de formation d'une grande valeur.

- M. le Dr ZENDJIDJIAN Xavier, j'ai également fait un an dans votre service, une année extrêmement bénéfique en terme de formation que ce soit l'unité d'hospitalisation temps plein adultes ou la consultation, une année très riche pour mon internat et une source d'inspiration au contact des professionnels soignants.

- Au Dr Flavie DERYNCK qui m'a accueillie à la consultation post-traumatique, lieu de stage où je me suis épanouie et révélée dans une pratique que je compte faire vivre et évoluer dans mon quotidien professionnel.

Merci pour les perspectives à venir.

Aux médecins et équipes des services hospitaliers de mon internat :

Merci de m'avoir permis d'intégrer vos équipes et d'observer des pratiques médicales diverses qui ont nourri mes expériences et mon esprit de jeune interne en formation.

Par ordre chronologique le Dr QUILICHINI Stéphane, le Dr TORRES Dolorès et le Dr EL FERRAIH Toufik au sein du Centre Médico-psychologique de la Belle de Mai où j'ai fait mes premières consultations.

Le service du Pr LANCON Christophe, unité temps plein psychiatrie adulte ORION, Sainte-Marguerite avec le Dr BORWELL Baptiste et le Dr RICHERI Raphaëlle.

Le service du Pr CECCALDI, hôpital de jour de neuropsychologie, la Timone avec le Dr FELICIAN Olivier, le Dr KORIC Lejla, le Dr DUFOURNET Boris et CAMPAGNE Sandra.

Le service du Pr BARTOLOMEI Fabrice, hôpital de semaine de neurophysiologie, la TIMONE avec le Dr TREBUCHON Agnès, le Dr MC GONIGAL Aileen, le Dr PENNAROLI Daniela, le DR VAUGIER Lisa, le Dr BONINI Francesca, le Dr LAGARDE Stanislas et toute l'équipe infirmière géniale, merci Mireille, Cathy et Murielle.

Le service du Dr ZENDJIDJIAN Xavier, unité d'hospitalisation temps plein en psychiatrie adulte, la CONCEPTION avec le Dr TESTARD Julien, le Dr LIMOUSIN Sandrine, Laura GAUTHEREAU, Delphine, Wilson et Faustine.

La consultation post-traumatique et le service de liaison avec le Dr DERYNCK Flavie, le Dr FAGULAT Claire, le Dr VANBORRE Vicky, Valérie GUYON, Liliane, Marie GHIRARDI Gaëlle CAPITAIN, Nicole DE ROUGEMONT, Katia, Alexandra.

Le Service du Dr DA FONSECA David, hospitalisation temps plein en pédopsychiatrie à l'espace Arthur avec le Dr BAT Flora, le Dr JOVER Chloé, le Dr BROUSSE Marion, et toute l'équipe infirmière.

Le Dr BAZALNI Céline que j'ai surtout côtoyée pendant mes garde et pour qui j'ai une grande admiration.

A tous ceux qui ont marqué mon parcours médical :

Une pensée toute particulière au Dr Baptiste BORWELL, au Dr Julien TESTARD et au Dr Vicky VANBORRE, qui au-delà de l'aspect professionnel irréprochable m'ont touchée plus particulièrement sur le plan humain.

Par ordre chronologique l'externat :

A mon groupe KQGV, on ne change pas une équipe qui gagne, merci d'être présents à mes côtés depuis tout ce temps.

Guillaume, une belle amitié qui s'est créée sur les bancs de la faculté, et maintenant tu es un ami proche qui m'a permis de côtoyer ta sphère personnelle et de rencontrer Viviana.

Karen, depuis a peu près une décennie que je te connais, tu es une amie très chère, à ton contact j'ai aussi découvert Quentin, sacré personnage qu'il serait dommage de ne pas connaître : je vous adore.

Pendant mon internat :

Maud j'ai fait ta connaissance dès le début de l'internat, je t'admire pour ta force de caractère, ta gentillesse à toute épreuve, ton sérieux et ta compétence. Tu n'es pas là ce soir mais j'ai hâte de venir vous visiter au Québec avec Nico.

Sheldon, mon premier co-interne avec une récurrence par la suite, merci pour les rires et la bonne énergie que tu as communiqués aux équipes et dont j'ai pu bénéficier également.

Céline ma deuxième co-interne, j'ai appris à te découvrir et plus qu'une co-interne tu es devenue une amie. Travailler avec toi a été un plaisir, tu es une personne entière, très agréable, compétente, sérieuse, fiable et quels beaux éclats de rire entre nous !!!!

Agnès, tu as accompagné mes premiers pas en neurologie avec une extrême gentillesse. J'ai beaucoup apprécié ce stage et tu en es l'une des raisons.

Victoire, Catherine, Damien, Anna et Gabriel, Merci d'avoir été là, ce petit groupe m'a laissé de très bon souvenirs que ce soit en stage ou lors des soirées communes.

J'ai vraiment apprécié de travailler à vos côtés et notamment avec Victoire et Catherine avec qui j'étais dans l'unité.

Olivier, toujours agréable et de bonne humeur, artiste de surcroit qui a apporté cette touche personnelle au sein du service. Quel plaisir de travailler avec toi.

Laurine, Eugénie, Caroline, encore une fois j'ai eu de la chance, bonne dynamique et bon équilibre dans cette équipe de co-internes, vous êtes de belles personnes avec lesquelles j'ai aimé partager des moments pendant le stage et en dehors.

A ma famille :

Tout d'abord ma mère qui est mon pilier depuis toutes ces années et à l'origine de ma force.

Tu m'a appris et m'apportes l'amour inconditionnel.

Je n'aurais pas pu rêver meilleure maman, si un jour j'ai des enfants j'espère être à ta hauteur et à celle de ma bien aimée grand-mère.

À toi ma Lucie si douce et si belle.

Je vous aime.

À mon frère Fabrice, pour les innombrables souvenirs qui nous lient et qui font partis de nos identités.

À mes tantes, Jocelyne et Dominique, J'ai tant de chance de vous avoir, j'ai été baignée par votre amour, votre joie, votre soutien et bien plus, merci pour tout.

À mon oncle Richard dont l'optimisme et la nonchalance m'ont sûrement été communicatifs.

À mon oncle Pierre et ma tante Marie-Do que je chéris de loin et qui sont dans mes pensées.

À Didier, merci capitaine Legrain pour ces merveilleuses évasions à bord de Galaad.

À mon oncle Jeannot et ma tante Christiane qui forment un si beau couple.

À Marie-Claire et Henri pour votre bonne humeur constante et votre présence toujours agréable.

À tous les autres membres de ma famille cousins, cousines, amis de la famille, je suis consciente de la chance que j'ai de vous avoir auprès de moi.

Pensées à Hélène et Marc, Stéphane et Valérie, Karine, Céline et Gilles, Mathieu, Audrey et Laurie, Joëlle, Joël.

Petite dédicace à Frédéric et Axelle avec qui j'ai une complicité affectueuse et humoristique toute particulière.

À Evelyne, Solange et Marie dont la présence chaleureuse m'a accompagnée dès l'enfance.

A Aurélien, même si tu ne partages plus ma vie, il est important pour moi de t'inclure dans ce chapitre pour ces six ans où tu as été présent.

Le souvenir de ces années passées ensemble m'est précieux et les épreuves partagées ont consolidé mon attachement profond envers toi.

À ma filleule Clara, dont la naissance, comme une petite bombe, a ébranlé ma vie depuis environ deux ans de ça et qui y a instillé une bonne dose de bonheur.

À mes amis :

Tout d'abord mon trio d'amies intimes :

Par ordre d'apparition dans ma vie : Karen, Sabrina, Céline, vous êtes comme mes sœurs, Vous faites partie de mon identité et m'apportez un bonheur immense, si différentes qu'on soit je vous remercie pour ce lien incroyable qui lie nos vies.

Clémentine, une amitié de longue date également, qui m'est tout aussi précieuse.

Kevin et Éric, je vous adore, encore des personnes incroyables avec qui je partage plein de souvenirs.

Elisabeth et Robert, pour m'avoir intégré dans la famille LOPEZ dès mon plus jeune âge.

Edith, Claude, Annie, Pierre Laurent et Audrey que je chéris pour l'amour et la chaleur familiale que je ressens à vos côtés depuis que je connais Céline.

Nelly, Didier, Bryan, Ioni pour les rires et bons moments partagés.

Ilya, évidemment, merci de m'avoir accueilli à Washington, ma seconde maison de 2019, je suis heureuse d'avoir pu bien mieux connaître la personne généreuse, ouverte d'esprit et brillante que tu es.

Fatima et Smain, encore une autre famille dans laquelle je me sens bien et intégrée, merci pour cette chaleur humaine.

Philippe je t'ai connu par le biais de la danse depuis plus d'une décennie et le temps n'a pas altéré notre lien, et de plus tu as amené dans ma vie une autre personne qui m'est chère : Yanai.

À mes amis salsa pour tous les moments de joie et de danse passés ensemble : Jessica et Nicolas, Carine, Raymond.

Ayoub, que j'ai l'impression de connaître depuis très longtemps, et qui me fait l'immense plaisir de participer à cet événement.

À Ismaël et toute la troupe du Mund'Art :

Ismaël, tu es une personne d'une grande valeur, j'ai de la chance de t'avoir rencontré.

Max, merci pour ta façon d'être et ce lieu magique qui a marqué mon année 2019 et m'a permis de rencontrer de nouvelles belles personnes, je pense à vous : Linda, Stéphane et Antonio.

Thierry tu fais également partie des belles rencontres de 2019, merci pour tous ces beaux moments partagés.

« Les folies sont les seules choses qu'on ne regrette jamais »

Oscar Wilde

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	3
• I.A Définition épilepsie et forme d'épilepsie.....	3
• I.B Relation bidirectionnelle entre épilepsie et troubles psychiatriques.....	4
II. MODÈLE DIATHÈSE-STRESS.....	6
• II.A Le stress comme source potentielle d'épileptogénèse.....	6
• II.B Études cliniques illustratives du lien étiologique stress/épilepsie.....	7
• II.C TSPT et épilepsie.....	9
- II.C.1 Définition de l'état de stress post-traumatique.....	9
- II.C.2 Études cliniques : un pas vers la psycho-épileptogénèse.....	11
III. MODELES ANIMAUX.....	13
• III.A Modèle d'épilepsie acquise.....	13
• III.B Modèle d'épilepsie génétique.....	14
• III.C. Modèle animal : Modèle diathèse-stress.....	14
IV. APPROCHE PSYCHIATRIQUE.....	17
• IV.A. Lien entre événement de vie stressant et pathologie psychiatrique.....	17
- IV.A.1 Liens historiques.....	17
- IV.A.2 Psychopathologie.....	19
• IV.B Aspects méthodologiques du recueil des événements de vie en psychiatrie....	20
• IV.C Échelles.....	22
V. ANALYSE D'UNE COHORTE S-EEG.....	26

VI. CAS CLINIQUES.....	28
• VI.A REFLEXIONS À PARTIR DE CAS CLINIQUES.....	28
• VI.B Cas clinique numéro un.....	28
- VI.B.1 Histoire de l'épilepsie.....	28
- VI.B.2 Histoire de vie.....	29
- VI.B.3 Évaluation psychiatrique standardisée.....	31
- VI.B.4 Conclusion.....	33
• VI.C Cas clinique numéro deux.....	34
- VI.C.1 Histoire de l'épilepsie.....	34
- VI.C.2 Histoire de vie.....	35
- VI.C.3 Exemple de prise en charge centrée sur le trauma chez une patiente présentant une épilepsie temporale d'apparition tardive.....	36
- VI.C.4 Évaluation psychiatrique standardisée.....	40
- VI.C.5 Conclusion.....	41
 VII. DISCUSSION CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	 43
 VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	 47
 IX. ANNEXE.....	 55

Stress et épilepsie : Impact des événements de vie négatifs sur le développement de l'épilepsie.

I INTRODUCTION

I.A Définition épilepsie et forme d'épilepsie.

L'épilepsie est une des maladies neurologiques les plus fréquentes. Environ 5% de la population mondiale connaîtra une crise au cours de sa vie, et 3% développera une épilepsie. Elle résulte d'une altération des rythmes cérébraux qui provoque de façon transitoire des crises d'épilepsie.

Définition Épilepsie :

L'Organisation Mondiale de la Santé (Megiddo *et al.*, 2016) estime que l'épilepsie touche environ 50 millions de personnes dans le monde et entre 500 et 750 000 en France.

Selon Fisher *et al.* (2005), l'épilepsie est « *le nom d'un trouble cérébral caractérisé principalement par des interruptions récurrentes et imprévisibles de la fonction cérébrale normale, appelées crises d'épilepsie* » (p.470). Il existe de nombreuses étiologies possibles : lésionnelle (traumatique, vasculaire, tumorale, malformative), développementale, inflammatoire, infectieuse, métabolique ou encore génétique, et il existe de nombreux patients avec une épilepsie dont l'étiologie n'est pas connue (Scheffer *et al.*, 2017). Fisher *et al.* (2017) définissent une crise d'épilepsie comme « *Une apparition transitoire de signes et/ou de symptômes due à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau* » (p.523).

Les classifications actuelles distinguent deux types d'épilepsie : les épilepsies généralisées caractérisées par une décharge paroxystique qui concerne l'ensemble du cortex cérébral. Ces épilepsies sont d'emblée étendus, bilatérales cortico-sous-corticales, symétriques et peuvent provoquer différents types de crises : absences, crises myocloniques, cloniques, atoniques, toniques et tonico-cloniques. La plupart des épilepsies généralisées sont liées à une prédisposition génétique (épilepsies généralisées idiopathiques).

Les épilepsies focales sont caractérisées par une origine relativement localisée des crises. Cependant la notion de réseaux épileptogènes a été progressivement introduite pour comprendre la complexité et la dynamique des crises focales pharmaco-résistantes. Le concept

de réseau épileptogène permet de décrire de façon probablement plus réaliste la distribution des anomalies épileptogènes dans le cerveau et celle-ci constitue un facteur crucial dans l'identification de la distribution anatomique du processus épileptogène (Bartolomei *et al.*, 2017).

I.B. Relation bidirectionnelle entre épilepsie et troubles psychiatriques

Les problématiques psychiatriques touchent beaucoup de patients épileptiques, ce qui contribue significativement à l'altération de la qualité de vie ressentie. Les troubles psychiatriques dans l'épilepsie sont sous-diagnostiqués et sous-traités. En outre, des éléments suggèrent que les troubles psychiatriques peuvent agir comme facteur de risque pour certains types d'épilepsie et favorisent la progression de la maladie dans des cas établis, promouvant l'existence d'une relation bidirectionnelle entre épilepsie et psychopathologie.

Comme les relations de cause à effet peuvent être difficiles à établir dans les études humaines, des modèles animaux appropriés fournissent des outils valables dans l'étude des interactions entre épilepsie et troubles liés au stress. En effet, beaucoup de modèles d'épilepsie affichent des phénotypes comportementaux qui sont le reflet de troubles psychiatriques.

Inversement, un environnement stressant semble favoriser la vulnérabilité au développement de l'épilepsie. La compréhension des relations entre l'épilepsie et troubles psychiatriques associés, faciliterait le traitement efficace des troubles de l'humeur dans l'épilepsie.

Les troubles psychiatriques sont fréquemment présents chez les patients épileptiques, avec plus de 35% des patients atteints (Tellez-Zentano JF *et al.*, 2007).

Ces comorbidités qui comprennent, dépressions, troubles anxieux, psychoses, troubles cognitifs, ont été associés par la plupart des cliniciens comme affectant de façon prédominante les patients présentant une épilepsie acquise. Des données récentes vont à l'encontre des hypothèses de longue date concernant l'association entre la psychopathologie et le type d'épilepsie. Ainsi l'idée d'un lien particulier entre l'épilepsie du lobe temporal et les troubles affectifs s'est progressivement affaiblie avec l'appréciation croissante de l'anxiété et des troubles de l'humeur dans les épilepsies à foyer extra-temporal (Adams SJ *et al.*, 2008) et les épilepsies généralisées (Akanuma N *et al.*, 2008).

D'autres données suggèrent que les épilepsies génétiques sont peut-être aussi susceptibles aux plaintes psychiatriques que les épilepsies acquises (Adams SJ *et al.*, 2008) ; Christensen J *et al.*, 2007) ; (Hermann B *et al.*, 2008) ; (Maria de Araújo Filho G *et al.*, 2011).

Ces comorbidités ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients et peuvent être même plus préjudiciables que l'épilepsie elle-même. La prévalence sur la vie entière des idéations suicidaires chez les patients épileptiques est de 25% (Tellez-Zentano JF *et al.*, 2007), ce pourcentage est beaucoup plus élevé que dans la population générale.

L'augmentation de la prévalence de la psychopathologie dans l'épilepsie a été attribuée de façon variable aux conséquences psychosociales du vivre avec un trouble neurologique (stigma), aux effets à long terme des médicaments, aux effets dommageables répétés des crises sur le cerveau, ou à une anomalie neurobiologique commune sous-jacente (Kanner AM, 2006). Selon une théorie alternative soutenue par des études cliniques et expérimentales il existe une relation bidirectionnelle entre épilepsie et troubles de l'humeur (Kanner AM, 2011). Des individus ayant des troubles de l'humeur ou neurocomportementaux ont un risque très élevé de développer une épilepsie (Forsgren L, 1990) ; (Hesdorffer DC *et al.*, 2006) ; (Jones JE, 2007). Ces études suggèrent que l'épilepsie peut prédisposer au développement de troubles psychiatriques et qu'inversement le risque de développer une épilepsie est augmenté par une psychopathologie préexistante.

De plus les troubles de l'humeur exacerberaient la progression et la sévérité de la maladie. Une vie marquée par la dépression précédant le début de l'épilepsie ou une psychopathologie de présentation plus sévère est prédictif d'un moins bon contrôle médical (Hitiris, N *et al.*, 2007) ; (Petrovski S *et al.*, 2010) et chirurgical (Kanner AM *et al.*, 2009).

Le stress, fortement associé aux pathologies psychiatriques, est fréquemment rapporté par les patients comme un facteur précipitant des crises (Frutch MM *et al.*, 2000) ; (Nakkenko *et al.*, 2005). Il existe une littérature, éparse, abondante et variée qui traite des liens existant entre le stress et la maladie épileptique.

On constate très fréquemment des troubles psychiatriques chez les patients épileptiques, cependant la science peine à établir leurs liens. Si des travaux récents remettent en question l'association de liens particuliers entre psychopathologie et types d'épilepsies, ils confirment cependant la coexistence et l'interaction entre psychopathologie et tous types d'épilepsies.

II MODÈLE DIATHÈSE STRESS

II.A. Le stress comme source potentielle d'épileptogénèse

Nous nous intéressons ici plus spécifiquement au rôle du stress dans le développement de l'épilepsie. Dans la première partie de ce mémoire, nous résumons le cadre conceptuel dans lequel ce questionnement se situe. Les relations de cause à effet sont difficiles à mettre en évidence dans des études humaines (études longues, difficiles, chères et souvent biaisées par les effets des traitements et beaucoup d'autres variables).

Les modèles animaux fournissent des outils valables avec lesquels étudier les interactions entre épilepsie et troubles liés au stress, notamment comment les troubles psychiatriques peuvent prédisposer à l'épilepsie. Une littérature clinique émergente suggère une relation bidirectionnelle entre l'épilepsie et les troubles de l'humeur, (Kanner AM *et al.*, 2011).

Le stress étant en grande partie générateur des troubles psychiatriques. Nous présenterons l'état actuel de la littérature quant à l'influence du stress qu'il soit précoce ou plus tardif sur la probabilité du développement des crises et de l'épilepsie.

Le stress a été bien documenté en tant que facteur déclencheur dans l'épilepsie (Kotwas *et al.*, 2017); (McKee *et al.*, 2017) mais un peu moins en tant que facteur causal. C'est ce lien de causalité qui nous intéresse plus particulièrement.

Une hypothèse actuelle, s'appuie sur le modèle diathèse-épilepsie (Bernard C, 2016). Selon cette hypothèse l'épilepsie et ses comorbidités, comme la dépression et les troubles cognitifs, se produisent lorsque certains seuils spécifiques sont dépassés. Ces seuils dépendent de la vulnérabilité d'un individu donné. Dans le modèle diathèse-stress cette vulnérabilité peut prendre la forme de facteurs génétiques, psychologiques, biologiques, ou de situations et est donc contrôlée par de multiples facteurs génétiques et environnementaux.

La potentialité d'une activité épileptique est endogène à la plupart des réseaux neuronaux, à partir du moment où on altère assez fortement le réseau, par exemple un choc par électroconvulsivothérapie déclenchera une crise dans n'importe quel cerveau humain « normal » (Luttges and McGaugh 1967). Les crises à début focal et leur dynamique, qu'elles soient provoquées dans un tissu cérébral « normal », ou bien spontanées dans un réseau épileptique chronique, semblent suivre des règles universelles à travers les espèces et les régions cérébrales (Jirsa *et al.*, 2014).

Qu'est ce qui détermine le seuil chez un individu donné ?

Beaucoup d'épilepsies sont liées à une lésion cérébrale d'origine, telle que les mutations, le stress dans la vie précoce, les traumatismes cérébraux, les méningites, etc. (Goldberg and Coulter, 2013). Cette lésion cérébrale induirait un changement dans les circuits cérébraux, ce qui diminuerait le seuil et rendrait possible l'apparition de crises spontanées. Dépister les mécanismes qui sous-tendent la modification du seuil épileptogène apparaît très complexe car l'épilepsie est une maladie multifactorielle, dans le sens où une altération donnée n'aboutira pas au même résultat chez deux individus.

Par exemple les mutations dans les formes familiales d'épilepsies sont caractérisées par une pénétrance incomplète et par différentes formes d'épilepsie chez les membres de la famille portant la même mutation (Depienne *et al.*, 2010)(23); (Scheffer, 2011).

De la même façon, certaines altérations cérébrales comme les traumatismes cérébraux ou les convulsions fébriles, augmentent seulement la probabilité de développer une épilepsie plus tard dans la vie (Bolkvadze and Pitkanen, 2012) ; (Choy *et al.*, 2014).

Il est évident que l'interaction gène/environnement joue un rôle crucial. Si on s'intéresse à la partie environnementale et notamment aux événements de vie passés des individus, des études rétrospectives suggèrent que plusieurs facteurs de risque augmentent la probabilité de développer une épilepsie. Ainsi, un épisode de dépression plus tôt dans la vie peut favoriser le développement d'une épilepsie (Hoppe and Helger, 2011)(27); (Hesdorffer *et al.*, 2012)(29).

Le rôle du stress en tant que facteur causal de l'épilepsie est complexe à mettre en évidence de par la nature multifactorielle de cette maladie (modèle diathèse-épilepsie).

Ce questionnement est très difficile à investiguer par des études cliniques et expérimentales car les événements passés peuvent modifier le système sans donner lieu à un phénotype évident.

II.B. Études cliniques illustratives du lien étiologique stress/épilepsie

Le stress est l'évènement le plus étudié en relation avec les maladies (McEwen, 2013). Le modèle diathèse-stress considère l'accumulation de stress comme un déclencheur de la maladie, qui donne une prédisposition aux individus (Bernard C). Par extension dans le modèle diathèse-épilepsie, un passé marqué par le stress augmenterait la charge allostatique de certains individus, changeant leur diathèse et les prédisposant à l'épilepsie et à ses comorbidités (Becker *et al.*, 2015). Une altération cérébrale agirait avec ce modèle comme un déclencheur pour le développement de l'épilepsie et/ou de ses comorbidités.

Un tel modèle pourrait rendre compte du fait que seulement certains individus développent une épilepsie après une lésion cérébrale donnée, et aussi pourquoi certains développent des comorbidités après le début de la maladie. En d'autres termes une lésion épileptogène agirait comme un stresser, permettant le dépassement du seuil chez les sujets prédisposés. De nombreuses données cliniques soutiennent ce modèle. Par exemple il a été suggéré que la dépression favorise la possibilité de développer une épilepsie plus tard dans la vie (Hesdorffer *et al.*, 2006), (Hoppe and Helger, 2011) . L'étude de Baldin *et al.*, 2017, ajoute des éléments confortant l'idée que le stress est associé à une augmentation du risque de récurrence chez l'adulte. Dans ces exemples, les événements stressants entraînaient un phénotype (dépression) qui pouvait facilement être identifié. Cependant l'accumulation d'évènements stressants durant la vie peut laisser des traces, sans signes cliniques évidents chez certains individus qui deviennent alors « vulnérables ».

Un lien entre un événement initial très stressant et l'augmentation de la fréquence des crises chez des patients épileptiques a été étudié par Swinkels *et al.* 1995, lors de l'évacuation de Février 1995 aux Pays-Bas dans la province de Gelderland soumise à un fort risque d'inondation. Cette étude bien que basée sur une faible population suggère qu'il existe une relation entre un événement de vie stressant et la fréquence des crises.

Plus récemment après la catastrophe de Fukushima le 11/03/2011. Une étude rétrospective : Shibahara *et al.*, basée sur une petite population épargnée par le désastre de la région Kesenuma rapporte l'augmentation du nombre de patients présentant des crises d'épilepsie à la suite d'une catastrophe naturelle potentiellement mortelle (2011), par rapport aux données connues de 2008 à 2010. Ces données suggèrent que le stress associé à des situations potentiellement mortelles augmente la génération du nombre de crises.

En 2007, une étude a évalué le risque d'avoir un diagnostic d'épilepsie chez des parents exposés au stress sévère de la perte d'un enfant. Sur 21062 parents qui ont perdu un enfant au Danemark entre 1980 et 1996, il a été trouvé que le risque d'épilepsie était 50% supérieur comparé aux parents n'ayant pas subi cette perte. De plus le risque d'épilepsie augmentait pour les pères pendant les 3 premières années suivant la perte de l'enfant. Pour les mères ce risque perdurait pendant 18 ans (Christensen J, 2007).

En 2008, une étude menée par Li J *et al.*, a tenté de démontrer l'association entre le stress de vie précoce et la vulnérabilité à l'épilepsie. Cette étude a examiné cette association chez les enfants dont les mères avaient subi la perte d'un parent proche pendant leur grossesse, ou dans l'année précédant. L'étude a inclus plus de 1,5 millions d'enfants mais n'a pas trouvé de

différence dans la proportion d'hospitalisation pour cause d'épilepsie dans les groupes. Bien que non concluante cette recherche illustre les difficultés de telles études prospectives. Un lien entre un évènement initial très stressant (décès d'un parent, chômage), et le développement de maladies, incluant la « vulnérabilité émotionnelle », a été rapporté pour 50% des patients souffrant d'une épilepsie du lobe temporal (Lanteaume *et al.*, 2009).

En 2015, une étude longitudinale Gélisse, s'étendant sur 11 ans a été conçue pour évaluer exactement le phénomène du stress aigu comme facteur déclenchant de l'épilepsie. L'étude incluait des patients qui rapportaient un choc émotionnel dans les 3 mois précédant le début de l'épilepsie (22 patients sur 4618). Douze patients (54%) rapportaient un décès comme déclencheur, sept rapportaient qu'une relation de confiance s'était rompue, et trois patients (14%) ont été victimes de violence (en dehors d'abus sexuel). L'article conclut que des événements de vie stressants peuvent contribuer au développement de l'épilepsie. Le stress peut être en lien avec un traumatisme cliniquement identifiable par le développement d'un trouble de stress post-traumatique.

Le modèle diathèse-épilepsie, présenté ici fournit un cadre conceptuel afin de comprendre comment les événements de vie stressants passés et notamment les événements de vie traumatiques peuvent directement influencer l'apparition, la fréquence de l'épilepsie et de ses comorbidités. En ce qui concerne le stress lié aux événements de vie traumatique nous définirons d'abord l'état de stress post-traumatique puis nous verrons ensuite ses rapports avec l'épilepsie.

II.C. Syndrome de stress post-traumatique (TSPT) et épilepsie.

II.C.1. Définition de l'état de stress post-traumatique (Manuel de psychiatrie, Jumien-Daniel Guelfi et Frédéric Rouillon).

« L'état de stress post-traumatique, appelé trouble stress post traumatique dans le DSM, survient dans sa forme typique, à la suite d'un événement traumatique à potentialité mortifère ayant suscité frayeur et impuissance, et entraîné le plus souvent des troubles précoces soit en continuité avec ces troubles soit plus souvent après leur régression, c'est-à-dire après un temps de latence de durée variable, d'un à deux mois le plus souvent. » Il est inférieur à 6 mois pour la CIM-10 (survenue différée de l'ESPT), mais peut dépasser un an voire atteindre plusieurs

années comme chez certains vétérans du Vietnam. La continuité de la symptomatologie entre les troubles précoces qui s'enrichissent pour aboutir à l'ESPT est plus rare.

La clinique de l'ESPT comprend :

- Le syndrome de répétition ou de reviviscence :

il est pathognomonique de l'ESPT qui est constitué de la reviviscence intrusive répétée avec la réaction de désarroi initiale de la situation traumatique. Il apparaît de façon soit spontanée soit réactionnelle à des indices rappelant la situation traumatique.

- Les conduites d'évitement et émoussement affectif :

pour tenter d'éviter les reviviscences douloureuses, le patient fait des efforts et se détourne de tout indice rappelant la situation initiale redoutée : images, pensées, sentiments. Il renonce à certains trajets, activités, programmes de télévision, films. Le détachement, l'émoussement affectif, l'impression d'avenir « bouché » limitent ses relations et entraînent un handicap social.

- Hypervigilance et troubles du sommeil :

l'hypervigilance à l'environnement est source d'angoisse qui elle-même accroît l'hyperréactivité neurovégétative, ce qui explique en partie les fréquentes reviviscences et des réactions de sursaut qui accentuent l'irritabilité et les crises de colère.

- Les troubles du sommeil sont présents :

notamment les difficultés d'endormissement avec reviviscences hypnagogiques, liées à la baisse de la vigilance de l'endormissement, sommeil interrompu par des cauchemars. L'enregistrement de sommeil note l'augmentation du temps de latence d'apparition du sommeil paradoxal dont la durée est réduite.

- Réactivité neurovégétative :

les indices qui rappellent la situation initiale entraînent une réponse corporelle excessive dont témoigne la réaction associée d'activation du système sympathique : augmentation du rythme respiratoire, de la fréquence cardiaque, pâleur, sueur.

- Manifestations anxieuses :

elles sont omniprésentes et participent de façon permanente au vécu du patient tant dans les symptômes de répétitions, d'évitement, d'hypervigilance, que dans la réactivité neurovégétative.

- Dimension dépressive :

la composante dépressive est constante et reconnue par les critères du DSM ; elle est un des éléments du pronostic. Elle peut s'accroître et s'acheminer vers un épisode dépressif caractérisé, dominé par la tristesse pathologique, le désintérêt, l'anhédonie et l'asthénie,

considéré alors comme un trouble comorbide.

- Troubles cognitifs :

Les troubles de l'attention et de la concentration sont dus au parasitage des processus intellectuels par le syndrome de répétition, et les symptômes associés qui perturbent la mémoire de travail. La mémoire biographique est entachée de souvenirs surtout négatifs.

- Troubles corporels :

les troubles somatoformes sont dominés par l'asthénie et les algies. Peuvent apparaître des troubles de conversion dont témoignent essentiellement des paralysies transitoires.

Les troubles psychosomatiques :

blanchiment de mèches de cheveux, calvitie généralisée, poussée de psoriasis, déclenchement de diabète, survenue d'une dysthyroïdie, trouble du rythme cardiaque ont été rapportés.

II.C.2. Études cliniques des liens entre trouble de stress post-traumatique (TSPT) et épilepsie.

Certaines études se sont intéressées aux liens entre épilepsie et symptomatologie post-traumatique (syndrome de stress post-traumatique, événements de vie traumatiques).

Une étude (Chen *et al.*, 2017)

-dont l'objectif principal était l'étude de la relation temporelle entre le traumatisme et l'épilepsie, avec pour hypothèse que les patients atteints d'ESPT auraient plus de risque de développer une épilepsie,

- et dont la méthode reposait sur l'analyse de données Taiwan National Health Insurance avec l'identification des patients atteints d'ESPT qui ont développé une épilepsie.

Les résultats suggèrent que les personnes atteintes de TSPT ont plus de risque de développer une épilepsie. D'autres études sont nécessaires afin d'explorer les voies physiopathologiques sous-jacentes qui expliquent l'association du TSPT avec l'épilepsie.

Les expériences infantiles traumatisantes sont plus fréquentes chez les patients épileptiques.

Nous pouvons citer (Labudda *et al.*, 2017), dont les résultats suggèrent que chez les patients épileptiques, la maltraitance affective et sexuelle dans l'enfance est vécue plus souvent que dans la population générale et que la maltraitance précoce est un facteur de risque général de comorbidités psychiatriques dans ce groupe. Comparable aux patients souffrant de troubles psychiatrique sans épilepsie, la maltraitance était un facteur de prédisposition significatif de la présence d'une comorbidité psychiatrique actuelle chez les patients atteints d'épilepsie.

Cette étude n'a pas permis de trouver des taux plus élevés de maltraitance et/ou de troubles psychiatriques chez les patients présentant une épilepsie du lobe temporal (TLE). Cette constatation ne corrobore pas l'hypothèse selon laquelle la maltraitance dans l'enfance joue un rôle spécifique dans le développement des troubles psychiatriques liés au TLE et/ou dans celui du TLE par rapport aux autres types d'épilepsie. L'étude ne trouve pas d'autres variables liées à l'épilepsie permettant de prédire la comorbidité psychiatrique, ce qui conforte l'hypothèse selon laquelle la durée et la gravité de l'épilepsie à elles seules n'expliquent pas suffisamment le développement de troubles psychiatriques chez les patients atteints d'épilepsie.

D'après une étude ultérieure Labudda *et al.*, 2018, toujours dans l'exploration de ce lien entre TSPT et épilepsie, s'appuient sur les résultats d'une méta-analyse. Les troubles psychiatriques, en particulier l'ESPT, les troubles anxieux, la dépression et les troubles de la personnalité sont plus fréquents chez les patients atteints de Crises non épileptiques psychogènes (CNEP) que chez les patients souffrant d'épilepsie.

Cette étude examine les troubles psychiatriques comparatifs et les expériences de vie traumatiques chez les patients atteints de CNEP et d'épilepsie coexistantes. Les résultats de l'étude suggèrent que les patients atteints de CNEP et d'épilepsie ont plus de similitude avec les patients atteints de CNEP pures qu'avec des patients seulement épileptiques. Ces similitudes concernent les caractéristiques psychopathologiques et les expériences de vie défavorables, traumatiques et de maltraitance. Par conséquent, il semblerait que les antécédents de traumatisme et de maltraitance ne sont pas des facteurs de prédisposition différentiels aux CNEP pures et aux troubles psychiatriques chez les patients atteints de CNEP et d'épilepsie co-existante. Néanmoins les crises d'épilepsie elles-mêmes pourraient également refléter un fardeau supplémentaire et, donc accroître la vulnérabilité aux CNEP chez les patients atteints d'épilepsie coexistante.

On peut citer Man Chung *et al.* qui explorent le TSPT lié au caractère traumatique des crises et de leurs conséquences. L'étude avait pour but d'explorer l'incidence du TSPT post-crise d'épilepsie (traumatisme lié aux crises) et des comorbidités psychiatriques. L'autre objectif visant la relation entre les résultats obtenus, l'auto-efficacité, l'alexithymie et le TSPT non lié aux crises d'épilepsie (autre traumatisme).

Les symptômes psychiatriques sont liés de près à la croyance personnelle sur ses compétences à gérer les situations de stress et réguler son propre fonctionnement, pour traiter plutôt que de lutter contre des émotions négatives. Ce lien existe également sur l'intensité du TSPT non lié aux crises.

III MODÈLES ANIMAUX STRESS/ÉPILEPSIE

III.A Modèle d'épilepsie acquise (symptomatique).

Les glucocorticoïdes (corticostérone chez les rongeurs et cortisol chez les humains) sont le produit final primaire de l'axe (hypothalamique-pituitaire-surrénalien) HPA. L'état de stress chronique, tel qu'observé dans la dépression, est associé à une élévation importante de cette hormone.

Certaines études traitent des rats de façon chronique avec de la corticostérone absorbée via l'eau potable, pour mimer un état de stress chronique et démontrer que cette intervention accélère nettement les taux d'embrassement amygdaliens chez les rats (Taher TR, 2005). D'autres études ont utilisé des récepteurs antagonistes, et montré que cet effet est partiellement médié par les récepteurs minéralo-corticoïdes et glucocorticoïdes (Kumar G, 2007). Cet effet pro-épileptogène peut aussi être induit en utilisant des comprimés de corticostérone à libération lente (Karst H 1999).

Inversement, les taux d'embrassements sont retardés chez les rats adrénalectomisés comparés aux rats ayant eu l'ajout de corticostérone (Edward HE, 1999) ou avec le groupe contrôle (Weiss G, 1993). Une étude utilisant des injections de corticostérone, a démontré un effet antiépileptique quand les injections se produisaient après chaque crise (induites dans ce cas par un agent convulsivant : le PTZ)(Zou QX, 2010). La reproductibilité chez l'homme de tels traitements épisodiques hormonaux est discutable. En plus des glucocorticoïdes, d'autres médiateurs de stress sont élevés durant l'épisode de stress et influencent la sensibilité aux crises et le développement de l'épilepsie. Par exemple la Corticotrophine Releasing Hormone (CRH), induit des crises quand elle est injectée à de très hautes doses en intracérébroventriculaire chez les rats (Baram TZ,1998). Quand elle est donnée de façon répétée, elle peut accélérer le taux d'embrassement électrique (Weiss SR, 1986) et chimique de l'amygdale (Weiss SR, 1992).

Ces recherches ont été étendues en employant un modèle de stress chronique chez l'adulte par opposition à la supplémentation hormonale. En utilisant des épisodes répétés de contraintes physiques, l'étude montre que le stress chronique favorise le développement de l'épileptogénèse chez les rats en utilisant le modèle d'embrassement amygdalien (Jones NC, 2012).

Certaines études ont examiné les effets du stress chronique sur l'embrasement, en utilisant cette fois un modèle de conflit social répété. On ne trouve pas de différence dans les taux d'embrasement entre les animaux régulièrement dominés et les contrôles (Beldhuis HJ, 1993). Par contre la victoire répétée dans les situations de conflits sociaux retardait la progression de l'embrasement. Ces différentes études ont examiné en grande partie les effets du stress chronique ou du stress hormonal sur les modèles d'épileptogénèse qui sont le reflet des processus associés au développement et à la progression de la maladie. Elles montrent généralement les effets pro-épileptogènes du stress.

III.B. Modèle d'épilepsie génétique

Peu d'études ont examiné le rôle des facteurs de stress environnementaux chez l'adulte avec des modèles d'épilepsie « génétique ». En étendant leurs travaux sur le stress lié à la séparation maternelle chez les rats WAG/Rij, Van Luijtelaaar et ses collaborateurs ont examiné les crises suivant l'injection de corticostérone. L'administration de cette hormone clef du stress, augmente significativement la fréquence des crises chez les rats épileptiques, un effet qui a duré jusqu'à 30 min suivant l'injection (Schridde U, 2004). Des études utilisant un stress par un choc au niveau des pieds « foot shock stress », ce qui augmente le taux de corticostérone, montrent qu'il se produit une diminution rapide des crises dans l'intervalle des 15 minutes de stress, puis d'une légère élévation des crises (Tomalcheva EA, 2012) (Van Luijtelaaar G, 2007). De façon intrigante, le nombre de crises mesurées dans une période de base, semble augmenter après 3 jours de chocs appliqués aux pieds montrant un effet modificateur de la maladie lié à l'exposition répétée du stress. Des études rapportant les effets du stress sur les crises, utilisant les rats de type GAERS sont manquantes.

III.C. Modèle animal diathèse : stress/épilepsie

Chez les rats, le stress précoce peut entraîner l'épilepsie (Dube et al. 2015), probablement parce que le système de stress activé peut interférer avec la maturation correcte des réseaux neuronaux (Chen et Baram 2015). Évaluer la diathèse objectivement est très difficile chez l'homme en l'absence de phénotype évident comme la dépression. Cependant, cela peut être testé expérimentalement chez le rat. La défaite sociale (comme premier stress) produit un état de vulnérabilité à la dépression pour plus de 40% des rats de race Sprague-Dawley exposés à la

défaite sociale (Blugeot *et al.*, 2011). De faibles taux de BDNF (brain derived neurotrophic factor) mesurés après la récupération des défaites sociales, identifient la population vulnérable. A cette étape, ni les animaux vulnérables ni ceux non-vulnérables n'affichent un comportement de type dépressif en accord avec le modèle diathèse-stress. Après une défaite sociale, la diathèse est clairement différente dans les deux groupes exposés au même type d'évènements stressants. On peut également conclure que les animaux de laboratoire n'étaient pas biologiquement équivalents puisqu'ils ont réagi différemment au premier évènement stressant, reflétant aussi probablement une diathèse différente. En effet, les futures populations d'animaux (avant la défaite sociale) vulnérables et non-vulnérables ont pu être distinguées à partir de différentes propriétés d'EEG dans des bandes de fréquences spécifiques, indiquant des états internes différents (D Claverie, C Becker, A Ghestem, et al, unpubl.).

En utilisant une procédure expérimentale similaire, il est devenu possible de tester le modèle diathèse-épilepsie (Becker *et al.*, 2015). Les rats exposés à la défaite sociale sont séparés en deux groupes d'animaux, vulnérables et non vulnérables, basés sur leur taux sérique de BDNF. Les animaux vulnérables ont un seuil plus bas pour atteindre l'état de mal épileptique et ont une épileptogénèse considérablement accélérée comparativement aux animaux non-vulnérables. Par conséquent, un passé, une histoire de stress non résolu, ont changé la diathèse chez certains animaux les rendant plus susceptibles au développement de l'épilepsie.

Pour préciser davantage, la présence de déficits cognitifs et de dépression ont été évalués chez les animaux ayant fait des crises spontanées (Becker *et al.*, 2015). Un profil de type dépressif et des déficits cognitifs sévères ont été trouvés seulement dans la population vulnérable (avec des taux sérique faibles de BDNF après le premier stress). Les animaux exposés seulement à un état de mal épileptique, ne présentent ni dépression ni déficit cognitif une fois épileptiques. Ceci montre que, dans ces conditions expérimentales, l'altération cérébrale déclenchant l'épileptogénèse (état de mal épileptique) a agi comme un révélateur des comorbidités dans une population vulnérable. Ces résultats semblent valider le modèle diathèse-épilepsie. Une histoire de vie marquée par le stress peut sensibiliser certains individus au développement de l'épilepsie et à ses comorbidités. De plus, dans un environnement de laboratoire bien contrôlé, l'épilepsie par elle-même n'entraîne pas nécessairement des comorbidités.

Finalement, l'état de vulnérabilité à la dépression peut être réversible en utilisant un mimétique du BDNF (Becker *et al.*, 2015). Le seuil peut être manipulé dans l'autre direction pour accéder à un niveau de diathèse « normal ». Cependant le traitement n'a pas normalisé la progression

de l'épileptogénèse, suggérant que le processus biologique contrôlant la vulnérabilité à la dépression et la vulnérabilité à l'épilepsie n'est pas identique.

Ainsi, le modèle diathèse-épilepsie fournit un cadre conceptuel utile pour comprendre pourquoi l'épilepsie et les comorbidités associées se développent chez certains individus seulement (bien que cela soit une possibilité parmi d'autres). Dans un tel modèle, le seuil des crises et des comorbidités peut être inclus dans la diathèse. L'identification de potentiel biomarqueur de vulnérabilité (BNDF sérique et marqueur EEG) rend possible des études prospectives chez l'homme. L'objectif étant de s'interroger sur l'impact, le lien de causalité éventuel entre des événements de vie négatifs, le stress chronique, la charge allostatique et le développement d'une épilepsie. Un questionnement clinique approprié pourrait confirmer qu'un événement initial stressant, n'induisant pas par lui-même de symptomatologie cliniquement identifiable (comme par exemple une dépression) sensibiliserait certains individus au développement d'une épilepsie et de ses comorbidités après le début de l'épilepsie.

IV APPROCHE PSYCHIATRIQUE.

IV.A Liens entre évènements de vie stressants et pathologie psychiatrique

IV.A.1 Liens historiques

La genèse du lien de causalité entre événements de vie et psychopathologie est complexe à décrire. Se basant le plus souvent sur des théories préétablies, les recherches ont d'abord porté sur d'éventuels facteurs déclenchants précoces. À partir des travaux de Freud qui faisait l'hypothèse d'un lien entre deuil et mélancolie, Abraham, 1913 a cherché à établir une corrélation entre événements survenant dans l'enfance et pathologie psychiatrique. Spitz, 1958 a insisté sur les liens entre la séparation maternelle précoce et la dépression.

Plus récemment Bowlby, 1975 a souligné l'importance des interactions précoces et de l'attachement pour le développement ultérieur de l'enfant. Plus tard, différents auteurs ont étudié le rôle d'événements récents dans le développement des maladies psychiatriques, en particulier, la notion de réaction aux événements de vie a été décrite par Jaspers, 1933.

Meyer, lui, a souligné la nécessité de tenir compte de l'événement récent dans l'histoire personnelle du sujet, en le situant dans ses rapports avec l'environnement, l'activité mentale et l'organisation interne Meyer, 1931. Il sera le premier à proposer un registre exhaustif des événements qui peuvent avoir un rôle stressant dans l'environnement de tout individu.

Parallèlement aux travaux d'Alexander, 1957 qui suggèrent que la pathologie n'est que l'aggravation d'une réaction physiologique qui dépasse son but, Wolff fait l'hypothèse que les événements de vie d'un sujet sont à l'origine de réactions de protection qui, si elles dépassent leur but, peuvent déclencher des dommages permanents non physiologiques.

Wolff et Hinkle, étudiant les changements sociaux et culturels, estiment que si le sujet est prédisposé à une maladie spécifique, et si l'événement est ressenti par lui comme ayant un poids et une signification majeure, il en résulte des répercussions non aléatoires sur son état de santé. Ainsi, la notion d'événement, surtout du point de vue du lien de causalité qui l'associerait à la pathologie mentale, est non seulement affaire d'auteurs Ferreri *et al.*, 1987, d'époques, mais aussi de théories Barbier, 1988.

Pour la psychanalyse :

C'est l'après-coup qui fait l'événement.

Il y a perception de ce qui est arrivé, et c'est la qualification de l'événement qui sera mémorisée. La priorité est donc donnée aux facteurs internes, et à la nécessité de saisir des processus dans l'histoire d'un sujet.

Pour les phénoménologues :

L'événement ne peut être tenu comme un élément contingent par rapport au libre arbitre de l'homme et à son intentionnalité.

C'est alors une marque ou un avatar de l'évolution du sujet.

Enfin, les épidémiologistes :

Situent l'événement dans une approche externe des phénomènes morbides en essayant d'identifier les facteurs pertinents. Quoiqu'il en soit, les événements de vie n'ont presque jamais été considérés comme facteurs causaux exclusifs. Ils sont le plus souvent considérés comme un des facteurs déterminants, déclencheurs, ou précipitants entrant dans la genèse des pathologies psychiatriques, s'inscrivant dans un contexte, et s'associant à des facteurs de vulnérabilités diverses. En effet, les facteurs culturels, s'ils n'ont pas l'importance qu'on leur avait à une époque supposée Eron et Peterson, 1982, ont tout de même une influence sur la psychopathologie, ne serait-ce que sur la sémiologie ou le pronostic (Sartorius *et al.*, 1986).

Les facteurs sociaux ont aussi un rôle déterminant dans l'origine des troubles psychiatriques, de nombreuses études Srole *et al.*, 1961 ; Cochrane et Stopes-Roe, 1980 ont montré l'association entre classe sociale basse et fréquence des troubles mentaux.

Les facteurs environnementaux ont aussi été l'objet de l'attention des psychiatres, la ville d'abord, source de tous les maux Dohrenwend et Dohrenwend, 1972, a en partie laissé place au bruit Krypter, 1990 à la pollution atmosphérique Weiss, 1983, à la densité résidentielle Saegert, 1984. Après la description de ces facteurs socioculturels généraux, on peut concevoir la pathologie psychiatrique comme dépendant de facteurs de vulnérabilité individuelle. En effet, la majorité des personnes exposées à des événements de vie sévères ne présente pas de pathologie mentale. Voire même ces événements stressants peuvent promouvoir le développement de meilleures capacités à faire face.

Les facteurs biologiques, de personnalité Kobasa *et al.*; 1982, de soutien social et de stratégies de « coping », c'est-à-dire de capacité à faire face Menaghan, 1983 ont été analysés et ont montré leur rôle, quant à l'apparition d'une dépression notamment.

Une importance spécifique a été donnée à la recherche de facteurs de protection dont le soutien social entre autres : tailles des réseaux sociaux des patients Brugha *et al.*, 1982, soutien émotionnel apporté par les relations très proches, notamment existence de confidents Brown et

Harris, 1978, participation à des activités organisées dans une communauté sociale Khan et Antonucci, 1980. Ainsi l'événement de vie s'inscrit dans un contexte et sur un terrain particulier. Il faut donc l'analyser avec les autres facteurs de vulnérabilité voire de protection. Si ceux-ci sont encore peu connus, il est essentiel d'avoir un recueil d'événements de vie qui soit rigoureux, indépendant des autres variables. Ce n'était par exemple pas le cas des auto-questionnaires qui se confrontent à la personnalité du patient (manière de réagir face à un auto-questionnaire), à son niveau socio-économique (compréhension des questions, références à des valeurs spécifiques) et autres facteurs limitants. Un progrès majeur a été amené par l'apport de la méthodologie moderne de recueil des événements et difficultés de la vie permettant une analyse fine et relativement indépendante de la dimension événementielle de pathologie psychiatrique.

IV.A.2 Psychopathologie

Événement traumatique et événement stressant

La distinction entre événement traumatique et événement stressant n'est pas précisée par les classifications internationales qui optent pour la notion de stress. Elle reste discutée entre les auteurs qui n'y voient qu'une différence d'intensité et les tenants de cette distinction qui insistent sur la différence de nature.

L'effraction traumatique est marquée par l'effroi et l'indicible, l'absence de mots, de représentations. L'image brutale de sa propre mort s'impose. « La voiture fonçait sur nous, le choc était inévitable. Frayeur soudaine, je me suis vu mort, sans un mot ». C'est aussi le traumatisme de la réalité de la mort, pour les sauveteurs qui interviennent dans un carambolage devant l'horreur de nombreuses victimes mutilées. C'est une image brute qui sidère, s'incruste dans la psyché pour y demeurer plus ou moins longtemps et exercer des effets délétères. L'expérience traumatique de la mort est perçue selon différentes approches.

L'abord psychanalytique :

S.Freud retient l'image de « corps étranger » dans le psychisme qui en l'absence de représentation de la mort ne peut être liée aux autres représentations : le syndrome de répétition serait une tentative d'abréaction, de décharge émotionnelle.

Dans une perspective lacanienne :

Elle est une rencontre avec le réel de la mort marqué par l'absence de symbolisation.

L'approche phénoménologique :

Souligne la rupture de sens et le non-sens : le sujet étant désemparé par l'effondrement du sentiment d'invulnérabilité, de l'environnement protecteur et l'absence de recours à un tiers.

Le « stress » est au contraire la réponse bio-psychocomportementale à visée adaptative aboutissant à une réussite ou à un échec. L'amnésie dissociative rappelle la dissociation de la conscience décrite par P.Janet(1889) antérieurement aux études de Freud. Le choc émotif traumatique est constitué de sensations, d'éprouvé non élaboré, qu'il nomme « idée fixe », différente des représentations. Elle s'inscrit dans la psyché, agit pour son propre compte, à l'insu du sujet, sans lien avec la conscience qui fonctionne normalement.

IV.B Aspects méthodologiques du recueil des événements de vie en psychiatrie.

La première échelle d'événements de vie a été créée par Holmes et Rahe (1967) afin de mettre en évidence le rôle pathogène de facteurs sociaux stressants, c'est-à-dire nécessitant un changement adaptatif.

Cet instrument, le Schedule of Recent Experience (SRE), comprend 43 items identifiés de façon empirique à partir de dossiers médicaux, correspondant aux événements de vie survenus dans le cadre familial, personnel et professionnel et nécessitant une adaptation. Cette échelle a été utilisée sous forme d'auto-questionnaire. La cotation est réalisée en attribuant un score, fonction de l'importance du stress associé à l'événement. La cotation maximale est attribuée au décès du conjoint (100). La somme des scores est supposée représenter la quantité de stress vécue par le sujet pendant une période de temps donnée. Une telle liste préétablie d'événements, dont l'impact est considéré additif ou cumulatif, permet l'exploration systématique de la période pré-morbide en général de 2 mois à 2 ans, et fournit un nombre moyen d'événements par individu. Paykel *et al.*(1971) ont entrepris une série d'études avec cet auto-questionnaire afin de le tester pour la pathologie psychiatrique. Cette première tentative de validation d'un auto-questionnaire en a souligné les limites (Ferreri *et al.*,1987). En effet, il existe une « contamination par proximité d'item » puisque la présence d'un item fortement coté amène à une réduction de la cotation des autres événements. Il existe aussi une « contamination par proximité affective », une expérience récente étant plus facilement cotée comme la plus importante. De plus, la cotation purement personnelle du sujet ne permet pas d'approche objective de l'événement mis en cause.

Le recueil d'événements précédant l'apparition d'une pathologie est donc soumis à de nombreux biais : la recherche rétrospective est déformée par l'oubli, l'exagération, voire la transformation. Ces attitudes sont toutes susceptibles d'être influencées par la maladie étudiée. La quantification du stress est fortement subjective, dépendant de l'état psychologique du patient au moment de l'évaluation. Enfin, la manière dont le patient a géré l'événement peut aggraver ou diminuer le stress, et avoir ainsi des conséquences très différentes. Pour essayer de réduire les problèmes d'évaluation liés à l'utilisation d'auto-questionnaires ou de simples listes, plusieurs interviews ont été créées (Brown *et al.*, 1978). Le stress à court, mais aussi à long terme.

L'approche du retentissement de ces événements varie selon les auteurs. Certains s'intéressent au retentissement sur les habitudes de vie modifiées par les événements, et aux réponses émotionnelles en rapport (life chart de A.Meyer). D'autres se focalisent sur les événements concernant le style de vie du sujet et sur ceux impliquant l'individu. Ces derniers ont évalué dans un premier temps uniquement l'importance quantitative des événements sociaux stressants nécessitant une adaptation dans la genèse des troubles observés (SRE de Holmes et Rahe, inspiré de Meyer), puis secondairement ont estimé le degré de réajustement nécessaire à l'individu pour assumer les changements consécutifs aux événements de vie (SRRS de Holmes et Rahe). À partir de travaux mentionnés ci-dessus, Paykel en 1971 a introduit les notions « d'entrée » et de « sortie du champ social », de « désidérabilité » ou non de l'événement au plan social, de possibilité de « contrôle » ou non de l'événement par le sujet. En parallèle, cet auteur a répertorié les éléments selon leur domaine de survenue, en évaluant le « degré de désorganisation » attribuable à chaque événement, et ce en quoi l'ensemble de ces changements pouvait désorganiser l'individu concerné. Par la suite, une cotation des événements d'un point de vue qualitatif a été effectuée.

On peut citer la méthode d'évaluation proposée par Amiel-Lebigre en 1984, où n'intervient que l'impact subjectif affectif de l'événement. Malgré tous les biais que peut comporter une telle auto-évaluation rétrospective, cette approche permet de compenser la non-prise en compte des facteurs individuels impliqués dans la perception des événements.

Finalement ce sont les travaux de Brown *et al.* en 1996 qui ont permis la mise au point d'un type de cotation tenant compte de la double approche.

Le cotateur, objectif et entraîné, évalue :

- d'une part l'impact objectif de l'événement considéré, en se rapportant à une banque de données d'exemples de référence.

- et d'autre part, évalue l'impact subjectif ressenti par le sujet et transmis pendant l'entretien.

Les auteurs s'attachent à évaluer la signification de l'événement pour le sujet et l'importance symbolique que celui-ci pouvait lui attribuer. À la notion d'événements de vie a été ajoutée la notion de difficulté majeure. Plus ou moins sévère et chronique, celle-ci pourrait constituer un facteur de vulnérabilité majorant le poids des événements de vie s'y associant. Le caractère dépendant versus indépendant de la volonté du sujet est noté.

IV.C Échelles

ECHELLE DE HOLMES ET RAHÉ

Holmes a mis au point un relevé des facteurs sociaux nécessitant une adaptation. Un questionnaire a été établi, inspiré de la life chart de Meyer et d'études réalisées par Holmes et Hawkins en 1957 (Hawkins *et al.*, 1967).

SRE : SCHEDULE OF RECENT EXPERIENCE

La SRE est l'échelle initialement utilisée chez des patients hospitalisés en sanatorium en 1955 afin de mesurer l'importance des facteurs sociaux stressants précédant une admission au sanatorium pour tuberculose pulmonaire. Les auteurs retrouvent un nombre plus important de difficultés et d'événements de vie durant les deux années précédant l'apparition des premiers signes de tuberculose. Ils concluent à l'importance du facteur stress comme facteur de risque de la maladie tuberculeuse. Ce questionnaire comporte 62 propositions et des questions ouvertes regroupant des secteurs non explorés par les propositions précédentes. Le patient décrit systématiquement l'impact qu'a occasionné l'événement, tant au plan social qu'au plan physique et mental. La SRE comporte 62 événements de vie relevés parmi les propositions initialement développées par Antonovsky et Kats, par Holmes et Rahé, et par Myers en 1971.

Ces événements sont regroupés selon :

- le domaine d'activité sociale (éducation, déménagement, mariage, famille, relations interpersonnelles, santé, travail, finances, crises avec la communauté, voisinage).
- le changement dans le champ de réponse sociale (entrer ou sortir du champ social) ;
- le degré de désidérabilité sociale.

La dernière question est ouverte afin de retrouver des événements qui auraient pu être omis par les questions précédentes. Le score obtenu reflète l'aspect quantitatif, et, correspond au nombre de propositions positives cochées dans l'échelle. Pour chaque événement, le sujet relate systématiquement le changement occasionné dans ses capacités sociales, son état mental et physique au moment où l'événement survient. La validité croisée est établie sur deux groupes de patients hospitalisés totalisant un nombre de 165 individus. La validité croisée est optimale pour un groupe de patients de 25 à 55 ans. Le coefficient de corrélation est de 0,831 entre deux passations de cette échelle à 5 mois de différence, chez 40 sujets de 25 à 60 ans. C'est en utilisant la SRE que Myers a mis en évidence l'intrication de la pathologie psychiatrique avec les événements vitaux.

SRRS : SOCIAL READJUSTMENT RATING SCALE

- Auto-questionnaire.
- Évaluation quantitative
- Cible de l'instrument : médico-psychiatrique
- Période étudiée : 2 mois à 2 ans avant la maladie : la période prémorbide

C'est en 1967 que Holmes et Rahe mettent au point une nouvelle échelle prenant en compte non seulement l'aspect quantitatif, mais surtout l'impact qualitatif des événements survenant chez le sujet interrogé. C'est une estimation du degré de réajustement social nécessaire en réponse à un événement donné. Cette échelle, la SRRS, mise au point à partir de la SRE, met l'accent sur le changement provoqué par l'agent sur l'équilibre préalable à la survenue de l'événement, ceci ne correspondant pas à une évaluation psychologique ni émotionnelle, ni de désidérabilité sociale. Cette échelle a été mise au point après avoir étudié 5000 dossiers cliniques, en repérant les événements précédant la maladie et l'hospitalisation. Ainsi, 43 événements de vie ressortent, comme le mariage, un problème avec l'employeur, une sortie de prison, le décès d'une épouse, un départ en retraite, etc. Ensuite, un échantillon de 394 sujets a rempli le questionnaire SRRQ (Social Readjustment Rating Questionnaire). Ils ont coté chacun des 43 événements en fonction de leur expérience, de manière proportionnelle, en sachant qu'à l'événement mariage, un score de 50 était attribué, le décès de l'épouse étant coté 100. À chaque événement correspond une note de changement proportionnelle à l'intensité de réajustement nécessaire et ce par rapport à la valeur de référence 50 attribuée au mariage. Le degré de réajustement social mesure l'intensité et l'intervalle de temps nécessaire à l'ajustement de

l'individu en fonction de cet événement, et ce, quel que soit le degré de désidérabilité de l'événement. Le score final de cette échelle est quantitatif. Il est désormais possible de répertorier les événements en deux catégories. La première fait référence aux événements concernant le style de vie de l'individu, la seconde concerne les faits impliquant le sujet. Ces événements de vie sont pour la plupart ordinaires, certains « hors du commun » et concernent les domaines des affaires sociales, interpersonnelles, ce sont des événements ayant une signification dynamique dans les domaines majeurs de la structure sociale, dans le mode de vie des Américains. On retrouve des propositions concernant la famille, le mariage, les occupations, la vie économique, la maison, le groupe, les amis proches, l'éducation, la religion, la santé, les loisirs.

INVENTAIRE DES EVENEMENTS DE VIE DE COCHRANE ET ROBERTSON (LEI).

Cochrane et Robertson, en 1972, modifient la SRE pour créer un questionnaire plus allégé qui concerne des événements stressants de la vie courante, exprimés de façon simple et concise. Cet outil de mesure des événements de vie est nommé the Life Events Inventory, l'inventaire des événements de vie. Il porte sur l'année écoulée. Dix-huit propositions de ce questionnaire sont issues de la SRE, les trente-sept autres reprennent des situations de vie stressantes pouvant être vécues par tout un chacun. La première section se rapporte à des situations courantes non spécifiques (35 propositions), la seconde section se rapporte aux événements pouvant ponctuer la vie quotidienne d'une personne mariée (16 propositions). La troisième section est destinée au recueil d'événements stressants survenant chez une personne non mariée et ne l'ayant jamais été (quatre propositions). La quantification de cette charge de stress est obtenue par la sommation des divers stress relevés, à chacun correspond une charge de stress estimée par des juges extérieurs et représentant la valeur moyenne de stress que cette situation provoquerait chez un individu quelconque. Certains événements sont indépendants de la volonté du sujet, d'autres en sont dépendants, un score de stress prenant en compte ces situations indépendantes peut être établi.

LISTE DE PAYKEL.

En 1971, Paykel *et al.* adaptent l'échelle de Holmes et Rahé à la pathologie psychiatrique.

C'est une liste de 61 événements de vie, dérivée de l'échelle de Holmes et Rahé, par :

- substitution et reformulation de certaines propositions (propositions ainsi mieux comprises par les personnes issues de classes défavorisées),
- élimination d'autres (tels les changements d'habitude de sommeil, reflétant déjà un symptôme psychiatrique),
- éclatement de différentes propositions en ses différentes composantes, lorsqu'elles reflètent divers événements dans une seule formulation (par exemple une proposition comprenant deux événements opposés : l'un désirable l'autre non, mais finalement aboutissant à un ajustement identique, ou bien : au travail, avoir une modification de poste se décompose en être rétrogradé ou avoir une promotion). Il existe deux présentations pour cette échelle se différenciant selon l'ordre des propositions, les résultats ne diffèrent pas significativement quel que soit l'ordre des items, quelle que soit la forme de l'échelle, et ce pour des sujets ayant passé tour à tour les deux formes.

Les événements sont classés selon :

- L'entrée/sortie du champs social ;
- Le caractère désirable/indésirable au plan social ;
- L'aspect sous contrôle/en dehors du contrôle du sujet
- Le domaine d'activité

Un score est attribué à chaque proposition compris entre 0 et 20, sans qu'il ne soit fixée de valeur de référence pour aucune des propositions. Le patient cote ainsi le degré de désorganisation que l'événement entraîne pour lui. Le score est de 0 pour l'événement le moins désorganisant, il est de 20 pour le plus désorganisant. Ensuite, le sujet coche les événements survenus l'année précédente. Cette cotation tient compte de l'effort d'adaptation et de la détresse émotionnelle du sujet. Mais on retrouve une différence de cotation selon le type de vie et de structure sociale, sans variation selon le statut sociodémographique, les événements récents étant fréquemment surcotés. Par rapport à l'échelle de Holmes et Rahé, la comparabilité est modérée, seulement 14 propositions ont une corrélation satisfaisante.

V Analyse d'une cohorte SEEG

Le projet initial de cette thèse était d'analyser le rôle des expériences de vie traumatiques en tant que facteur étiologique sur l'épilepsie dans une cohorte de patients bien phénotypée. Cette cohorte est issue d'une base de donnée du service de Neurophysiologie du Pr Bartolomei, CHU Timone 1. Cette base de donnée contient les informations relatives à des patients épileptiques pharmaco-résistants explorés en S-EEG. La S-EEG est une exploration pré-chirurgicale avec mise en place d'électrodes intracérébrales faites chez des malades épileptiques pharmaco-résistants.

Méthodes :

Évaluation descriptive et rétrospective de cette cohorte comprenant 113 patients issus de la base de donnée. Données rétrospectives entre 2007 et 2017.

Les patients repérés sont ceux ayant une histoire d'évènements de vie stressants ou de charge allostatique (concept de diathésis) précédant le début de l'épilepsie, retracée dans le dossier médical informatisé. Un autoquestionnaire : échelle de Holmes et Rahé a été envoyé par mail aux 27 patients épileptiques repérés. Il a été choisi pour sa simplicité permettant la vérification par une liste préétablie d'événements, dont l'impact est considéré cumulatif, l'exploration systématique de la période pré-morbide choisie (ici 6 mois), et fournit un nombre moyen d'événements par individu.

Résultats :

Parmi 113 S-EEG, 27 patients ont une telle histoire sur la base des données informatiques. Nous trouvons donc un pourcentage de 25% de patients présentant un événement traumatique précédant le début de l'épilepsie, ce qui est supérieur à la population générale. La prévalence vie entière, en population générale, de l'ESPT est de l'ordre de 1%. L'analyse des données étant rétrospective, le pourcentage est sûrement sous-estimé. Ce premier élément vient conforter les données qui reconnaissent le stress comme potentiel facteur étiologique de l'épilepsie. Le sex-ratio est de 1,7 femmes pour 1 homme, en population générale il est de 2 femmes pour 1 homme. Malheureusement la description et la quantification des événements de vie stressants n'ont pas pu être mieux vérifiées et étayées avec la réalisation d'échelles spécifiques en raison des données manquantes. Données manquantes par absence de réponses aux mails envoyés.

Nous avons été confronté à de grandes difficultés pour le recueil des auto-questionnaires comprenant : GAD 7 et NDDIE et échelles de Holmes et Rahé. Ceux-ci avaient été choisis en raison de leur simplicité de réalisation et d'envoi aux patients. En effet le service d'épileptologie

du Pr Bartolomei prenant en charge des patients venant de toute la France, dont la majorité vit en dehors de la région, ce qui a rendu impossible des consultations spécifiques ou la réalisations d'hétéro-questionnaires plus précis pour mettre en avant le lien étiologique. Sur les 27 patients contactés téléphoniquement pour l'explication du projet de l'étude et ayant donné leur accord, seuls 5 ont répondu aux auto-questionnaires transmis par mail à plusieurs reprises.

Avantages et inconvénients des études transversales

Ce type d'étude transversale consiste à recueillir au même moment des informations sur le problème de santé visé par l'étude (maladie, pratique de soin, etc...) et éventuellement sur des facteurs associés aux problèmes de santé. Même si l'objectif principal est descriptif, ces études peuvent aussi être utilisées de façon exploratoire dans une recherche étiologique. Elles présentent comme principaux avantages, leur faible coût, leur courte durée avec obtention rapide des résultats, leur facilité de réalisation, l'estimation de la prévalence. Elles ont comme principaux inconvénients : un risque important de biais de sélection dans la constitution de l'échantillon, un risque important de biais de classement différentiel dans la mesure des expositions. Elles sont également mal adaptées aux maladies rares et limitées à la description d'une population.

Perspectives

Une perspective intéressante serait de mieux documenter la population, mettre en évidence les expériences de vie négatives en tant que facteur causal, les autres facteurs étiologiques, la situation psychiatrique, et l'analyse les réseaux impliqués grâce à la quantification S-EEG. Dans le cadre de ce travail, nous allons présenter deux cas cliniques illustrant cette problématique et dont un cas est tiré de cette base de donnée.

VI CAS CLINIQUES

VI.A. Réflexion à partir de cas cliniques

Présentation des cas cliniques.

Nous développons l'histoire de deux cas cliniques souffrant d'une épilepsie et rapportant des événements de vie stressants et vécus comme négatifs avant le développement de l'épilepsie.

Une patiente fait partie de la base de données d'épileptologie du service de Neurophysiologie du Pr BARTOLOMEI, Hôpital de la Timone, Marseille.

L'autre cas clinique est lié au suivi d'une patiente à la consultation post-traumatique, illustrant dans la pratique psychiatrique courante la gestion de cette problématique trauma et épilepsie coexistantes.

Cadre de la rencontre.

Nous avons rencontré ces deux patientes dans le cadre d'une étude qualitative sur le thème des événements de vie traumatiques vécus avant le développement de leur épilepsie.

Lors d'entretiens de 2 heures réalisés au calme dans un bureau médical, les deux patients étaient informés du contenu et des objectifs des entretiens, ces derniers étaient réalisés dans l'objectif d'un travail de thèse et non de thérapie.

Réalisation de l'hétéro-questionnaire : MINI, Échelle de Holmes et Rahé, NDDIE et GAD 7.

Les différents cas ont pour objectif d'illustrer les relations intimes et causales des événements de vie négatifs sur le développement de l'épilepsie.

VI.B Cas clinique numéro un

VI.B.1 Histoire de l'épilepsie :

Me B, 35 ans, de niveau BAC, a une de 7 ans et vit en couple.

Au niveau psychopathologique Me B à l'âge de 31ans, développe une épilepsie en Mai 2014, dans un contexte de violences répétitives. Suite à une agression par son conjoint, elle chute et présente un traumatisme crânien sans séquelles scannographiques. Dans les suites immédiates, on note un malaise avec convulsions et 10 jours plus tard des crises partielles secondairement

généralisées puis des crises à répétition. La sémiologie est : sensitive, hémicorporelle droite parfois gauche avec sensation de brûlure. Ces crises se révèlent être pharmacorésistantes.

Un bilan en 2014 constate :

- Une IRM normale sans lésions post-traumatiques, on note un noyau amygdalien droit plus volumineux.
- PET : hypométabolisme bitemporal.

Sémiologie : sensation gênante (sensation épigastrique, chaleur), paresthésies, dysesthésie du membre supérieur droit, brûlure douloureuse au niveau de la main gauche puis difficulté à prendre les objets, sensation qui monte au niveau du visage puis difficultés à s'exprimer et rupture de contact avec automatismes (mâchonnements importants), déficit post-critique main gauche, petits mouvements myocloniques main droite ou gauche et position plus ou moins dystoniques des mains. Facteurs favorisants repérés : stress/fatigue/règles. L'ensemble des éléments neurophysiologiques penchait en faveur d'une épilepsie temporale, dont la latéralité était difficile à déterminer avec des crises d'expression temporales droites ou gauches mais semblant plus fréquentes à gauche. L'épilepsie est catégorisée comme bitemporale, une exploration S-EEG avec mise en place de 10 électrodes intracérébrales à gauche et 5 à droite, en octobre 2017. L'exploration S-EEG permet d'objectiver une épilepsie définie par une zone épileptogène essentiellement temporale droite ou temporo-insulaire droite devant l'observation d'une propagation rapide et précoce sur l'insula antéro-externe. La région temporale droite exprimait des activités intercritiques ne pouvant pas pour autant être identifiée comme appartenant à la zone épileptogène. L'exploration S-EEG a permis la décision d'une lobectomie temporale antérieure droite. La lobectomie temporale antérieure droite, a permis de diminuer de façon significative la fréquence des crises qui persistent malgré tout avec coexistence de CNEP et probablement d'un trouble somatoforme.

VI.B.2 Histoire de vie

Me B est née dans un village près de Nice, son père est boulanger/pâtissier et il se reconvertira dans la vente de bateau. Sa mère ne travaille pas, elle est mère au foyer et elle accouche de Me B à l'âge de 18 ans, et Me B aura une petite sœur 4 ans plus tard. Me B rapporte une relation dysfonctionnelle avec ses parents dès le plus jeune âge : « Je n'ai jamais eu de parents », elle n'a dit-elle jamais ressenti leur amour.

Événements de vie marquants :

0 – 5 ans :

4 ans : Naissance de sa petite sœur.

5 ans : Met en avant le fait qu'elle savait lire, écrire et compter de façon précoce, elle se décrit comme « surdouée », elle dit qu'elle a toujours été curieuse et aimer apprendre et écouter. Déménagement de la famille de Nice à Saint-Raphaël.

5 – 10 ans :

Me B rapporte avoir souffert du fait d'être très bonne élève. Pour sa mère il fallait qu'elle soit la première et qu'elle ait les meilleures notes. Avec ses camarades de classe elle subissait des moqueries, très perturbantes pour elle. Elle remarque chez son père des troubles du comportement liés à l'alcoolisme. Elle évoque des violences sexuelles que son père aurait fait subir à sa mère. Une partie de sa famille lui laisse sous-entendre qu'elle a sûrement dû elle-même être victime d'abus sexuels de la part de son père mais elle n'en a pas le souvenir.

10 – 15 ans :

Évoque un souvenir où son père se masturbe à côté d'elle dans la chambre en regardant un film pornographique. Elle rapporte un comportement défensif avec violences verbales et physiques envers les autres pour se défendre des moqueries et du harcèlement de la part des collégiens. Me B a fait exprès de redoubler la classe de 3ème en ayant eu le brevet des collèges pour avoir le même âge que les autres.

15 – 20 ans :

15 ans : Séparation de ses parents, selon Me B « un grand n'importe quoi », en lien avec la manière dont la séparation s'est produite ainsi que ses conséquences. Sa petite sœur a atterri en foyer. Me B s'est retrouvée dans la famille de son copain de l'époque jusqu'à ce qu'elle rentre à la faculté. Elle s'est mise à l'écart « en dehors de cette pseudo-famille », « une mère incapable », « un père alcoolique », « une sœur qui atterrit en foyer ».

Durant cette période, elle a pu se concentrer sur les études et le sport : athlétisme, danse, tennis.

20 – 25 ans :

Entrée à la faculté sur Nice en résidence universitaire. Elle étudie deux ans le droit, et obtient un DEUG, elle s'oriente ensuite en sociologie puis s'arrête.

20 ans : Rencontre le père de sa fille, fait des saisons à Saint-Tropez dans la restauration. Aimait l'ambition en lien avec l'esprit d'entrepreneuriat de la part de son ex compagnon. C'est une période vécue comme positive.

25 – 30 ans :

Création d'une entreprise dans la restauration (snack-rôtisserie) à Fréjus.

26 ans : naissance de sa fille, a trouvé un équilibre, arrive à gérer son quotidien.

27 ans : Ressent une métamorphose dans le comportement de son compagnon, apparition à ce moment-là de comportements violents qui vont par la suite perdurer. Me B pense que le comportement de son ex-compagnon a changé à partir du moment où il a commencé à avoir une relation avec une autre femme.

30 – 37 ans :

31 ans : Développement d'une épilepsie à la suite d'une chute avec traumatisme crânien après 5 ans de violences conjugales. Initialement ses crises pouvaient durer 17 minutes, le suivi épiléptologique a débuté à Nice. L'épilepsie se révèle être pharmaco-résistante et le transfert du suivi s'effectue alors à Marseille. Me B habite toujours à Saint-Raphaël, mais elle n'a plus travaillé depuis sa première crise d'épilepsie.

35 ans : A la sortie de l'hôpital Henri-Gastaut, elle s'est retrouvée dans un foyer pour SDF pendant 9 mois à Lagarde, puis elle a dû se débrouiller toute seule pour trouver un logement.

Elle a eu un sentiment d'abandon et d'isolement important durant cette période. La patiente a également du jugement de son entourage concernant son ancienne relation, « mais pourquoi tu n'es pas partie ». Les répercussions du déclenchement de son épilepsie sur le plan socio-professionnel, médical et financier lui ont fait perdre la garde de sa fille qu'elle a finalement récupérée après plusieurs années suite à une procédure judiciaire. Le sentiment d'injustice s'est un peu apaisé à ce moment-là. Actuellement elle a sa fille à charge une semaine sur deux. Elle touche l'AAH (860€/mois), avec incapacité de reprise d'une activité professionnelle depuis le début de l'épilepsie. Elle éprouve un ressenti de dépendance important et estime sa perte d'autonomie à 90%. Me B n'a jamais eu de suivi psychiatrique au long cours, elle a eu quelques évaluations dans le cadre des bilans et de la prise en charge de son épilepsie mais elle n'a jamais maintenu un suivi en ambulatoire.

VI.B.3 Évaluation psychiatrique standardisée

MINI :

- Trouble dysthymique
- Etat de stress post-traumatique actuel

SCID SECTION TROUBLE SOMATISATION :

- Troubles à symptomatologie somatique

Échelle de HOLMES ET RAHÉ : 113

L'évaluation psychiatrique standardisée de Me B fait état d'un trouble dysthymique, d'un trouble de stress post-traumatique, de troubles de symptôme somatique à type de trouble de symptôme neurologique fonctionnel.

Troubles à symptomatologie somatique.

Pour Me B cet aspect psychiatrique est au premier plan avec un retentissement fonctionnel massif incluant des explorations médicales et hospitalisations répétitives, une plainte fonctionnelle majeure et qualité de vie altérée rapportée par celle-ci. Une présentation infantile et régressive vient appuyer ce tableau.

La cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) publié par l'American Psychiatric Association (APA) en 2013, a remplacé la catégorie des troubles somatoformes par la catégorie trouble à symptomatologie somatique et apparentés. Me B présente des symptômes évocateurs d'une maladie ou d'une blessure physique : en effet elle présente fréquemment depuis l'opération de son épilepsie par S-EEG l'apparition de crises non épileptiques psychogènes, des épisodes de sciatalgies, paralysies, chutes, mais ne pouvant pas être expliqués par une affection médicale générale, un autre trouble mental, ou par des effets secondaires de médicaments ou de substances. Les crises non épileptiques psychogènes : CNEP n'avaient pas été documentées avant l'opération de son épilepsie malgré les enregistrements en service de neurologie en phase 1, Phase 2 et S-EEG. Chez Me B ces symptômes entraînent une grande détresse et d'importantes perturbations de sa capacité à fonctionner dans la vie quotidienne. Cette symptomatologie est difficile à prendre en charge, trop psychiatrique pour les neurologues et trop neurologique pour les psychiatres, elle est complexe et nécessite la collaboration attentive de ces deux disciplines.

Trouble de stress post traumatique actuel

Il est intéressant de relever chez cette patiente les critères d'un trouble de stress post-traumatique actuel, en effet dans notre cible d'étude le stress répété, les expériences de vie traumatiques sont au centre de notre intérêt sur l'ensemble du tableau clinique.

Échelle de Holmes et Rahé

L'échelle de Holmes et Rahé affiche un score de 113 qui dépasse le seuil de significativité, en effet entre 100 et 300, les risques que se déclenche une éventuelle maladie somatique sont statistiquement significatifs. Les différents items relevés sont :

- Accident ou maladie personnelle (traumatisme crânien) : 53 points
- Changements de fréquences des disputes conjugales : 35 points
- Changement dans les conditions de vie : 25 points

Cependant cette échelle ne semble pas trop adaptée dans le cas de Me B car elle ne fait pas apparaître le poids lié aux violences conjugales chroniques. Selon notre lecture clinique l'histoire de vie traumatique crée un terrain favorable à l'apparition de pathologies somatique et à la complexification du tableau psychiatrique par la suite. Nous pouvons considérer que la problématique psychiatrique échappe à la prise en charge en se complexifiant et se parcellisant en plusieurs sous-catégorie répondant aux critères du DSM-5, sans considérer cela comme une succession de comorbidités.

Trouble dysthymique

L'humeur va également être impactée et affectée de façon chronique avec la mise en évidence d'un trouble dysthymique selon l'évaluation MINI basée sur le DSM-4, et renommé trouble dépressif persistant selon le DSM-5. Ainsi nous trouvons chez Me B une humeur dépressive apparue de façon concomitante au début de son épilepsie . L'humeur dépressive est présente quasiment toute la journée, plus d'un jour sur deux, signalée par Me B, pendant au moins deux ans, avec la présence quand elle est déprimée des symptômes suivants : baisse d'énergie, fatigue, faible estime de soi, difficulté de concentration, sentiment de perte d'espoir, hypersomnie, perte d'appétit. Au cours de la période de perturbation thymique, Me B n'a jamais eu de période de plus de 2 mois consécutifs, libre des symptômes décrits précédemment.

VI.B.4 Conclusion

Cette patiente illustre bien la thématique de cette thèse, elle a une histoire de stress répété, elle développe par la suite une épilepsie documentée par les services de neurologie puis la S-EEG avec des crises temporales droites enregistrées. Suite à l'opération les crises d'épilepsies disparaissent mais la problématique psychiatrique persiste avec des troubles à symptomatologie somatique. Au premier plan apparaissent des troubles de conversion ou troubles à symptomatologie neurologique fonctionnelle se manifestant par des crises non épileptiques psychogènes objectivées par des enregistrements vidéo-EEG, des épisodes de paralysies, de chutes, de troubles douloureux ; un trouble de stress post-traumatique et un trouble dysthymique. La complexité de ce tableau clinique met en avant la difficulté de la prise en charge qui est à l'interface neurologique et psychiatrique, nécessitant une attention

multidisciplinaire pour une amélioration clinique globale. Dans l'intégralité de son histoire Me B n'a jamais maintenu un suivi psychiatrique continu et régulier. Il pourrait être envisagé un suivi psychiatrique au long cours associé à des techniques de psychothérapie spécifique au trauma de type EMDR, des techniques de relaxation et de diminution du stress. L'ensemble de ces techniques pourraient très probablement aider à la diminution des troubles psychiatriques objectivés et améliorer la qualité de vie de Me B puisque sur le plan neurologique les crises épileptiques ont disparu.

VI.C Cas clinique numéro deux

VI.C.1 Histoire de l'épilepsie :

Me G, 43 ans, a déclaré une épilepsie du lobe temporal de façon tardive à l'âge de 41 ans, dans le cadre de crises convulsives lorsqu'elle était au volant. Un traitement par KEPPRA 500mg X 2/jour a été mis en place initialement dans ce contexte. En avril 2017 elle est reçue aux urgences dans un contexte d'épisode d'absence de durée indéterminée, sans chute ni perte de connaissance, étiqueté épisode d'absence résolutif isolé. En mai 2017, elle a un accident de la voie publique à haute cinétique, suite à un malaise dont l'exploration permettra l'objectivation sur un premier EEG inter-critique (06/2017) : de rares anomalies temporales droites. Me G rapportera un nouvel accident de voiture en juillet 2017 avec un nouvel EEG de veille et de sieste concluant à des anomalies temporales droites en faveur d'une épilepsie. Une IRM cérébrale retrouve un parenchyme cérébral normal avec un doute sur une dysplasie corticale amygdalienne droite. Un traitement antiépileptique par KEPPRA 500mgX2, a été mis en place par la suite ainsi qu'un suivi par un neurologue. Par ailleurs un état anxio-dépressif est objectivé depuis plusieurs années, ce qui a amené Me G à un suivi à la consultation post-traumatique en 06/2018. Cette patiente a un profil de construction de personnalité de type borderline et son histoire de vie est marquée par de nombreux traumatismes non résolus, et des troubles de l'attachement. Elle est infirmière et au chômage depuis un an lorsque je la reçois, fait part d'une situation professionnelle instable. Elle a été mise en invalidité après une période d'arrêt de travail prolongée, depuis elle a quelques missions en CDD. Me G se présente comme « un cas désespéré ».

VI.C.2 Histoire de vie :

De 0 à 10 ans :

- Placement en foyer, mère souffrant d'un trouble psychiatrique sévère.
- Brûlures graves 3^{ème} degré du visage et des mains consécutives à un incendie volontaire allumé par sa mère lors d'une visite autorisée.
- 2 mois de coma puis 2 ans et demi d'hospitalisation.

De 10 à 20 ans :

- Accueillie par son père puis battue par celui-ci

De 20 à 30 ans :

- Multiples opérations en lien avec la chirurgie réparatrice, plus d'une vingtaine.

De 30 à 40 ans :

- A 34 ans : hospitalisation dans le cadre d'une chirurgie réparatrice du visage à Lyon, vécu traumatique de cette hospitalisation dont elle ne retient qu'une très mauvaise prise en charge de la douleur.

Suite à des mises en danger et des rapports dysfonctionnels avec les hommes, Me G a été victime de deux viols. Le premier sous la menace d'une arme après avoir rencontré la personne via un site de rencontre. Me G a déposé une plainte qui a été classée sans suite, un sentiment d'injustice est toujours présent. Peu de temps après, partie à Cuba, elle a été victime d'une tentative de noyade et à nouveau d'un viol. Me G présente une dépressivité chronique de l'humeur avec la mise en place de traitements antidépresseurs depuis une vingtaine d'années. Elle a eu un suivi psychothérapeutique pendant un an. Me G se souvient avoir pris du Deroxat jusqu'à ce que son psychiatre le remplace par du Norset 1cp/jour depuis 1 an. Actuellement elle rapporte de gros problèmes d'insomnie traitées de façon anarchique par des hypnotiques et notamment du Noctamide. Croyances négatives importantes envers les traitements qu'elle prend. L'alliance thérapeutique est complexe en lien avec des troubles de l'attachement importants probablement liés à son histoire de vie précoce. Des symptômes dissociatifs peuvent être relevés lors des entretiens : « je ne pleure plus », traumatismes énumérés avec détachement émotionnel en contraste avec les perturbations qu'elle ressent dans la vie quotidienne.

Échelle d'autoévaluation de la dissociation DES à 12. Elle présente un tableau clinique de trauma complexe avec construction de personnalité de type borderline associé à une épilepsie stabilisée par les traitements mais avec une plainte majeure au niveau de la tolérance et des

croyances négatives envers tous les traitements. Un abord psychothérapeutique peut être utile s'il permet dans un premier temps une stabilisation et une mobilisation de ressources, dans le cadre d'une alliance thérapeutique. La problématique essentielle avec ce profil de personnalité étant la continuité de l'alliance et du suivi. Pour Me G plusieurs exercices de stabilisation et de mobilisation des ressources ont été proposés. Ils ont été mis en place mais difficiles de réalisation même lors des consultations. L'alliance a été irrégulière avec plusieurs consultations non honorées. Lors de 8 consultations plusieurs thématiques ont tout de même pu être abordées. Malheureusement le nombre de consultation n'a pas été suffisant pour permettre d'envisager une désensibilisation par Eye Movement Desensitization Reprocessing. Au niveau médicamenteux, le traitement antiépileptique initié a été le KEPPRA. Devant une mauvaise tolérance avec sensation de fatigue importante en journée, Me G avait essayé de le diminuer d'elle-même mais à l'apparition d'une nouvelle crise elle l'a remis en place. Je lui conseille avec l'accord de sa neurologue de switcher le KEPPRA par du LAMICTAL et lui remet un courrier en ce sens. Me G a fait une exploration au centre du sommeil peu après qui conseille le même changement. Ce changement présente en théorie un double avantage : celui d'éviter la fatigue importante pouvant être un effet indésirable invalidant du KEPPRA et également l'avantage potentiel d'une stabilisation de l'humeur. Me G a donc changé de traitement antiépileptique et depuis l'intensité de la plainte a diminué ainsi que la fatigue, le vécu est un peu moins négatif avec plus d'espoir sans pour autant que la totalité des symptômes ait disparu.

VI.C.3 Exemple de prise en charge à la consultation post-traumatique d'une patiente présentant une épilepsie temporale d'apparition tardive.

Première consultation :

Me G, 42 ans infirmière, actuellement au chômage depuis un an. La situation professionnelle est préoccupante pour Me G. Après avoir effectué un bref remplacement en tant qu'infirmière libérale, elle cherche un CDI. Me G se présente comme un « cas désespéré », elle verbalise ne pas y croire et rapporte une histoire de vie avec un cumul de traumatismes ayant débuté dans la tranche de vie précoce. Actuellement, elle ressent un isolement social extrême, venue récemment dans la région pour se rapprocher de son frère, ils ne se contactent plus à la suite d'un différend. Elle vit depuis quelques mois dans les « cartons » à Nans-les-pins où elle ne s'est pas sentie acceptée par le village, elle envisage d'emménager à Marseille.

Elle a eu récemment des épisodes de convulsions au volant à 3 reprises, ce qui a causé 2 accidents. Un diagnostic d'épilepsie absence avec notion de dysplasie corticale focale a été posé et un traitement par Keppra 1000mg X2 /jour a été mis en place. Me G a également un traitement antidépresseur au long cours depuis une vingtaine d'années. Auparavant elle prenait du Deroxat et depuis le 06/2017, le Deroxat a été remplacé par Norset 1cp/jour. Elle a également du Noctamide. La patiente verbalise des croyances négatives dans les traitements médicamenteux et aimerait d'autres alternatives, elle souhaiterait tout arrêter. Me G énumère les différents traumatismes vécus avec un certain détachement émotionnel « je ne pleure plus », éléments de dissociation. Dans la petite enfance, M G a été placée en foyer, sa mère souffrant d'une pathologie psychiatrique sévère ne pouvait pas assumer son rôle de mère. Me G sera brûlée au 3^{ème} degré au niveau du visage et des mains lors d'une visite de sa mère, le feu ayant été provoqué par celle-ci. Elle a été hospitalisée et est restée 2 mois dans le coma, puis 2 ans et demi hospitalisée. Elle a par la suite vécu avec son père et elle rapporte des violences physiques de sa part. En 2010 Me G est hospitalisée dans le cadre d'une chirurgie réparatrice du visage à Lyon, elle se plaint de douleurs intenses peu prises en charge. Elle a très mal vécu cette hospitalisation. Elle se décrit comme fragile, et très sensible aux événements de vie.

Elle dit avoir un rapport aux hommes dysfonctionnel. Elle a quitté quelqu'un de soutenant présent lors de la chirurgie réparatrice. Elle s'est inscrite sur des sites de rencontre et a été victime d'un viol sous la menace d'une arme. Elle a déposé plainte, mais elle verbalise un sentiment d'injustice après le classement sans suite de l'affaire. Suite à cela, elle se décrit comme complètement désorientée. Elle est partie à Cuba où elle rapporte de nouveau un viol par un cubain qui aurait également tenté de la noyer. Me G a fait 5 ans de psychanalyse, et un suivi psychothérapeutique pendant un an, elle a essayé l'hypnose mais elle se dit peu réceptive. Cliniquement symptomatologie anxio-dépressive chronique s'inscrivant dans une histoire de vie traumatique complexe. Éléments dissociatifs présents : Tristesse de l'humeur, idées noires et suicidaires possibles mais inconstantes : « j'ai beaucoup souffert », « absente de ma vie ». Anhédonie partielle, repli au domicile, troubles du sommeil, asthénie physique et psychique. Comportements auto-agressifs : (se tape), croyances négatives par rapport aux traitements, ne veut pas changer mais voudrait tout arrêter.

Deuxième consultation :

État actuel du sommeil avec prise de Noctamide au coucher, Me G se couche vers 22h 30 et se réveille vers 7h00 du matin. Pas de réveils nocturnes. Asthénie physique et psychique importante, repli au domicile au premier plan. Problématique du logement et du travail

constante. DES échelle d'évaluation de la dissociation remplie : score à 12. Travail sur les ressources et la revalorisation : elle arrive à trouver plusieurs qualités : générosité, courage, force, gentillesse, etc. Me G a toujours des projets, elle voudrait un enfant, aimerait se stabiliser dans un couple et dans une profession.

Troisième consultation :

Suivi psychothérapeutique rapproché, demande importante de Me G. Travail sur la mobilisation des ressources et la stabilisation. Les vécus positifs suscitent chez la patiente une expérience corporelle agréable, qui pourra servir de référence pour s'apaiser. Me G arrive à en verbaliser deux : lorsqu'elle a pris des cours de danse et qu'elle a participé à des soirées, moments festifs mémorisés comme agréables et joyeux. Le jour de son mariage où elle s'est sentie comme une princesse, avec la réunion des deux familles, vécu comme un moment de partage et de joie. Travail de relaxation abdominale et de respiration abdominale conseillé en parallèle (Kardia). Traitement hypnotique à réévaluer avec son psychiatre traitant, diminution progressive t en fonction arrêt du Noctamide ? Proposition Mélatonine ? Avec le traitement hypnotique actuel et le Norset, Me G a un sommeil correct, environ 8 heures par nuit sans réveils nocturnes. Estime de soi très impactée actuellement, régulation émotionnelle dysfonctionnelle, Me G se sent vide, elle peut avoir des épisodes de débordement émotionnel, profil type borderline.

Quatrième consultation le 12/07/2018 :

Depuis la dernière consultation, Me G a effectué un remplacement et doit le renouveler dans une institution pour infirmes moteurs et cérébraux. Elle s'est inscrite à des cours de gymnastique et de tango, mais elle ne veut pas poursuivre le tango ne se sentant pas assez impliquée. Elle a fait un bilan de compétences à CAP emploi ce matin, on lui a proposé un CDD en tant qu'infirmière de nuit dans une maison de retraite mais elle hésite beaucoup. Elle a peur des conséquences sur son rythme biologique veille/sommeil alors qu'elle n'arrive pas à se passer de son hypnotique pour dormir. Elle pense qu'elle va refuser le contrat. Vision extrêmement négative, dévalorisation extrême. Perturbation actuelle la plus importante : le sentiment d'être seule. Thématique de la responsabilité et de l'estime de soi. Cognition négative : « je suis décevante ». Sensation corporelle de poids sur ses épaules, se sent lourde, abattue. Souvenirs du passé où elle a ressenti la même chose : 2010 lorsqu'elle s'est retrouvée seule à l'hôpital pour une chirurgie réparatrice du visage. La rencontre avec son mari, lorsqu'il est parti dans le sud, avant qu'elle ne puisse le rejoindre. Dans l'enfance, lorsqu'elle était en centre de rééducation, après la brûlure.

Cinquième consultation :

Depuis la dernière consultation une amie de Paris est venue lui rendre visite durant une semaine, événement qui n'est pas vraiment vécu comme positif, Me G a peu accès à la sensation de plaisir, anhédonie partielle. Toujours ce sentiment d'isolement et de repli au domicile, mais elle arrive à se mobiliser pour quelques sorties : à la plage lorsque son amie est venue, au sport, à la gym, tango et pour les démarches en lien avec la recherche d'un emploi. Elle va faire une formation pour travailler en tant que secrétaire médicale par manque de confiance en elle concernant une reprise du travail en tant qu'infirmière. Elle ne se sent pas opérationnelle. Travail sur le renforcement des ressources. Ressource ciblée : la confiance en soi/fierté.

Sixième consultation :

Depuis la dernière consultation Me G a eu un entretien pour travailler dans un laboratoire d'analyse. L'appréhension et le doute sur ses capacités toujours présent. Concernant la formation de secrétariat qui pourrait être financée par pôle emploi, elle a rendez-vous en septembre, si elle décide de suivre la formation. Le travail sur les ressources toujours très compliqué, symptomatologie anxio-dépressive trop envahissante. Asthénie physique et psychique majeure et réapparition/aggravation de la symptomatologie anxio-dépressive avec anesthésie émotionnelle, depuis l'introduction de Keppra ce qui l'avait poussé à réduire de moitié le traitement, repris à dose normale après avoir refait une crise. Devant les effets indésirables fréquents et connus du Keppra sur les symptômes à type de dépression, insomnie, nervosité/irritabilité, somnolence et asthénie, un changement de molécule pourrait être discuté avec son neurologue si cela est possible du point de vu neurologique. Courrier adressé à son neurologue en ce sens, elle doit le revoir en septembre. Introduction de Circadin 2mg au lieu ou en complément du Noctamide.

Septième consultation :

Me G a revu quelques membres de sa famille qui se sont déplacés à Marseille, réactivation des souvenirs douloureux en lien avec son histoire familiale. Thématiques importantes autour de l'abandon, de l'attachement et de l'estime de soi à travailler ainsi que les ressources. « J'ai failli mourir 3 fois et personne n'était là », « je ne suis rien pour les autres ». Malheureuse au quotidien, ruminations constantes. Au niveau professionnel, ne se sent pas capable de reprendre une activité d'infirmière. Récemment, elle a travaillé une semaine en tant que préleveuse dans un laboratoire, mais elle rapporte que son essai n'a pas été renouvelé car elle manquait de concentration dans son travail. Relais à prévoir au niveau psychothérapeutique avec le CMP de secteur.

Huitième consultation :

Plainte la plus importante et récurrente : le sommeil, Me G se sent épuisée. Elle a fait une exploration pour ses troubles du sommeil qui retrouve une insomnie de fin de nuit. Ces types d'insomnies sont essentiellement en lien avec les troubles thymiques dépressifs. L'exploration conclut que : comme l'aggravation thymique et du trouble de l'humeur ont été concomitantes avec l'introduction de Keppra, il serait intéressant de voir s'il est possible de switcher le Keppra par du Lamictal, si celui-ci peut être efficace dans le contrôle épileptique. En effet cela permettrait de mettre une molécule stabilisatrice sur la thymie et ainsi de jouer sur les différents paramètres avec un minimum de molécules. Concernant le traitement hypnotique actuel, je lui conseille d'en parler avec le psychiatre qui la suit, à son prochain rendez-vous.

Cependant M G présente des réticences/peurs et croyances bloquantes quant aux traitements et notamment ceux à connotations psychiatriques. Sentiment d'échec, d'isolement, d'épuisement, d'irritabilité, elle rapporte qu'elle ne tiendra pas dans cet état. Elle travaille de façon ponctuelle et ressent un manque de reconnaissance. Un relais est à prévoir avec une psychologue de secteur pour thérapie de type EMDR.

VI.C.4 Évaluation psychiatrique standardisée

Entretien diagnostique structuré MINI :

- Trouble dysthymique
- Anxiété généralisée actuelle
- Etat de stress post-traumatique actuel

ÉCHELLE HOLMES ET RAHÉ : score = 127 compris entre 100 et 300

SCID SECTION TROUBLE SOMATISATION :

- Absence de troubles à symptomatologie somatique

L'évaluation psychiatrique standardisée de Me G fait état d'un trouble dysthymique selon les critères du DSM-4 ou trouble dépressif persistant selon le DSM-5, d'un trouble de stress post-traumatique , de troubles d'anxiété généralisés.

Trouble dépressif persistant et trouble de stress post-traumatique

Nous retrouvons comme dans le cas précédent une humeur impactée de façon chronique à la suite de stress répétés s'inscrivant dans une histoire de vie traumatique. Cliniquement on repère une symptomatologie de trouble de stress post-traumatique.

Échelle de Holmes et Rahé

L'échelle de Holmes et Rahé trouve un score significatif entre 100 et 300 dans les 6 mois précédant le début de l'épilepsie, donc favorable à l'émergence d'une pathologie psychiatrique sous l'influence du stress. Les facteurs favorisants retrouvés sur l'échelle sont :

- Maladie avec un épisode aigu délirant où elle décrit un délire de persécution et des hallucinations auditives : 53 points
- Stress lié au travail avec des changements importants dans l'univers du travail : 39 points
- Stress en lien avec ses relations amoureuses avec une augmentation de la fréquence des scènes de ménage : 35 points.

Trouble anxiété généralisé

Les éléments d'anxiété généralisée se surajoutent à ce tableau clinique.

Trouble à symptomatologie somatique

Nous ne trouvons pas comme chez l'autre patiente des éléments de trouble à symptomatologie somatique.

Trouble de la personnalité de type borderline

C'est la problématique principale du point de vue psychiatrique dans la prise en charge de Me G. Son trouble de la personnalité de type borderline la fait fonctionner de façon impulsive, avec un mode général d'instabilité dans les relations interpersonnelles, dans la perception de l'image de soi et des affects. La prise en charge psychiatrique de Me G est difficile. Elle nécessite un suivi psychiatrique et psychothérapeutique au long cours avec pour objectif initial le travail sur les ressources, les éléments dissociatifs et les troubles de l'attachement repérés pour ensuite pouvoir accéder à un travail centré sur le traumatisme. Me G a suivi pendant des années un travail de type psychanalytique, elle verbalise que ce travail l'a beaucoup aidé mais l'ensemble du tableau clinique reste très sévère. Le travail commencé avec elle à la consultation post-traumatique a été trop court pour atteindre les objectifs sus-cités avec une adhésion et une régularité fluctuante.

VI.C.5 Conclusion

Le cas clinique de Me G est intéressant pour l'illustration de la problématique stress et traumatisme dans le déclenchement de maladie somatiques et des comorbidités psychiatriques. En effet suite à une accumulation d'expériences de vie négatives et une construction de personnalité de type borderline, elle a développé une épilepsie compliquée par des troubles

psychiatriques bruyants et complexes : trouble dépressif persistant, trouble de stress post-traumatique et trouble anxieux généralisé. Dans le cas de Me G la psychogenèse semble avoir précédé, favorisé et sûrement compliqué l'épileptogenèse. Une première amélioration a été rendue possible sur le versant thérapeutique grâce à la collaboration entre la prise en charge psychiatrique et neurologique et par la modification du traitement antiépileptique mis en place initialement. Dans l'avenir le maintien de cette collaboration attentive entre le suivi neurologique psychiatrique et psychothérapeutique s'avère indispensable à poursuivre pour tenter d'améliorer le tableau clinique global.

VII DISCUSSION CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans l'épilepsie le stress est bien connu comme facteur aggravant et assez peu en tant que facteur causal ou étiologique.

Les observations cliniques de l'augmentation de la prévalence des troubles psychiatriques chez les patients épileptiques et des troubles de l'humeur précédant le début de l'épilepsie, ont mené les scientifiques à s'intéresser à ces relations en utilisant des modèles animaux.

Les modèles animaux, ont apporté de précieux éléments, utiles à la compréhension des liens étiologiques entre stress, troubles psychiatriques et épilepsie (Becker *et al.*, 2011).

Certaines de ces études ont notamment décrit l'impact des stressseurs sur la présence d'anomalies comportementales dans une variété d'épilepsies acquises et génétiques ainsi que sur la susceptibilité aux crises et au développement de l'épilepsie. Ces résultats sont corrélés par l'expérience clinique. Ces études suggèrent que les plaintes psychiatriques des patients ne sont pas seulement dues aux effets psychosociaux de l'épilepsie chronique ou de ses traitements mais qu'elles ont, au moins en partie, une cause neurobiologique. Les études soutiennent aussi l'idée de voies causales communes, la majorité de ces anomalies comportementales existant avant le début de l'épilepsie (McIntyre DC, 2007), (Jones NC, 2008).

Des candidats moléculaires sont intéressants puisque participant au développement des anomalies comportementales chez les animaux épileptiques. Ils impliquent le système de neurotransmission monoaminergique : noradrénaline, sérotonine et dopamine (Mazarati A et al, 2008), (Jones NC *et al.*, 2010), (Sarkisova KY *et al.*, 2008). Ils apparaissent en tant que facteurs causaux de l'épilepsie (Savic I *et al.*, 2004), (Rocha I *et al.*, 2012).

Les anomalies dans ces systèmes moléculaires sous-tendraient un mécanisme pathogénique commun (Kanner AM, 2006), (Theodore WH *et al.*, 2007), (Jobe PC *et al.*, 2005). Un traitement pharmacologique ciblant ces déficits en neurotransmetteurs pourrait représenter une approche effective pour le traitement des troubles de l'humeur et de l'épilepsie.

Les futures recherches sur ces relations mèneront à une plus grande compréhension des mécanismes impliqués et à la création d'hypothèses qui pourraient être testées chez les humains.

Le but ultime serait d'établir des cibles pour le développement de thérapies traitant avec succès les troubles psychiatriques dans l'épilepsie, en augmentant ainsi la qualité de vie des patients avec un potentiel effet bénéfique sur l'épilepsie elle-même.

La compréhension de la vulnérabilité engendrée par les stressseurs, sur le développement de l'épilepsie pourrait mener à l'identification de biomarqueurs pour détecter les risques individuels, par l'examen de la fonction de l'axe HPA.

Les relations complexes entre stress et épilepsies sont également expérimentées à l'échelle humaine. Les études cliniques, en dépit :

- d'une littérature éparse sur les relations complexes entre stress, dépression, troubles anxieux et épilepsie,
- des différences d'études et de leur design,

montrent l'augmentation de la récurrence des crises en présence d'un stress perçu chez des populations d'épilepsies prévalentes et incidentes (Baldin *et al.*, 2017), (Swinkels *et al.*, 1995), (Shibahara *et al.*, 2013). Certaines études s'intéressent au rôle causal du stress dans le déclenchement de l'épilepsie (Lanteaume *et al.*, 2009), (Christensen J, 2007), (Gélisse P *et al.*, 2015).

À ce jour, une seule étude clinique s'est penchée sur l'examen du lien entre stress de vie précoce et développement de l'épilepsie (Li J, 2008). Bien que cette étude n'ait pas eu de résultat significatif promouvant un lien causal, elle met en évidence les difficultés propres aux maladies relativement peu communes qui peuvent se développer sur de long délais telle que l'épilepsie. L'échantillon de taille requis pour générer une puissance appropriée doit être très grand et les périodes de suivi très longues.

Une stratégie alternative serait de construire une étude rétrospective examinant les expériences de vie précoce chez les patients épileptiques. Ceci limiterait la population cible aux patients épileptiques. Certaines formes d'épilepsies, par exemple les épilepsies du lobe temporal, pourraient être associées à un taux plus élevé de stress pendant la vie précoce par rapport à celui de l'épilepsie généralisée génétique. Les résultats seraient alors facilement évaluables. Cette approche n'est pas elle non plus sans quelques limitations mais pourrait servir à affiner davantage des études basées sur la population ou des études prospectives.

Des études humaines suggèrent les troubles de l'humeur telle que la dépression comme facteur de risque pour le développement de l'épilepsie (Forsgren L *et al.*, 1990), (Hesdorffer DC *et al.*, 2000, 2006). Un des résultats les plus reproductibles dans la dépression est celui de l'hyperréactivité de l'axe HPA, menant à des niveaux excessifs de cortisol circulant ainsi qu'une réactivité élevée et prolongée au stress (Forsgren L), (Hesdorffer DC *et al.*, 2000), (Hesdorffer DC *et al.*, 2006), (Jones JE *et al.*, 2007).

Le stress précoce programme l'axe HPA de façon aberrante à devenir hyper-réactif à l'âge adulte (Pariante CM *et al.*, 2008).

L'hyper-réactivité de l'axe HPA se présente comme candidat principal du mécanisme de vulnérabilité à l'épilepsie. Argument appuyé par le travail de grande ampleur mené chez les animaux. Chez les patients épileptiques, les éléments concernant la fonction de l'axe HPA sont peu nombreux. De telles études n'établiraient pas de relation de cause à effet entre les mécanismes liés au stress et l'épilepsie chez les humains. Cependant elles pourraient fournir des indices plus poussés relatifs aux substrats biologiques sous-jacents communs à l'épilepsie et aux troubles de l'humeur.

Une explication biologique possible de ces résultats se situe dans le changement des taux intracérébraux d'hormones et de neurotransmetteurs. Ce changement pourrait influencer le cours de l'épilepsie, à travers les effets sur les synapses pouvant altérer l'excitabilité neuronale et promouvoir les crises.

Les perspectives thérapeutiques sont capitales à intégrer dans les études étant donné l'impact des plaintes psychiatriques sur la qualité de vie des patients et sur l'épilepsie elle-même. Un pas déterminant pourrait être franchi avec l'inclusion de mesures et d'échelles de psychopathologie dans les essais cliniques examinant les traitements de l'épilepsie. Certaines études chez l'animal montrent que des phénotypes comportementaux sont corrigés avec l'utilisation d'antidépresseurs (Sarkisova KY *et al.*, 2008), (Mazarati A *et al.*, 2008). La psychopathologie chez cette population pourrait donc être accessible aux thérapies qui ciblent les troubles de l'humeur. Les troubles psychiatriques font partie intégrante de la maladie épileptique et seraient nettement diminués avec l'utilisation de traitements anti-épileptiques (Russo E *et al.*, 2011).

Si le stress est associé à la récurrence des crises, des études visant la diminution du stress chez les personnes épileptiques pourraient montrer une plus faible répétition des crises.

Dans cette optique la gestion du stress à travers des interventions comportementales pourrait être un traitement adjuvant pour l'épilepsie liée au stress.

Dans les quelques études qui ont été menées, la taille de l'échantillon était petite, la durée du traitement variable, et les patients rarement en aveugle. Ces études ont examiné les effets d'interventions psychothérapeutiques tels que les thérapies de relaxation, les thérapies cognitivo-comportementales, le biofeedback et l'éducation en tant que traitements additionnels de l'épilepsie (Kotwas *et al.*, 2017).

Certaines études ont constaté une différence significative dans le nombre de crises entre les groupes avec et sans biofeedback (Nagai et al, 2006), (Micouloud-Franchi et al, 2014).

Cependant, une revue Cochrane fut incapable d'établir un effet clair de telles interventions sur la récurrence des crises (Ramaratman S et al, 2008).

Depuis cette revue une étude contrôlée sur la thérapie Mindfulness montre une amélioration sur les comorbidités et sur les crises (Kotwas I.).

Des protocoles impliquant la thérapie EMDR, sont en cours actuellement notamment dans le service de Neurophysiologie du Pr Bartolomei.

Dans un service de psycho-traumatisme, une collaboration dans ce domaine neurologique offre des perspectives très riches et intéressantes.

L'enjeu principal étant d'apporter une attention égale sur le versant épileptique et sur le versant psychique chez ces patients pour ne pas omettre une partie de leur quotidien et éviter plus de résistances, d'obstacles ou d'échecs thérapeutiques.

Le cadre de lecture utilisé principalement dans cette thèse pour la compréhension des mécanismes sous-jacents au développement de l'épilepsie sous l'influence du stress a été le modèle diathèse/stress (Bernard C, 2016).

Les facteurs environnementaux peuvent moduler de façon dynamique la diathèse (vulnérabilité) sans nécessairement affecter le seuil d'épileptogénèse.

Des chocs supplémentaires seraient nécessaires pour affecter ce seuil.

Il est important de noter que le seuil d'épilepsie et des comorbidités peut être différent, impliquant des mécanismes sous-jacents distincts, quoique des recouvrements soient attendus.

Il est intéressant de noter que la diathèse peut aussi être diminuée (naturellement avec des expériences de vie positive ou pharmacologiquement).

Les crises et comorbidités apparaissent dans un environnement neural en constante évolution, dépendant de façon critique des expériences passées.

Épilepsie et troubles psychiatriques interagissent et évoluent en parallèle, leur dynamique et les mécanismes sous-jacents sont complexes. L'épileptogénèse et la psychogénèse sont liées, elles ont un substrat commun mais peuvent évoluer de façon indépendante.

Ces éléments ouvrent la porte au concept de psycho-épileptogénèse (Lanteaume *et al.*, 2009).

VIII RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abraham K.** Esquisse d'une histoire du développement de la libido basée sur la psychanalyse des troubles mentaux. Oeuvres complètes. Tome 2. Payot. Vol. Tome 2. Paris; 1912.
- Adams SJ, O'Brien TJ, Lloyd J, Kilpatrick CJ, Salzberg MR, Velakovlis D.** Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *The British Journal of Psychiatry.* 2008;192:464-9.
- Akanuma N, Hara E, Adachi N, Hara K, Koutroumanidis M.** Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2008;13:248-51.
- Alexander F.** Psychosomatic Medicine. Norton. New York; 1950.
- Baldin E, Hauser WA, Pack A, Hesdorffer DC.** Stress is associated with an increased risk of recurrent seizures in adults. *Epilepsia.* 2017;58(6):1037-46.
- Baram TZ, Hatalski CG.** Neuropeptide-mediated excitability: a key triggering mechanism for seizure generation in the developing brain. *Trends Neurosci.* nov 1998;21(11):471-6.
- Barbier D.** La méthode des événements vitaux son intérêt et ses limites en épidémiologie psychiatrique. EMC. 1988;3-37999:35-7.
- Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, McGonigal A, Jirsa V, Guye M, et al.** Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia.* 2017;58(7):1131-47.
- Becker C, Bouvier E, Ghestem A, Siyoucef S, Claverie D, Camus F, et al.** Predicting and treating stress-Induced vulnerability to epilepsy and depression: Stress, Epilepsy, Depression. *Annals of Neurology.* juill 2015;78(1):128-36.
- Beldhuis HJ, Kamphuis W, Teisman A, Koolhaas JM, Bohus B.** Social conflict situations in rats differentially affect the development of amygdala kindling. *Epilepsy Res.* janv 1993;14(1):31-40.
- Bernard C.** The Diathesis-Epilepsy Model: How Past Events Impact the Development of Epilepsy and Comorbidities. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 01 2016;6(6).
- Blugeot A, Rivat C, Bouvier E, Molet J, Mouchard A, Zeau B, et al.** Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers. *J Neurosci.* 7 sept 2011;31(36):12889-99.
- Bowlby J.** Attachement and loss: Vol.2.Separation: Anxiety and anger. Penguin Books. Harmondsworth; 1975.

- Brown G H, Harris T O.** Social origins of depression : a study of psychiatric disorders in women. Free Press. New York; 1978.
- Brugha T, Conroy R, Walsh N, Delaney W, O'Hanlon J, Dondero E, et al.** Social networks, attachments and support in minor affective disorders: a replication. *Br J Psychiatry.* sept 1982;141:249-55.
- Chen Y, Baram TZ.** Toward Understanding How Early-Life Stress Reprograms Cognitive and Emotional Brain Networks. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:197-206.
- Chen YH, Wei HT, Bai YM, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, Lin WC, Wu YH, Pan TL, Chen TJ, Tsai SJ, Chen MH.** Risk of Epilepsy in Individuals With Posttraumatic Stress Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Psychosomatic Medicine.* août 2017;79(6):664-9.
- Choy M, Dubé CM, Patterson K, Barnes SR, Maras P, Blood AB, et al.** A novel, noninvasive, predictive epilepsy biomarker with clinical potential. *J Neurosci.* 25 juin 2014;34(26):8672-84.
- Christensen J.** Stress and epilepsy: a population-based cohort study of epilepsy in parents who lost a child. *Epilepsy & Behavior.* 11:324-8.
- Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E.** Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurology.* 2007;6:693-8.
- Chung MC, Allen RD, Dennis I.** The impact of self-efficacy, alexithymia and multiple traumas on posttraumatic stress disorder and psychiatric co-morbidity following epileptic seizures: a moderated mediation analysis. *Psychiatry Res.* 30 déc 2013;210(3):1033-41.
- Cochrane R, Stopes-Roe M.** Factors affecting the distribution of psychological symptoms in urban areas of England. *Acta Psychiatr Scand.* mai 1980;61(5):445-60.
- Dohrenwend BS, Krasnoff L, Askenasy AR, Dohrenwend BP.** Exemplification of a method for scaling life events: the Peri Life Events Scale. *J Health Soc Behav.* juin 1978;19(2):205-29.
- Dubé CM, Molet J, Singh-Taylor A, Ivy A, Maras PM, Baram TZ.** Hyper-excitability and epilepsy generated by chronic early-life stress. *Neurobiol Stress.* 2015;2:10-9.
- Edwards HE, Burnham WM, Mendonca A, Bowlby DA, MacLusky NJ.** Steroid hormones affect limbic afterdischarge thresholds and kindling rates in adult female rats. *Brain Res.* 14 août 1999;838(1-2):136-50.
- Eron LD, Peterson RA.** Abnormal behavior: social approaches. *Annu Rev Psychol.* 1982;33:231-64.
- Ferreri M, Vacher J, Alby J.M.** Événements de vie et dépression. *Encyclopédie médico-chirurgicale.* 1987;Psychiatrie.

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, 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;58(4):522-30.

Forsgren L, Nyström L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Research*. 1990;6:66-81.

Frucht MM, Quigg M, Swaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2000;41(12):1534-9.

Gelisse P, Genton P, Coubes P, Tang NPL, Crespel A. Can emotional stress trigger the onset of epilepsy? *Epilepsy & Behavior*. 2015;48:15-20.

Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. mai 2013;14(5):337-49.

Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurology*. 2008;7:151-60.

Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol*. janv 2006;59(1):35-41.

Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*. août 2012;72(2):184-91.

Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol*. févr 2000;47(2):246-9.

Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*. 2007;75:192-6.

Hoppe C, Elger CE. Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. *Nat Rev Neurol*. 12 juill 2011;7(8):462-72.

Jaspers K. Psychopathologie générale. ALCAN. Vol. 2e édition. Paris; 1933.

Jirsa VK, Stacey WC, Quilichini PP, Ivanov AI, Bernard C. On the nature of seizure dynamics. *Brain*. août 2014;137(Pt 8):2210-30.

Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav*. déc 2005;7(4):602-19.

Jones JE, Watson R, Sheth R, Caplan R, Koehn M, Seidenberg M, Hermann B. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2007;49:493-7.

Jones NC, Lee HE, Yang M, Rees SM, Morris MJ, O'Brien TJ, et al. Repeatedly stressed rats have enhanced vulnerability to amygdala kindling epileptogenesis. *Psychoneuroendocrinology*. févr 2013;38(2):263-70.

Jones NC, Martin S, Megatia I, Hakami T, Salzberg MR, Pinault D, et al. A genetic epilepsy rat model displays endophenotypes of psychosis. *Neurobiol Dis*. juill 2010;39(1):116-25.

Jones NC, O'Brien TJ. Stress, epilepsy, and psychiatric comorbidity: How can animal models inform the clinic? *Epilepsy & Behavior*. mars 2013;26(3):363-9.

Jones NC, Salzberg MR, Kumar G, Couper A, Morris MJ, O'Brien TJ. Elevated anxiety and depressive-like behavior in a rat model of genetic generalized epilepsy suggesting common causation. *Exp Neurol*. janv 2008;209(1):254-60.

Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurology*. 2006;5:107-08.

Kanner AM. Depression and epilepsy: A bidirectional relation? *Epilepsia*. 2011;51(Suppl.1):21-7.

Kanner AM, Bynne R, Chicharro A, Wu J, Frey JM. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology*. 2009;72:793-9.

Karst H, de Kloet ER, Joëls M. Episodic corticosterone treatment accelerates kindling epileptogenesis and triggers long-term changes in hippocampal CA1 cells, in the fully kindled state. *Eur J Neurosci*. mars 1999;11(3):889-98.

Kobasa SC, Maddi SR, Kahn S. Hardiness and health: a prospective study. *J Pers Soc Psychol*. janv 1982;42(1):168-77.

Kotwas I, McGonigal A, Bastien-Toniazzo M, Bartolomei F, Micoulaud-Franchi JA. Stress regulation in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. juin 2017;71(PtA):39-50.

Kotwas I, McGonigal A, Trebuchon A, Bastien-Toniazzo M, Nagai Y, Bartolomei F, et al. Self-control of epileptic seizures by nonpharmacological strategies. *Epilepsy Behav*. févr 2016;55:157-64.

Krypter K D. The effect of noise on man, 2nd édition. Academic Press. New York; 1985.

Kumar G, Couper A, O'Brien TJ, Salzberg MR, Jones NC, Rees SM, et al. The acceleration of amygdala kindling epileptogenesis by chronic low-dose corticosterone involves both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Psychoneuroendocrinology*. août 2007;32(7):834-42.

Labudda K, Frauenheim M, Illies D, Miller I, Schrecke M, Vietmeier N, Brandt C, Bien CG. Psychiatric disorders and trauma history in patients with pure PNES and patients with PNES and coexisting epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. nov 2018;88:41-8.

Labudda K, Illies D, Herzig C, Schröder K, Bien CG, Neuner F. Current psychiatric disorders in patients with epilepsy are predicted by maltreatment experiences during childhood. *Epilepsy Research*. sept 2017;135:43-9.

Lanteaume L, Bartolomei F, Bastien-Toniazzo M. How do cognition, emotion, and epileptogenesis meet? A study of emotional cognitive bias in temporal lobe epilepsy. - PubMed - NCBI. *Epilepsy & Behavior*. juin 2009;15(2):218-24.

Lanteaume L, Guedj E, Bastien-Toniazzo M, Magalahaes A, Mundler O, Bartolomei F. Cognitive and metabolic correlates of emotional vulnerability in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2012;83(5):522-8.

Li J, Vestergaard M, Obel C, Precht DH, Christensen J, Lu M, et al. Prenatal stress and epilepsy in later life: a nationwide follow-up study in Denmark. *Epilepsy Res*. sept 2008;81(1):52-7.

Luttges MW, McGaugh JL. Permanence of retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock. *Sciences*. 21 avr 1967;156(3773):408-10.

Maria de Araújo Filho G, Mazetto L, Macedo da Silva J, Sales Ferreira Caboclo LO, Targas Yacubian EM. Psychiatric comorbidity in patients with two prototypes of focal versus generalized epilepsy syndromes. *Seizure*. 2011;20:383-6.

Mazarati A, Siddarth P, Baldwin RA, Shin D, Caplan R, Sankar R. Depression after status epilepticus: behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain*. août 2008;131(Pt 8):2071-83.

McEwen BS. The Brain on Stress: Toward an Integrative Approach to Brain, Body, and Behavior. *Perspect Psychol Sci*. nov 2013;8(6):673-5.

McIntyre DC, Gilby KL. Genetically seizure-prone or seizure-resistant phenotypes and their associated behavioral comorbidities. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 9:30-2.

McKee HR, Privitera MD. Stress as a seizure precipitant: Identification, associated factors, and treatment options. *Seizure [Internet]*. 2017 [cité 29 janv 2020];44.

Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, Laxminarayan R. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. *Epilepsia*. mars 2016;57(3):464-74.

Menaghen E G. Individual coping efforts: moderators of the relationship between life stress and mental health outcomes. In: Kaplan H B Psychosocial stress: Trends in Theory and Research. Academic press. New York; 1983. 157-191 p.

Meyer A. The collected papers of A.MEYER, E.E. WINTER. John Hopkins press. Vol. 1e édition. Baltimore; 1931.

Micoulaud-Franchi J-A, Kotwas I, Lanteaume L, Berthet C, Bastien M, Vion-Dury J, et al. Skin conductance biofeedback training in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy and stress-triggered seizures: a proof-of-concept study. *Epilepsy Behav.* déc 2014;41:244-50.

Nagai Y, Goldstein LH, Fenwick PBC, Trimble MR. Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomized controlled study. *Epilepsy Behav.* avr 2004;5(2):216-23.

Nakkenko Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellak JM, Corey LA. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy & Behavior.* 2005;6:85-9.

Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* sept 2008;31(9):464-8.

Petrovski S, Szoeki CEI, Jones NC, Salzberg MR, Sheffield LJ. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology.* 2009;75:1015-21.

Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 juill 2008;(3).

Rocha L, Alonso-Vanegas M, Villeda-Hernández J, Mújica M, Cisneros-Franco JM, López-Gómez M, et al. Dopamine abnormalities in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* janv 2012;45(1):499-507.

Russo E, Citraro R, Scicchitano F, De Fazio S, Perrotta I, Perrotta I, et al. Effects of early long-term treatment with antiepileptic drugs on development of seizures and depressive-like behavior in a rat genetic absence epilepsy model. *Epilepsia.* juill 2011;52(7):1341-50.

Saegert S, Baumet A, Singer J. Environment and children mental health : residential density and low income children. *Handbook of psychology and health.* Vol. 2. Erlbaum, Hillsdale; 1984.

Sarkisova KY, Kulikov MA, Midzyanovskaya IS, Folomkina AA. Dopamine-dependent nature of depression-like behavior in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Neurosci Behav Physiol.* févr 2008;38(2):119-28.

Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med.* nov 1986;16(4):909-28.

Savic I, Lindström P, Gulyás B, Halldin C, Andrée B, Farde L. Limbic reductions of 5-HT_{1A} receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 27 avr 2004;62(8):1343-51.

Scheffer IE. Does genotype determine phenotype? Sodium channel mutations in Dravet syndrome and GEFS+. *Neurology.* 15 févr 2011;76(7):588-9.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-21.

Shibahara I, Osawa S-I, Kon H, Morita T, Nakasato N, Tominaga T, et al. Increase in the number of patients with seizures following the Great East-Japan Earthquake. *Epilepsia.* avr 2013;54(4):e49-52.

Spitz P.A. La première année de la vie de l'enfant. PUF. Paris; 1958.

Srole L, Langner TS, Michael ST, Opler MK, Rennie TA. Mental health in the métropolis. *Int J Psychiatry.* janv 1965;1:64-76.

Schridde U, van Luijtelaar G. Corticosterone increases spike-wave discharges in a dose- and time-dependent manner in WAG/Rij rats. *Pharmacol Biochem Behav.* juin 2004;78(2):369-75.

Swinkels WA, Engelsman M, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Baal MG, de Haan GJ, Oosting J. Influence of an evacuation in February 1995 in The Netherlands on the seizure frequency in patients with epilepsy: a controlled study. *Epilepsia.* nov 1998;39(11):1203-7.

Taher TR, Salzberg M, Morris MJ, Rees S, O'Brien TJ. Chronic low-dose corticosterone supplementation enhances acquired epileptogenesis in the rat amygdala kindling model of TLE. *Neuropsychopharmacology.* sept 2005;30(9):1610-6.

Tellez-Zenteno J-F, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia.* 2007;48(12):2336-44.

Theodore WH, Hasler G, Giovacchini G, Kelley K, Reeves-Tyer P, Herscovitch P, et al. Reduced hippocampal 5HT_{1A} PET receptor binding and depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* août 2007;48(8):1526-30.

Tolmacheva EA, Oitzl MS, van Luijtelaar G. Stress, glucocorticoids and absences in a genetic epilepsy model. *Horm Behav.* mai 2012;61(5):706-10.

Van Luijtelaar G, Sarkisova KY, Midzyanovskaya IS, Tolmacheva EA. Stress vulnerability and depressive symptoms in genetic absence epileptic rats. *Science Publishers*. 2007;211-78.

Weiss B. Behavioral toxicology and environmental health science. Opportunity and challenge for psychology. *Am Psychol*. nov 1983;38(11):1174-87.

Weiss G, Lucero K, Fernandez M, Karnaze D, Castillo N. The effect of adrenalectomy on the circadian variation in the rate of kindled seizure development. *Brain Res*. 28 mai 1993;612(1-2):354-6.

Weiss SR, Nierenberg J, Lewis R, Post RM. Corticotropin-releasing hormone: potentiation of cocaine-kindled seizures and lethality. *Epilepsia*. avr 1992;33(2):248-54.

Weiss SR, Post RM, Gold PW, Chrousos G, Sullivan TL, Walker D, et al. CRF-induced seizures and behavior: interaction with amygdala kindling. *Brain Res*. 7 mai 1986;372(2):345-51.

Zhou Q-X, Mao R-R, Duan T-T, Tan J-W, Tian M, Cao J, et al. Stress within the postseizure time window inhibits seizure recurrence. *Epilepsy Behav*. juill 2010;18(3):201-6.

IX ANNEXE

ÉCHELLE DE HOLMES ET RAHÉ

Sur les conséquences médicales de la survenance d'évènement générateurs de stress

Les résultats de cette étude, réalisée en 1970 aux États-Unis, permettent d'évaluer le niveau de stress que l'on est susceptible de subir en fonction des évènements de sa vie. Chaque évènement est en effet assorti d'un nombre plus ou moins élevé de points en fonction de sa propension à engendrer du stress. Les statistiques montrent que les personnes exposées au stress pendant 12 mois ont une probabilité élevée de tomber malade en fonction du nombre de points acquis sur cette échelle d'évaluation.

Ainsi :

- 37% des personnes ayant eu un score compris entre 150 et 200 points pendant les 12 mois sont tombées gravement malade cette année-là,
- 50% pour celles ayant un score compris entre 200 et 300 points
- 80% pour celles ayant un score supérieur à 300 points.

Évènements vécus au cours des 12 derniers mois

Valeur	Vos points
Mort du conjoint	100
Divorce	73
Séparation des époux	65
Mort d'un parent proche	63
Période de prison	63
Blessure corporelle ou maladie	53
Mariage	50
Licenciement	47
Réconciliation entre époux	45
Départ à la retraite	45
Changement dans la santé d'un membre de la famille	44

Grossesse 40
Difficultés sexuelles 39
Arrivée d'un nouveau membre dans la famille 39
Changement dans l'univers du travail 39
Changement au niveau financier 38
Mort d'un ami proche 37
Changement de fonction professionnelle 36
Modification de la fréquence des scènes de ménage 35
Hypothèque ou emprunt de plus de 3.000 € 31
Saisie sur hypothèque ou sur prêt 30
Changement de responsabilité dans le travail 29
Départ du foyer d'une fille ou d'un fils 29
Difficultés avec les beaux-parents 29
Succès exceptionnel 28
Conjoint commençant ou cessant de travailler 26
Début ou fin des études 26
Changement dans les conditions de vie 25
Changement d'habitudes 24
Difficultés avec son employeur/son manager 23
Changement d'horaires ou de conditions de travail 20
Changement de domicile 20
Changement de lieu d'étude 20
Changement dans les loisirs 19
Changement dans les activités de la paroisse 19
Changement dans les activités sociales 19
Hypothèque ou emprunt de moins de 3.000€ 17
Changement dans les habitudes de sommeil 16
Changement du nombre de réunions de famille 15
Changement dans les habitudes alimentaires 15
Vacances 13
Noël 12
Infractions mineures à la loi,
Violations mineures de la loi, contraventions 11

Analyse des résultats :

Si votre score personnel et professionnel de stress vécu au cours des 12 derniers mois dépasse 300, les risques de présenter dans un avenir proche, une maladie somatique, sont très élevés. Un score de 300 et plus suppose que vous avez eu à traverser une série de situations particulièrement pénibles et éprouvantes. Ces risques diminuent en même temps que votre score total. Toutefois si votre score est compris entre 300 et 100, les risques que se déclenche une éventuelle maladie somatique demeurent statistiquement significatifs. En dessous de 100, le risque se révèle peu important. La somme des stress rencontrés en une année est trop peu importante pour ouvrir la voie à une maladie somatique.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

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

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

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

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Dans ce travail, nous avons choisi de nous intéresser aux liens entre stress et épilepsie et plus particulièrement à l'impact des événements de vie traumatiques sur le développement de l'épilepsie.

Dans un premier temps nous développons les études cliniques humaines et animales existantes dans ce domaine, puis nous présentons l'approche psychiatrique historique et instrumentale du recueil des événements de vie stressants.

Nous abordons ensuite l'analyse préliminaire d'une cohorte de patients souffrant d'une épilepsie pharmaco-résistante ayant bénéficié d'une exploration intracérébrale en S-EEG.

Deux cas cliniques illustratifs de la problématique sont développés

Enfin nous ouvrons une discussion sur les pistes et perspectives de recherches et de thérapeutiques.

Mots-clés : stress, épilepsie

