



HAL
open science

Physiopathologie des psychoses épileptiques

Agustina Longobardi

► **To cite this version:**

Agustina Longobardi. Physiopathologie des psychoses épileptiques. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03205398

HAL Id: dumas-03205398

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03205398>

Submitted on 22 Apr 2021

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 29 octobre 2020

par

Mme Agustina LONGOBARDI

Né (e) le 3 décembre 1987 à Buenos Aires

TITRE DE LA THÈSE :

Physiopathologie des psychoses épileptiques

Président : Monsieur ou Madame le Professeur Brazo

Membres : Monsieur ou Madame le Professeur Viader

Monsieur ou Madame le Professeur Delamillieure

Monsieur ou Madame le Docteur Tréhout

Monsieur ou Madame le Docteur Créte

Directeur de thèse : Dr. Tréhout Maxime

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale

Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEVZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REPESSE Yohann	Hématologie

M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M. HURALT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie

M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

A Monsieur le Docteur Maxime Tréhout, Psychiatre au C.H.U. de Caen, et directeur de ma thèse,

Merci, de m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse, pour tout le travail et le temps passé, pour la confiance que tu as su me témoigner et m'a permis de mener à bien ce projet. Puisses-tu trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Professeur Perrine Brazo, Psychiatre au C.H.U de Caen,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury, pour le soutien que vous m'avez manifesté lorsque j'ai exprimé mon «droit au remords» et changé mon orientation professionnelle, et pour m'avoir transmis votre curiosité et votre rigueur de clinicienne. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

Au Professeur Fausto Viader, Neurologue au C.H.U de Caen,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et d'avoir consacré du temps à sa lecture. Veuillez trouver ici l'expression de toute mon estime et de ma plus vive reconnaissance.

Au Professeur Delamillieure, Psychiatre au C.H.U de Caen,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

Au Docteur Pascal Créte, Psychiatre au foyer Léon Richet,

Je te remercie d'avoir accepté de te plonger dans mon travail, je te suis reconnaissante de me transmettre ton regard sur le monde et « sa psyché », merci de me former aussi bien en tant que psychiatre, qu'en tant que « psychiste ».

A ma famille,

A Pierrot, où par un matin de juillet, dans la forêt à la frontière entre le Brésil et l'Argentine, je t'ai regardé jouer au foot depuis la fenêtre de l'école où nous enseignions, et me suis dit : « je vais passer ma vie avec lui. », de loin, la meilleure idée de toute ma vie.

A mes filles Mimuna et Margaux, vous m'accompagnez à chaque instant et faites de moi la plus heureuse des mamans.

A mes parents, en plus de me donner la vie, vous m'avez transmis votre passion pour la médecine et m'avez soutenue dans toutes les épreuves, autant lorsque nous vivions sous le même toit, que dans la distance qui nous sépare aujourd'hui.

A mes frères et sœurs, vous êtes toujours là pour moi, il ne passe pas un jour sans que je ne pense à vous. Merci en particulier à toi Nico, et toi Fio, pour l'aide que vous m'avez apportée dans l'élaboration de cette thèse.

A mes nièces et neveux, tatie Agus sera toujours là pour vous !

A l'Abotito, Baben, Abuabo et Abua, vous êtes toujours présent dans mon esprit.

A Leonor et Nicolas, je vous aime tendrement.

A ma belle famille et amis,

A Hossein et Isabelle, vous m'avez toujours accompagnée, même dans des moments les plus difficiles.

A tous les Allaux, je vous aime tendrement.

Aux familles Letessier et Bonmarchand, vous me faites sentir ici, chez moi.

A Pierre Bonmarchand, merci pour ton amitié épiléptique étymologiquement parlant, et pour tout tes enseignements.

A Tincho, Mechi, Chino, Vit et Sibi, "el grupo", merci pour tous ces moments mémorables.

A la famille Farias-Cervantes, vous êtes toujours présents dans mon cœur.

A Maite, merci de partager avec moi l'amour de la médecine.

A Gaelle, sans qui tout cela n'aurait pas été possible.

A Daniel, merci pour tous les beaux moments passés ensemble, et pour tous les fous-rires que nous avons partagés.

A Lauti et la famille Lamisovski, merci de m'avoir donné confiance en moi.

A mes collègues

A mes co-internes, Solène, Christophe, Come, Enrico, Claudia, Hélène, Violeta, Léa, Jérphine, Stacy, Anaïs, votre bonne humeur naturelle et spontanée, me touche chaque jour.

A l'AMP et mes compagnons de trajet quotidien, Gilles, Maxime, Elodie, Maud, Olivier, Cédric, Vanessa, Christine, Hélène et Michelle, une excellente équipe de travail, merci pour votre soutien.

Aux urgentistes de Lisieux, travailler avec vous est un réel plaisir.

A l'IUC, merci de m'avoir formée comme médecin.

Au Dr. Vasse pour m'avoir accueillie dans son service et m'avoir soutenue lorsque j'ai exercé mon «droit au remords».

Au Dr. Chastang et à son équipe des urgences du CHU, merci d'avoir contribué à ériger de solides bases pour ma pratique de psychiatre.

A Antoine Devos, pour m'avoir éclairée dans les questionnements de la psychiatrie institutionnelle.

A mes patients, merci pour tout ce que vous m'enseignez.

Aux auteurs,

François Tosquelles, Roger Gentis et Pierre Delion, des auteurs qui me donne de l'espoir. François Tosquelles m'a fait comprendre que l'on ne soigne pas seul, et qu'il n'y pas que les patients dont on doit prendre soins, pour mieux soigner. Roger Gentis m'a a permis voir les vrais murs de l'hôpital. Pierre Delion m'a appris que l'on est un ensemble de rencontres.

Je pourrais dire que tous les trois ont un don d'innovation et de renouvellement des doctrines connues, et abordé leur sujets avec une grande générosité intellectuelle.

A Axel Munthe, Antoine de Saint-Exupéry, Bertrand De Toffol, Sigmund Freud et Édouard Zarifian merci de m'éclairer, dans la vie, la médecine et la psychiatrie.

« Il est souvent utile au cours d'une recherche, quand la solution d'un problème présente des difficultés, de passer à l'examen du problème suivant ; on casse plus facilement deux noix l'une contre l'autre. »

Freud

Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

APA : American Psychiatry Association

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CA : Corne d'Ammon

DSM-5 : Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 5^e édition.

EEG : Electroencéphalogramme

ELT : Epilepsie du lobe temporal

GluD-1 : Glutamate Dehydrogenase 1

GRID-1 : Glutamate receptor delta-1

IL : Interleukine

IL-1 β : Interleukine 1 beta

IL-6 : Interleukine 6

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalorachidien

mRNA : L'acide ribonucléique messenger

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

PE : Psychose épileptique

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis ou éléments de rapport préférés pour les examens systématiques et les méta-analyses

SEEG : Stéréoélectroencephalographie intracrânienne

TEMP : Etudes métaboliques fonctionnelles

TGFB : Facteur de croissance transformant beta

123-IBZM : Ligand spécifique du récepteur de la dopamine D2

Tableaux et figures

Tableaux :

<i>Tableau 1 : Tableau synoptique de la classification ictale.</i>	21
<i>Tableau 2 : Risque de crises d'épilepsie attribuées à la prise d'antipsychotiques (Jackson & Seneviratne, 2019).</i>	23
<i>Tableau 3 : Manifestations psychiques dues à la décharge électrique dans des régions cérébrales précises.</i>	45

Figures :

<i>Figure 1 : Chronologie des dates et événements les plus importants constituant les progrès dans la connaissance et l'appréhension des PE ainsi que de leur prise en charge spécialisée.</i>	8
<i>Figure 2 : EEG : État de mal non convulsif à expression confusionnelle et délirante.</i>	13
<i>Figure 3 : Flow chart présentant le processus d'inclusion des articles de la revue de la littérature.</i>	31
<i>Figure 4 : Densité de publications (en nombre d'articles).</i>	32
<i>Figure 5 : Synthèse des niveaux de preuve des articles de la littérature.</i>	33
<i>Figure 6 : Diagramme représentant le nombre d'articles publiés en fonction de l'origine géographique.</i>	33
<i>Figure 8 : Epileptogenèse et modifications structurelles cérébrales (Source adapté de Pikanen & Sutula, 2002).</i>	49
<i>Figure 9 : Schéma synoptique d'une interrelation complexe entre épilepsie et psychose.</i>	61

Sommaire

Introduction.....	1
1 Etat des connaissances.....	4
1.1 Histoire de la connaissance et de la prise en charge des psychoses épileptiques.....	4
1.2 Epidémiologie, classification des psychoses épileptiques et clinique	9
1.2.1 Epidémiologie des psychoses épileptiques.....	9
1.2.2 Les différentes manières de classer les psychoses épileptiques.....	10
1.3 La classification ictale des psychoses épileptiques.....	11
1.3.1 Psychoses ictales et péri-ictales	11
1.3.2 Psychoses inter-ictales épisodiques	14
1.3.2.1 <i>Psychoses inter-ictales épisodiques compliquant des épilepsies partielles réfractaires.....</i>	<i>15</i>
1.3.2.2 <i>Psychoses inter-ictales épisodiques compliquant les épilepsies généralisées</i>	<i>15</i>
1.3.2.3 <i>Psychoses épisodiques schizophréniformes</i>	<i>16</i>
1.3.3 Psychoses inter-ictales chroniques.....	16
1.3.4 Psychoses post-ictales	17
1.4 Psychoses épileptiques en lien avec la pharmacologie	22
1.4.1 Psychoses médicamenteuses à la suite de la prise d'un antiépileptique	22
1.4.2 Risque de crises d'épilepsie attribuées à la prise d'antipsychotiques ...	23
1.5 La psychose alternative ou alternante et la normalisation forcée.....	24
2 Revue systématique de la littérature	27
2.1 Matériel et méthode	27
2.1.1 Objectif de l'étude	27
2.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	27
2.1.3 Bases de données et équations de recherche	28
2.1.4 Sélection des articles	29
2.1.5 Recueil et analyses des données	29
2.2 Résultats.....	30
2.2.1 Procédure de sélection des articles	30
2.2.2 Caractéristiques générales des articles	32

2.2.2.1	<i>Répartition dans le temps</i>	32
2.2.2.2	<i>Méthodologie utilisée</i>	32
2.2.2.3	<i>Provenance géographique de la littérature</i>	33
2.2.3	Principaux résultats.....	34
2.2.4	Analyse des résultats	34
3	Discussion	36
3.1	Bases physiopathologiques communes des psychoses et des épilepsies	36
3.1.1	Le développement cérébral et ses altérations.....	36
3.1.2	Neurogénétique	37
3.1.3	L'altération de la structure cérébrale	38
3.1.3.1	<i>L'hypertrophie ventriculaire</i>	38
3.1.3.2	<i>Le traumatisme crânien</i>	39
3.1.3.3	<i>L'altération de l'hippocampe</i>	39
3.1.3.4	<i>Travaux morphologiques et structurels et fonctionnelles</i>	41
3.2	L'influence de l'épisode critique dans la manifestation psychotique.	43
3.2.1	Le phénomène critique	43
3.2.1.1	<i>Lecture à l'EEG des bouffées de pointes</i>	43
3.2.1.2	<i>Manifestations psychiques de la crise d'épilepsie</i>	44
3.2.1.3	<i>Modèle de Kindling ou « embrasement »</i>	47
3.2.2	L'épileptogénèse	48
3.2.2.1	<i>Perte neuronale sélective</i>	50
3.2.2.2	<i>Réorganisation synaptique</i>	50
3.2.2.3	<i>Neurogenèse</i>	51
3.2.2.4	<i>Dysfonctionnement astrocytaire</i>	51
3.2.2.5	<i>Altération de la barrière hémato-encéphalique</i>	53
3.2.3	L'inflammation dans les psychoses épileptiques.....	54
3.2.3.1	<i>Les cytokines</i>	55
3.2.3.2	<i>Interleukines</i>	56
3.3	Les hypothèses physiopathologiques des psychoses épileptiques.....	57
3.3.1	Les psychoses épileptiques, résultat d'une relation alternante	57

3.3.2	Les psychoses épileptiques, résultat d'une relation de cause à effet....	58
3.3.2.1	<i>Désorganisation critique répétée</i>	58
3.3.2.2	<i>Modification structurelle durable du système nerveux central</i>	59
3.3.3	L'hypothèse dysgénétique	59
3.3.4	Vers une hypothèse composite ?	60
	Conclusion	63
	Bibliographie	65
	Annexes	89

Introduction

Ce travail de thèse est né très tôt dans le début de mon parcours de spécialité. En effet, alors que j'effectuais mon premier stage au sein du service de psychiatrie adulte à Neptune de l'Etablissement Public de Santé Mentale à Caen, je recevais un de mes premiers patients atteint d'une psychose épileptique (PE). Son suivi a éveillé ma curiosité et a donné lieu à mes premiers travaux (cf. annexes).

L'épilepsie est une maladie chronique qui affecte environ 50 millions de personnes dans le monde et qui est une cause de morbi-mortalité importante (Banerjee, al. 2009 ; Behr, et al 2016). L'incidence en France se situe autour de 50 cas pour 100 000 habitants par an. Malgré l'efficacité des médicaments antiépileptiques actuels, la pharmacorésistance survient chez 20% des patients en France. Elle est souvent associée à une épilepsie causée par une lésion cérébrale (Mann, 2008). La dépression et la psychose constituent les deux troubles psychiques prédominants chez les patients atteints d'épilepsie focale (Adams, 2008). La prévalence des troubles psychotiques chez les personnes présentant une épilepsie sévère est de 2 à 7% vs 0,5 à 2% dans la population générale. De même, le risque de troubles psychotiques, tous syndromes confondus, est multiplié par 8 chez les patients épileptiques comparativement à la population générale (Clancy et al., 2014 ; Gaitatzis et al., 2004).

L'association entre épilepsie et troubles psychiatriques sévères est observée depuis l'antiquité, avec plusieurs altérations biologiques partagées entre ces deux troubles. Cependant, avec la séparation de la Neurologie et la Psychiatrie, les nombreuses études de ces affections ont été menées, en règle générale de manière unilatérale, traitant soit de l'épilepsie comme monopole de la neurologie, soit de la psychose comme terrain exclusif de la psychiatrie (Latour, 2013). A ce jour, il n'existe

pas une compréhension claire du lien physiopathologique entre la psychose et l'épilepsie, l'état des connaissances et la compréhension des PE n'existent qu'à travers celui des psychoses, des épilepsies et des PE.

Ainsi, l'existence d'une étiopathogénie commune entre l'épilepsie et la psychose n'est pas clairement établie, la physiopathologie même des PE reste inconnue. Aujourd'hui encore, ces dernières ne sont pas identifiées comme des entités nosographiques à part entière dans les systèmes de classification des troubles mentaux (Urrutia, et al. 2006). Ainsi, selon le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 5^e édition (DSM-5), les PE sont classées dans la rubrique « Troubles psychotiques dus à une autre affection médicale », l'épilepsie (APA, 2013). Cet état de fait pose un problème d'identification de ces troubles dans leur complexité (D'Alessio, et al 2012 ; Charafi, et al., 2014). D'autre part, aussi bien l'épilepsie que la psychose se caractérisent par la variabilité de leur présentation clinique et par leur recouvrement symptomatique. L'association de ces deux pathologies rend le trouble d'autant plus difficile à diagnostiquer et donc à traiter (Vuilleumier & Jallon, 1998).

Le manque de connaissances concernant la physiopathologie des PE et la recherche d'un lien de causalité entre psychose et épilepsie sont ainsi venus nourrir mes interrogations. La nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire de ces troubles incluant les psychiatres et les neurologues, est pour moi une conviction. Ainsi, la physiopathologie des PE est le terrain d'investigation de cette thèse, que nous aborderons suite à une revue systématique de la littérature existante traitant les PE, et les relations entre l'épilepsie et les psychoses.

Dans une première partie, nous aborderons les aspects historiques et cliniques des PE. A partir des années 50, de nombreuses études ont été consacrées aux liens spécifiques entre les psychoses de types schizophréniques et l'épilepsie. Ces études

ont notamment permis d'établir progressivement une classification de ces affections, basée sur le lien temporel entre les symptômes psychotiques et les crises épileptiques, une classification dite « ictale ». Nous détaillerons ainsi : les psychoses ictales et péri-ictales, les psychoses inter-ictales et les psychoses post-ictales (Dongier, 1959 ; Bruens, 1971 ; Trimble, 1991 ; Wolf, 1991 ; Neppe & Tucker, 1988).

Dans une deuxième partie, nous développerons, les aspects méthodologiques de la revue systématique de la littérature dans le but d'étudier les liens pouvant exister entre les épilepsies et les psychoses, puis d'explorer les aspects physiopathologiques communes.

Dans une troisième partie nous aborderons les bases physiopathologiques partagées entre l'épilepsie et la psychose. Si le foyer épileptogène est souvent pointée comme l'origine de PE, il est essentiel de connaître les causes de ces altérations ; génétiques, environnementales ou à la suite de crises épileptiques. Nous verrons dans un deuxième temps, que dans certains cas l'existence d'une décharge neuronale aberrante développe une symptomatologie psychique propre, selon la région cérébrale impactée. Ainsi, il existe une influence de l'épisode critique dans la manifestation psychotique. Enfin, nous verrons qu'au cours de l'histoire et jusqu'à récemment, différentes hypothèses physiopathologiques des PE ont été proposées. Si chacune d'elles apporte une vision spécifique quant à la genèse et aux liens entre ces deux troubles (alternances, de cause à effet, ou ayant une cause commune sous-jacente dysgénique), un certain nombre de questions restent partiellement sans réponse. Après les avoir énoncées, nous apporterons à celles-ci des pistes de réflexion, au travers d'un schéma synoptique exposant les interrelations complexes existantes entre ces deux troubles.

1 Etat des connaissances

Les PE constituent des troubles mentaux caractérisés par l'association entre l'épilepsie et la psychose. Afin de cerner leur nature, nous nous intéresserons au cours de cette partie, et dans un premier temps, à l'évolution de l'appréhension de ces troubles au cours de l'histoire. Nous développerons ensuite l'état le plus récent des connaissances de leurs caractéristiques cliniques au travers de leur classification dite ictale.

1.1 Histoire de la connaissance et de la prise en charge des psychoses épileptiques

Les premières descriptions de PE à proprement parler datent de la première moitié du XIX^{ème} siècle, avec l'émergence de la psychiatrie clinique. A partir de 1930 et la découverte de l'électroencéphalogramme (EEG), l'épilepsie est associée à une cause physiologique (D'Alessio et al., 2012).

Les causes de ces maladies ont été longtemps associées à une origine divine. Malgré les avancées scientifiques postulées par Hippocrate, la réflexion mystique a perduré jusqu'à la Renaissance.

A partir du XVIII^{ème} siècle commence l'approche dite « psychique ». En 1777, Cullen définit les névroses qu'il différencie en trois sous-groupes dont un nommé « les spasmes », traitant en partie des convulsions. En 1845 apparaît le concept de psychose et, sous l'influence de Pinel, l'épilepsie est classée au sein des pathologies mentales aux côtés de l'hystérie. Quelques années plus tard, Charcot fera la distinction entre l'épilepsie et l'hystérie, « de fausses jumelles » (Charcot, 1872).

Les premiers travaux cliniques et neuro-pathologiques traitant des PE se réalisent entre 1820 et 1860, et concernent exclusivement des patients asilaires. Ils

conduisent à la description de troubles psychiques variés chez des patients atteints d'épilepsies convulsives (De Toffol, 2002).

En 1860, Morel fait état d'un mécanisme de prédisposition génétique expliquant la maladie épileptique.

Le développement de la nosologie des psychoses chroniques au tournant des XIXème et XXème siècles va conduire, Kraepelin en 1898 et Bleuler en 1911, à exclure l'épilepsie du champ des troubles psychotiques durables pendant plus de cinquante ans (Latour, 2013).

Au début du XXème siècle, Freud revient au concept de névrose avec la théorie du corps pulsionnel : « Nous reconnaissons que la pulsion de destruction est employée aux fins de l'éconduction au service de l'Eros, nous devinons que l'attaque épileptique est un produit et un indice d'une désunion pulsionnelle. » (Freud, 1900). En parallèle, l'analyse structurelle de l'épilepsie par la neurologie progresse avec l'utilisation de l'EEG chez l'être humain par Hans Berger en 1929.

En 1958 et 1965, deux nouveaux concepts apparaissent, la normalisation forcée et la psychose alternative respectivement (Landolt, 1958 ; Tellenbach, 1965). Ceux-ci bouleversent cette césure et à partir de ce moment, l'approche des PE devient mixte avec une vision à la fois neurologique et psychiatrique. Le développement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), de la vidéo-EEG, de l'imagerie fonctionnelle, des moyens diagnostiques génomiques, ont permis une modification en profondeur des classifications de ces troubles (Latour, 2013).

De même, la prise en charge des patients atteints de PE a beaucoup évolué à travers l'histoire (*cf. figure 1 ci-après*). C'est à partir de 1920 que les deux pathologies, alors abordées uniquement sous le prisme clinique, seront étudiées de manière différenciée, l'épilepsie par une approche neurologique du « tout électrique », et la

psychose par une approche psychiatrique, restant dans le champ du « tout clinique » (Latour, 2013).

Depuis, les découvertes scientifiques dans plusieurs champs de la médecine nous ont amenés à la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire incluant les psychiatres et les neurologues. Si cette prise en charge est idéale, sa mise en place est assez difficile. En effet, la communication entre les psychiatres et les neurologues met souvent en évidence des lacunes dans la connaissance des PE, de leur caractère psychotique pour les neurologues, et de leur caractère épileptique pour les psychiatres (Terrada et al. 2019 ; D'Alessio et al. 2012).

Terrada et al, ont évalué les connaissances sur les troubles psychotiques associés à l'épilepsie chez les médecins psychiatres et neurologues en France. Un questionnaire d'auto-évaluation a été envoyé, et les réponses des 486 participants ont été analysées. Les résultats ont montré que le taux de réponses correctes était plus élevé chez les neurologues que chez les psychiatres, respectivement 70,6% et 58,3%. Le taux de réponses correctes le plus élevé a été trouvé pour les participants formés en épileptologie (71%). Cependant, il a été constaté que les connaissances sur les PE étaient imprécises chez tous les participants et que la classification actuelle n'était pas connue de la plupart d'entre eux (77%) (Terrada et al., 2019).

Cette situation est problématique pour la prise en charge des patients atteints de PE, parfois exclusivement en psychiatrie, quand la comorbidité avec l'épilepsie n'est pas connue, d'autres fois en neurologie uniquement, lorsque la symptomatologie psychiatrique n'est pas diagnostiquée (*cf. figure 1 ci-après*). D'autre part, quand la collaboration pluridisciplinaire est installée, la prise en charge est encore difficile à réaliser en dehors de centres spécialisés. Néanmoins, ces dernières décennies ont vu

une envie de cohabiter et de travailler ensemble entre les psychiatres et les neurologues pour la prise en charge de ces patients (Latour, 2013).

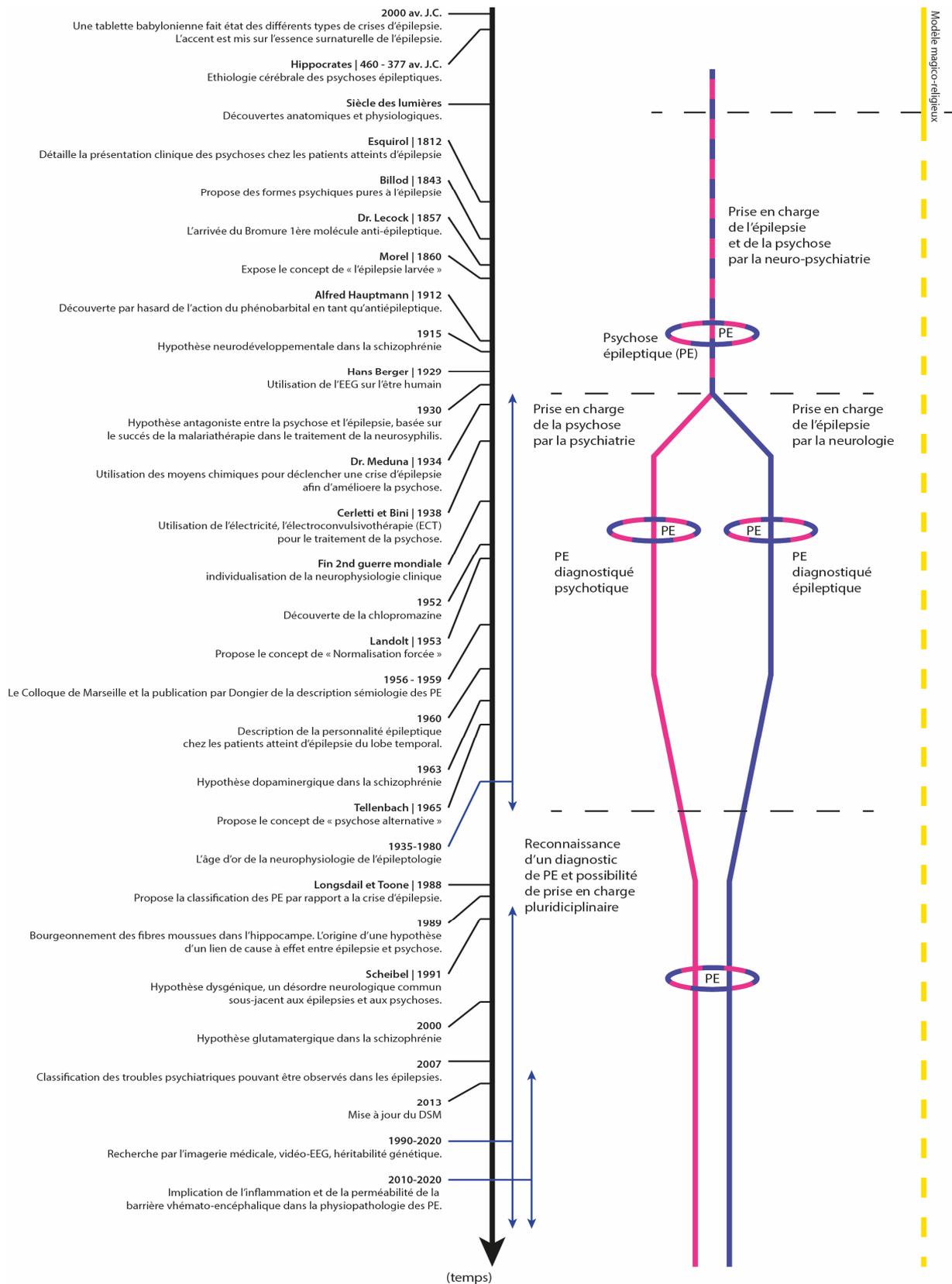


Figure 1 : Chronologie des dates et événements les plus importants constituant des progrès dans la connaissance et l'appréhension des PE ainsi que de leur prise en charge spécialisée.

1.2 Epidémiologie, classification des psychoses épileptiques et clinique

Il existe deux grandes circonstances associant psychose et épilepsie ; les patients épileptiques qui développent une psychose et les patients souffrants de psychose qui développent une épilepsie (Kanner & Rivas-Grajales, 2016). L'ensemble des PE représentent 95% des psychoses chez les patients épileptiques (Remy, 2001). Les facteurs de risque des PE ont été associés à des caractéristiques de l'épilepsie et plusieurs tentatives de classification ont été réalisées au cours de l'histoire.

1.2.1 Epidémiologie des psychoses épileptiques

Au cours de leur vie, 35,5% des personnes épileptiques présenteront une pathologie psychiatrique contre 20,5% dans la population générale (Tellez-Zenteno et al., 2007).

Les patients épileptiques atteints de psychose représentent un échantillon notable de la population épileptique adulte. La prévalence des troubles psychotiques chez les personnes présentant une épilepsie sévère est de 2 à 7% vs 0,5 à 2% dans la population générale.

La prévalence de la psychose est de 10 à 19% chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal (ELT) (Clancy et al., 2014 ; Gaitatzis et al., 2004).

Une recherche chez des adultes a montré, parmi une cohorte de 2,27 millions d'individus, que le taux de schizophrénie est 2,5 à 3 fois plus élevé chez les patients avec épilepsie (Ouss-Ryngaert, 2012).

Sur une sélection de malades souffrant d'une épilepsie sévère, en général partielle, chez lesquels on envisage un traitement chirurgical, il a été rapporté que 12% souffraient de psychose. L'incidence de la psychose chez l'ensemble des épileptiques varie de 0,3 à 1,3 % de nouveaux cas par an. Elle s'élève de 10 à 13 % chez les

patients pharmaco-résistants pré-chirurgicaux et jusqu'à 19 % en institution spécialisée incluant des encéphalopathies épileptogènes. Les troubles psychotiques représentent environ 10% des diagnostics psychiatriques chez l'épileptique et 50 % des motifs d'admission en urgence des patients épileptiques en milieu psychiatrique (Goddard, 1969 ; Remy, 2001).

Les psychoses post-ictales, qui seront définies ultérieurement, concernent 2 à 8% des patients épileptiques. Les psychoses inter-ictales, quant à elles, concernent plus généralement les épilepsies focales pharmaco-résistantes d'évolution prolongée, mais 20% des patients souffrent d'une épilepsie généralisée (De Toffol et al., 2017).

Actuellement, nous constatons certaines particularités épidémiologiques telles qu'un intervalle long entre le début de l'épilepsie et l'apparition de la psychose, qui dure en moyenne de 15 années. Celui-ci varie en fonction de la classification du type d'épilepsie, plus court pour l'épilepsie généralisée idiopathique et plus long pour l'épilepsie partielle symptomatique. Des auteurs ont décrit que le risque de développer une PE était corrélé à plusieurs facteurs : la précocité et la fréquence des crises épileptiques, l'importance des lésions cérébrales sous-jacentes, la localisation de lésions cérébrales dans la région temporale, la présence de tumeurs ou d'hamartomes et une dysgénésie corticale, une réponse inadéquate à l'anticonvulsivant et les antécédents psychiatriques personnels du patient (Bakchine, 1998).

1.2.2 Les différentes manières de classer les psychoses épileptiques

Historiquement, différentes manières de classer ces troubles ont été proposées. En fonction de la durée de l'épisode psychotique : les PE épisodiques ou chroniques. Ou encore selon le degré de l'altération de la conscience : les PE à conscience claire ou altérée.

Le DSM-5 classe les PE dans la catégorie des « Troubles psychotiques dus à une autre affection médicale » (American Psychiatric Association, 2013). Cette classification ne permet pas de distinguer les différents types de PE observés, de poser des diagnostics précis, ni d'entreprendre une thérapie adaptée.

La classification la plus utilisée actuellement est fondée sur la chronologie de survenue des symptômes psychotiques par rapport aux crises d'épilepsie. A partir de cette classification, on distingue les psychoses ictales et péri-ictales, pendant la crise d'épilepsie, les psychoses post-ictales, à la suite de la crise d'épilepsie et les psychoses inter-ictales, sans rapport chronologique à la crise d'épilepsie (Logsdail & Toone, 1988).

1.3 La classification ictale des psychoses épileptiques

1.3.1 Psychoses ictales et péri-ictales

La définition de la psychose ictale au sens strict du terme signifie que les signes de la crise épileptique se manifestent par des symptômes psychotiques. Dans la psychose péri-ictale, les signes psychotiques ne sont pas strictement liés à la décharge épileptique, mais se produisent dans un contexte où les crises ictales et post-ictales sont cliniquement indissociables (Williamson & Engel, 1997).

Ces PE sont associés le plus fréquemment à des états de mal partiels complexes. Ces tableaux cliniques peuvent être dus, soit aux décharges épileptiques prolongées dans le temps, soit à une salve de crises généralisées tonico-cloniques, ou enfin à l'association de phénomènes critiques et post-critiques (Gastaut & Trassinari, 1975).

Dans les psychoses ictales et péri-ictales, des anomalies électrophysiologiques sont généralement détectables à l'EEG, à l'exception de quelques patients atteints

d'état partiel simple (Kanner, 2000). La majorité des décharges sont issues d'un foyer limbique au niveau du lobe temporal (Gloor, 1990 ; Fish et al., 1993). La description de la symptomatologie psychiatrique des psychoses ictales et péri-ictales n'a pas été beaucoup détaillée dans la littérature scientifique. Les hallucinations visuelles sont courantes dans les crises occipitales avec des taux de prévalence de 8% (Marques-Assis et al., 1971) à 72% (Salanova et al., 1992). Les hallucinations auditives ictales ont une localisation particulièrement spécifique aux décharges à proximité du gyrus de Heschl et des zones d'association auditive (Wieser, 1980).

Les symptômes cliniques de ces psychoses surviennent généralement brutalement et les patients manifestent un certain nombre de symptômes associés tels qu'une confusion mentale (au premier plan), de nombreux signes psychiques ou comportementaux d'ordre affectif, cognitif, ou perceptuel, des mouvements stéréotypés (souvent des mouvements involontaires de la bouche et des bizarreries), un manque de spontanéité du discours ou bien un mutisme ou encore un délire (Elliott, 2009 ; Kanner, 2000). Les psychoses péri-ictales se caractérisent par une altération fluctuante de l'état de conscience avec une amnésie postcritique. Elles peuvent se classer en simples, quand la conscience est claire et l'EEG normal, et en complexes quand il y a une altération de la conscience, un délire, ou un automatisme moteur (mouvements involontaires) (Tomson et al. 1986).

La durée de l'épisode psychotique peut varier de quelques heures à quelques jours avec une rémission totale de la symptomatologie sans traitement antipsychotique. La réalisation d'un EEG peut permettre de faire le diagnostic, puisqu'il s'avère souvent anormal (Kanner, 2000). Au cours d'une crise, il peut montrer une activité de pointes-ondes rythmiques témoignant du caractère critique de l'épisode, mettant en évidence l'état d'absence (anomalies paroxystiques généralisées,

bilatérales et synchrones), comme nous pouvons le voir sur l'EEG de la **Figure 2** ci-après illustrant un état de mal non convulsif avec une altération de la conscience et un délire.



Figure 2 : EEG : État de mal non convulsif à expression confusionnelle et délirante.

Extrait d'un tracé EEG, comportant 21 électrodes (seules 16 sont représentées), chez une patiente présentant une altération de la conscience, des troubles du langage et un délire de persécution. L'hémisphère gauche est le siège d'activités rythmiques qui prédominent dans la région temporale, durant les premières secondes, puis se propagent aux régions centrales et pariétales gauches, ainsi qu'à la région temporale droite. De façon contemporaine, on note une modification du patron de la décharge, qui devient plus rapide et prend l'aspect de pointes.

1.3.2 Psychoses inter-ictales épisodiques

Les psychoses inter-ictales sont définies par l'absence de relation chronologique entre les épisodes psychotiques et les crises épileptiques. Autrement dit, il s'agit de syndromes psychotiques évoluant en complète lucidité chez des patients connus pour être épileptiques et qui ne surviennent pas pendant ou après une crise (Sachdev, 1998 ; Kanemoto et al. 1996).

Les épilepsies les plus à risque de développer des psychoses inter-ictales sont les épilepsies focales pharmaco-résistantes d'évolution prolongée sur une durée de plus de 15 années. Ces psychoses, évoluant sans altération de la conscience chez des sujets connus pour être épileptiques, ne surviennent ni pendant, ni après une crise d'épilepsie (Adachi, et al. 2003). L'insomnie, l'anxiété, un sentiment d'oppression et un repli sur soi sont autant de symptômes prémonitoires au développement de la psychose. Selon Wolf, la mise en place d'un traitement anxiolytique avec une benzodiazépine à ce stade pourrait empêcher l'apparition de la psychose (Wolf, 1991).

Par définition, la durée de l'épisode est brève, souvent inférieure à 3 mois. Les manifestations cliniques peuvent survenir à la suite d'une réduction de la fréquence des crises ou après leur disparition complète, chez des patientes ayant une épilepsie temporelle ou généralisée. Contrairement aux psychoses post-ictales, elles peuvent être améliorées par la survenue d'une ou de plusieurs crises (Adachi, et al. 2003).

Les psychoses inter-ictales sont constituées de sous-catégories aux tableaux cliniques variés. Il est ainsi fréquent qu'un même patient passe d'un syndrome à l'autre (Ramani & Gumnit, 1982).

1.3.2.1 Psychoses inter-ictales épisodiques compliquant des épilepsies partielles réfractaires

Le tableau clinique de ces psychoses a été bien documenté par Kanemoto en 1996. L'épilepsie débute à un âge moyen de 28 ans avec une période de latence moyenne entre le début de l'épilepsie et début de la psychose d'environ 15 années. Ce sont des psychoses de courte durée, moins de 3 semaines, caractérisées par l'association d'hallucinations auditives, tactiles ou cénesthésiques, de délires de persécution et de syndrome de référence. Un tiers des cas présentent des altérations observables à l'IRM. Il a été décrit que le traitement neuroleptique pouvait être efficace au bout d'une semaine (Kanemoto et al. 1996).

1.3.2.2 Psychoses inter-ictales épisodiques compliquant les épilepsies généralisées

Ce syndrome est rare, il est caractérisé par la normalisation des anomalies à l'EEG et la disparition complète des crises épileptiques, une fois un épisode psychotique commencé. La présentation clinique commence avec une phase prodromique caractérisée par de l'insomnie, un sentiment d'oppression, de l'anxiété, une tendance interprétative faisant le lit d'un délire de persécution, avec ou non des hallucinations auditives. Le délire est en lien avec des préoccupations actuelles de la vie du patient. Les éléments psychotiques disparaissent avec la survenue d'une crise généralisée aiguë (Tellenbach, 1965). La phase prodromique est le moment idéal pour une prise en charge, avec l'instauration d'un traitement par benzodiazépines et la diminution du traitement antiépileptique. Ce traitement peut éviter l'apparition du trouble psychotique (Wolf, 1991).

1.3.2.3 Psychoses épisodiques schizophréniformes

Cet épisode s'installe brutalement, mais sa durée d'évolution est courte (1 à 3 semaines en moyenne), évoluant sans altération de la conscience. La psychose se manifeste par une altération du cours de la pensée avec hallucinations, délires et indifférence affective.

Dans la plupart des cas l'aide d'un antipsychotique, à faible dose à hauteur de 1/4 ou 1/3 de la posologie habituelle, permet l'amélioration clinique (Kanner, 2000).

1.3.3 Psychoses inter-ictales chroniques

Ces psychoses sont associées à un diagnostic d'épilepsie avant l'âge de 10 ans évoluant en moyenne 14 années avant l'apparition de symptômes psychotiques (Adachi, 2003). Le type syndromique de l'épilepsie est partielle symptomatique ou cryptogénique. La durée du tableau psychotique est supérieure à 3 mois avec un état de conscience normal. Le facteur de risque principal est l'existence d'une épilepsie temporale (Toone, 1982). Il est constaté à l'EEG la présence de foyers d'anomalies focalisés (Kanemoto et al. 1996).

La présentation clinique de ces PE pourrait se résumer à une schizophrénie de type paranoïde avec cependant quelques différences sémiologiques. En effet, ces PE ne présentent pas d'indifférence affective, ni de retrait des activités quotidiennes, autrement dit pas de symptôme négatif (Slater et al. 1963 ; Perez et al. 1980). La présence des fluctuations rapides de l'humeur est fréquente. L'évolution des PE paraît moins déficitaire que celle des schizophrénies endogènes (Mendez, 1993). Les thématiques délirantes sont assez souvent mystiques, avec des hallucinations auditives et visuelles. La résistance aux traitements antipsychotiques est fréquente. L'impact des crises dans l'évolution de la psychose est débattu, pour certains auteurs

ces dernières améliorent le tableau psychiatrique, pour d'autres elles l'aggravent (Oyebode, 1989).

Dans une étude longitudinale effectuée sur 10 ans au Japon, 64% des patients ont une évolution chronique, peu différente de celle des patients atteints de schizophrénie. Seul l'âge de début est de 10 ans plus tardif (Onuma, 1991). Cependant, d'autres différences sont évoquées dans la littérature médicale, l'évolution des psychoses épileptiques chroniques paraît moins déficitaire que celle des schizophrénies (Verhoeven et al., 2010).

La prise en charge des psychoses inter-ictales chroniques commence par la stabilisation de l'épilepsie. La co-administration d'un antipsychotique et d'un antiépileptique est la règle. La plupart des antipsychotiques abaissent le seuil épileptogène. Si le mécanisme n'est pas connu, il est probablement en lien avec la stabilisation de la membrane, due au blocage des récepteurs D2 et H1 (D'Alessio et al., 2012 ; Saidon et al., 2003).

1.3.4 Psychoses post-ictales

Ces épisodes psychotiques brefs surviennent habituellement à la suite d'une série de crises ou à la suite d'une récente exacerbation dans la fréquence des crises et selon une chronologie spécifique (Logsdail, 1988). L'épilepsie en est la cause et le syndrome psychotique en est la conséquence, puisque le contrôle complet des crises par un traitement médical ou chirurgical approprié bloque définitivement la résurgence des symptômes psychotiques (DeToffol & Kanemoto, 2016). Ils sont donc souvent en relation avec l'arrêt des traitements anticomitiaux. Leur durée peut aller de 24 heures à 10 jours, avec une moyenne de 70 heures (Davisky et al. 1995). Le développement d'une psychose post-ictale est généralement associé à un trouble épileptique focal

pharmaco-résistant, évoluant depuis au moins 10 ans et dont le foyer épileptogène est localisé au niveau temporal chez 81% des patients (Kanemoto et al. 2012 ; Umbricht, 1995 ; Kanner et al. 1996).

L'épilepsie est d'origine lésionnelle plus d'une fois sur deux, avec des lésions visualisées sur l'IRM qui sont extra-temporales et fronto-temporales. Des lésions bilatérales étendues augmentent le risque d'apparition d'une psychose post-ictale. L'existence d'une sclérose de l'hippocampe est un facteur de risque spécifique chez les patients dont l'IRM ne montre pas d'autres lésions morphologiques (Davisky et al. 1995 ; Kanemoto et al. 1996). Pour qu'une psychose post-ictale survienne, il semble devoir coexister une vulnérabilité individuelle, illustrée par la présence d'antécédents psychiatriques personnels et familiaux, et des particularités structurelles marquées par l'étendue des lésions responsables de l'épilepsie, accompagnées d'anomalies morphologiques de l'encéphale observables en morphométrie, développées dans le chapitre suivant (DeToffol & Kanemoto, 2016).

L'EEG est nécessaire pour pouvoir écarter un autre trouble critique (Kanemoto et al. 1996). En effet, dans ce cas, l'enregistrement à l'EEG lors de l'épisode psychotique n'est pas différent de l'EEG prépsychotique (Caraballo & Fejerman, 2009). Les récurrences sont fréquentes avec la même présentation, 10 à 15% évoluant vers un délire chronique (Tarulli et al. 2001).

Le tableau clinique s'installe après un intervalle libre de complète lucidité variant de 2,5 à 72 heures à l'issue d'une crise ou d'une salve de crises qui permet d'éliminer une confusion postcritique délirante (Kanner, 2000 ; Logsdail & Toone, 1988). Une aura, une sensation de peur, un sentiment de dépersonnalisation ou des phénomènes dysmnésiques (évoquant difficile ou incomplète des souvenirs), précèdent lesdites crises épileptiques. L'état de conscience est normal ou discrètement altéré, on parle

généralement d'un « trouble de la conscience » (« clouding of consciousness ») (Elliott et al., 2009).

La présentation clinique est caractérisée par un délire aigu, de début brutal, avec une sémiologie protéiforme sans altération de la conscience. Elle associe des symptômes thymiques (souvent au premier plan), des hallucinations auditives sur une thématique mystique et des idées de grandeur ou encore une idéation paranoïaque selon les cas. Des mécanismes hallucinatoires, interprétatifs et intuitifs coexistent pour alimenter l'état délirant (Kanemoto et al.1996). Le risque de comportements dangereux auto- ou hétéro-agressifs est élevé (DeToffol & Kanemoto, 2016).

Les quatre critères de définition du syndrome, toujours en vigueur, ont été établis par Longsdail et Toone en 1988 :

- Episode psychotique survenant dans la semaine suivant une crise ou une salve de crises ;
- Durée du syndrome psychotique comprise entre 15 jours et 2 mois ;
- Tableau caractérisé par un état délirant aigu avec conscience globale préservée ;
- Critères d'exclusion : antécédents de prise chronique de traitements antipsychotiques, toxicité des médicaments, présence d'un état de mal non convulsif sur l'EEG, tableau d'intoxication/sevrage en toxiques/alcool, histoire récente de traumatisme crânien.

L'évolution se fait vers la régression spontanée des symptômes en une semaine en moyenne, avec ou sans traitement (DeToffol & Kanemoto, 2016).

Souvent, la majoration des posologies d'antiépileptiques associée à une faible dose d'antipsychotique permet de contrôler l'évolution clinique (D'Alessio et al., 2012).

Une stratégie empirique en trois étapes a été proposée en fonction de la sévérité du tableau clinique : en cas de symptômes modérés, utilisation de benzodiazépines en monothérapie (clobazam, clonazepam, lorazepam, midazolam) ; en cas d'idées délirantes patentes et/ou d'hallucinations, association de benzodiazépines et neuroleptiques atypiques ; en cas d'agitation importante et d'agressivité, administration de neuroleptiques injectables (halopéridol), (Adachi et al. 2013).

Après lobectomie curatrice de l'épilepsie, les psychoses post-ictales ne sont observées que chez les patients qui continuent à avoir des crises, soulignant l'importance de la répétition des crises dans la genèse du trouble (Manchanda, 1996).

Nous proposons dans le **Tableau 1** suivant, une synthèse des différents tableaux cliniques des PE en fonction de leur classification ictale.

Chronologie par rapport aux crises d'épilepsie	Diagnostic syndromique de l'épilepsie	Données EEG	Durée	Présentation clinique	État de conscience
Ictale et péri-ictale	Épilepsie partielle ou généralisée	Anomalies lentes et plus ou moins critiques	Variable	Mouvements stéréotypés, bizarreries, altération du discours, délire	Altéré confusion
Interictale épisodique	Épilepsie partielle réfractaire	Identique au tracé prépsychootique	3 semaines	Hallucinations auditives, tactiles et cénesthésiques, anxiété, délires de persécution et référence	Normal ou discrètement altéré
	Épilepsie généralisée idiopathique	Normalisation forcée	1 semaine à 3 mois	Insomnie, délire de persécution, hallucinations auditives	
Inter-ictale chronique	Épilepsie partielle ou généralisée	Variable	< 3 semaines	Psychose schizophréniforme, altération du cours de la pensée, hallucinations, délire	Normal
	Épilepsie partielle symptomatique ou cryptogénique	Foyer d'anomalies focalisées	> 3 mois	Hallucinations auditives et visuelles, délires mystiques, fluctuation de l'humeur	
Post-ictale	Épilepsie partielle salves de crises	Comparables à l'état prépsychootique	24h à 10 jours	Délire de début brutal, troubles de l'humeur, hallucinations auditives, mystiques, délire interprétatifs, émoussement affectif	Normal

Tableau 1 : Tableau synoptique de la classification ictale.

1.4 Psychoses épileptiques en lien avec la pharmacologie

1.4.1 Psychoses médicamenteuses à la suite de la prise d'un antiépileptique

La classification fondée sur la relation chronologique entre les épisodes psychotiques et les crises d'épilepsie est inadaptée pour les psychoses médicamenteuses. Les médicaments peuvent ainsi induire une psychose ictale et péri-ictale, post-ictale, ou inter-ictale épisodique, chez des patients souffrants d'épilepsie partielle ou généralisée (Cockerell et al. 1986).

La présentation clinique des psychoses médicamenteuses est caractérisée par un délire aigu polymorphe, avec ou sans confusion. L'association à une symptomatologie thymique avec hallucinations auditives a été décrite. Leur durée varie de quelques jours à 3 mois, la durée moyenne est de 14 jours (Brodtkorb, 2009).

Aujourd'hui, les molécules les plus souvent associées à ce type de psychoses sont l'éthosuximide, le lévétiracétam, la zonisamide et le vigabatrin. Dans de moindres proportions, des effets secondaires de type symptômes psychotiques ont été observés chez des patients traités par carbamazépine, lamotrigine, clobazam, gabapentine, oxcarbazépine, phénytoïne et valproate (Chen et al., 2017 ; Sander et al., 1991 ; Giovanni & Foletti, 2010 ; Josephson et al., 2018).

Si l'épisode psychotique est dû à la prise d'un antiépileptique (AE), l'arrêt du traitement est conseillé. Certains AE sont connus pour favoriser l'apparition de psychoses.

Malgré la survenue possible d'épisodes psychotiques liés à l'administration des AE, ces derniers ont été proposés comme traitement adjuvant aux antipsychotiques chez les patients atteints de troubles schizo-affectifs, l'Oxcarbazépine pourrait traiter les symptômes négatifs. Toutefois, la recherche n'apporte que peu d'éléments

contributifs concernant les AE combinés aux antipsychotiques utilisé dans le traitement de la psychose (Desseilles et al., 2016 ; Johannessen, 2008).

1.4.2 Risque de crises d'épilepsie attribuées à la prise d'antipsychotiques

Si les traitements antiépileptiques peuvent déclencher des épisodes psychotiques, les traitements antipsychotiques peuvent provoquer des crises d'épilepsies.

Il existe des données limitées concernant les agents antipsychotiques favorisant l'apparition de crises épileptiques (Saindon et al. 2003). Cependant, l'utilisation d'antipsychotiques est associée à un risque de crises épileptiques multiplié par 2,5 (Desseilles et al., 2016). En pratique, seuls certains antipsychotiques augmentent significativement le risque de crises d'épilepsie, comme nous pouvons le voir dans le **Tableau 2** ci-après (Jackson & Seneviratne, 2019).

Antipsychotique	Incidence de crises d'épilepsie
Aripiprazole	0,1%-0,2%
Palipéridone	0%-0,22%
Asénapine	0,3%
Rispéridone	0,3%
Quetiapine	0%-0,5%
Halopéridol	<1% (considéré comme ayant un risque faible)
Chlorpromazine	0,5% (<1g) - 9%(≥ 1g)
Olanzapine	0,9%
Clozapine	3,5%-5% (surtout >600 mg/jour)

Tableau 2 : Risque de crises d'épilepsie attribuées à la prise d'antipsychotiques (Jackson & Seneviratne, 2019).

Parmi les antipsychotiques, la Clozapine induit le plus souvent un ralentissement de l'EEG et des décharges épileptiformes, mais les études sont contradictoires sur ce point. En effet selon certaines, ces anomalies ne sont pas associées à la dose ou à la durée d'exposition à la Clozapine, et pour d'autres, elles sont associées à des doses supérieures à 600mg/jour (William, 2015 ; Jackson & Seneviratne, 2019). Les antipsychotiques typiques, présentant un fort antagonisme dopaminergique D2 comme l'Halopéridol, abaissent moins le seuil épileptogène (D'Alessio et al, 2012 ; Saidon et al.2003). Enfin, des antipsychotiques atypiques comme l'Aripiprazole auraient moins de risque de provoquer des crises d'épilepsie (Wu et al., 2016).

En cas d'antécédents d'épilepsie, l'instauration d'un traitement antipsychotique doit être associée à une surveillance clinique et électrophysiologique. Si l'épilepsie ne constitue pas une vraie contre-indication à ces traitements, il convient d'administrer prudemment les antipsychotiques (D'Alessio et al., 2012).

1.5 La psychose alternative ou alternante et la normalisation forcée

Ces concepts ont commencé à prendre forme dans un premier temps à partir du travail de Landolt, qui, en 1953, a développé le concept de la « normalisation forcée », et celui de Tellenbach en 1965, qui a décrit la « psychose alternative » (Landolt, 1953 ; Tellenbach, 1965).

Dans la pratique clinique et la littérature, la normalisation forcée et la psychose alternative sont employées comme synonymes, et décrivent également les mêmes tableaux cliniques. Cependant, contrairement à la normalisation forcée, le diagnostic de psychose alternative ou alternante est basé exclusivement sur l'observation clinique et non sur celle de l'EEG. Il est caractérisé par la disparition des crises

épileptiques à l'occasion d'un épisode psychotique, et ce, quel que soit le tracé initial de l'EEG.

Ce phénomène est nommé « normalisation forcée », lorsqu'il est caractérisé, par l'apparition aiguë de symptômes psychotiques chez un patient atteint d'épilepsie et par l'observation d'une amélioration spectaculaire de l'activité épileptiforme électrophysiologique par rapport à des résultats d'EEG précédents et ultérieurs.

Ce type de psychose est rare et débute par une symptomatologie non spécifique de type anxiété, ou insomnie et peut ensuite se manifester par des délires de mécanisme imaginatif, associés à une altération de la conscience, et à une symptomatologie thymique. De courte durée (de quelques jours à quelques semaines), elle survient chez un patient présentant une épilepsie généralisée ou focale (Wolf & Trimble, 1985).

L'influence de la dopamine, le glutamate et l'acide γ -aminobutyrique (GABA) pourrait participer au développement de la normalisation forcée. L'administration répétée d'agonistes et de stimulants dopaminergiques à petites doses s'est avérée produire une réponse comportementale croissante qui pourrait durer des semaines ou, à l'occasion, être relativement permanente (Post, 1976). Les antagonistes de la dopamine ont des effets antipsychotiques et sont connus pour provoquer des crises (Trimble, 1977). D'autre part, il a également été signalé que la thérapie électroconvulsive (également mentionnée précédemment) régule à la hausse la dopamine et ses métabolites (Nikisch, 2008). Ensemble, ces études suggèrent que la dopamine joue un rôle important dans la médiation de la normalisation forcée, et le terme « allumage dopaminergique » a même été proposé (Pollock, 1987). Il a été rapporté que les modulations du glutamate ou du GABA affectent les changements de

comportement, ce qui indique que ces neurotransmetteurs jouent également un rôle dans la relation entre l'épilepsie et la psychose (Kawakami & Itoh, 2017).

Au cours de cette première partie, nous avons décrit les différentes appréhensions conceptuelles et cliniques des PE au cours de l'histoire. Si la psychiatrie et la neurologie se sont, un temps, distancées, ces deux disciplines tendent aujourd'hui à renouer des liens. Ainsi, tant du point de vue de la recherche scientifique que de celui de la prise en charge du patient, la classification des PE illustre cette collaboration retrouvée et constitue un précieux outil de diagnostic et de traitement.

2 Revue systématique de la littérature

2.1 Matériel et méthode

2.1.1 Objectif de l'étude

Après avoir rappelé les particularités des psychoses épileptiques, l'objectif de cette thèse est de rechercher l'existence de liens physiopathologiques entre les épilepsies et les psychoses.

Par ailleurs, compte-tenu de la variété des syndromes épileptiques et psychotiques, il a été délibérément fait le choix dans ce travail de ne pas s'intéresser spécifiquement à un type d'épilepsie ou de psychose en particulier et de considérer par conséquent les épilepsies et les psychoses au sens large du terme, telle qu'elles sont définies par les auteurs dans les articles retenus. Seront ainsi utilisés les termes « épilepsie » et « psychose » pour évoquer d'une façon globale ces pathologies.

Une revue systématique de la littérature a été menée dans le but d'étudier les liens pouvant exister entre les épilepsies et les psychoses, puis d'explorer les aspects physiopathologiques communs. Nous avons réalisé cette revue selon les critères édictés par les recommandations internationales PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (Moher, 2015).

2.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Sont inclus dans l'étude tous les articles possédant un titre et un résumé en Anglais, et comprenant les mots « pathophysiology » associés à un ou plusieurs mots clés parmi « psychosis », « schizophrenia », « epilepsy », « psychosis in epilepsy ».

Sont exclus de l'étude tous les articles ne possédant pas de titre et de résumé en Anglais, et ne comprenant pas les mots clés « pathophysiology » associés à un ou

plusieurs mots clés parmi « psychosis », « schizophrenia », « epilepsy », « psychosis in epilepsy ».

2.1.3 Bases de données et équations de recherche

Dans un premier temps, la base de données PubMed a été interrogée avec les mots-clés suivants : « epilepsy », « psychosis », « schizophrenia », « psychotic disorders », « pathophysiology », « neurobiology », « psychosis in epilepsy ». Puis, les bases de données EMC, Cairns, Science Direct et Springer ont été consultées via le moteur de recherche Google Scholar, avec les mêmes mots clés. La veille bibliographique a été menée jusqu'à avril 2020.

Trois équations de recherche ont été réalisées dans la base de données Pubmed :

- 1) (((("pathophysiologies"[All Fields] OR "physiopathology"[MeSH Subheading]) OR "physiopathology"[All Fields]) OR "pathophysiology"[All Fields]) AND (((("psychotic disorders"[MeSH Terms] OR ("psychotic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields])) OR "psychotic disorders"[All Fields]) OR "psychosis"[All Fields]) AND (((("epilepsies"[All Fields] OR "epilepsy"[MeSH Terms]) OR "epilepsy"[All Fields]) OR "epilepsies"[All Fields]) OR "epilepsy s"[All Fields]))
- 2) (((("neurobiologies"[All Fields] OR "neurobiology"[MeSH Terms]) OR "neurobiology"[All Fields]) AND (((("psychotic disorders"[MeSH Terms] OR ("psychotic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields])) OR "psychotic disorders"[All Fields]) OR "psychosis"[All Fields])) AND (((("epilepsie"[All Fields] OR "epilepsy"[MeSH Terms]) OR "epilepsy"[All Fields]) OR "epilepsies"[All Fields]) OR "epilepsy s"[All Fields]))

3) (((("pathophysiologies"[All Fields] OR "physiopathology"[MeSH Subheading]) OR "physiopathology"[All Fields]) OR "pathophysiology"[All Fields]) AND (((("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) OR "schizophrenias"[All Fields]) OR "schizophrenia s"[All Fields])) OR (((("psychotic disorders"[MeSH Terms] OR ("psychotic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields])) OR "psychotic disorders"[All Fields]) OR "psychosis"[All Fields])) AND (((("epilepsies"[All Fields] OR "epilepsy"[MeSH Terms]) OR "epilepsy"[All Fields]) OR "epilepsies"[All Fields]) OR "epilepsy s"[All Fields])

2.1.4 Sélection des articles

La sélection des articles s'est faite en 2 étapes, avec une première analyse par la lecture des titres et des résumés, puis avec une seconde analyse par lecture du restants avec sélection de ceux correspondant aux critères d'inclusion pré définis.

Ont ensuite été retirés de cette liste les doublons, ainsi que les articles dont les résumés ne répondaient pas à l'objectif de l'étude, qui étaient peu précis.

2.1.5 Recueil et analyses des données

Les articles ont ensuite été lus et analysés à la recherche de données concernant les épilepsies et les psychoses selon une grille de lecture comportant : auteur(s), année de publication, pays, population étudiée, principaux résultats, commentaires, permettant ainsi d'analyser les résultats à la recherche d'un lien entre les épilepsies et les psychoses.

2.2 Résultats

2.2.1 Procédure de sélection des articles

La recherche de données a permis d'obtenir un total de 3282 articles dont 833 traitant plus spécifiquement de la physiopathologie des épilepsies et des psychoses, dans la base de données PubMed (dont 480 doublons). Après lecture des titres et des résumés des 353 articles restants, ont été exclus 187 articles, qui ne répondaient pas à la question de recherche concernant l'existence d'un lien entre les épilepsies et les psychoses.

Dans la base de données PubMed, un total de 166 articles qui semblaient pertinents sur la base de leurs résumés ont donc été retenus.

En outre, nous avons consulté les listes de références à la fin des publications retenues pour trouver d'autres articles pertinents, 23 articles supplémentaires issus des bases de données Science direct, EMC, Cairns, Springer et ouvrages ont ainsi été sélectionnés.

Un total de 189 articles dont le résumé et le contenu semblaient pertinents a donc été retenu.

Dans la **figure 3** ci-après est illustré la procédure de sélection des articles.

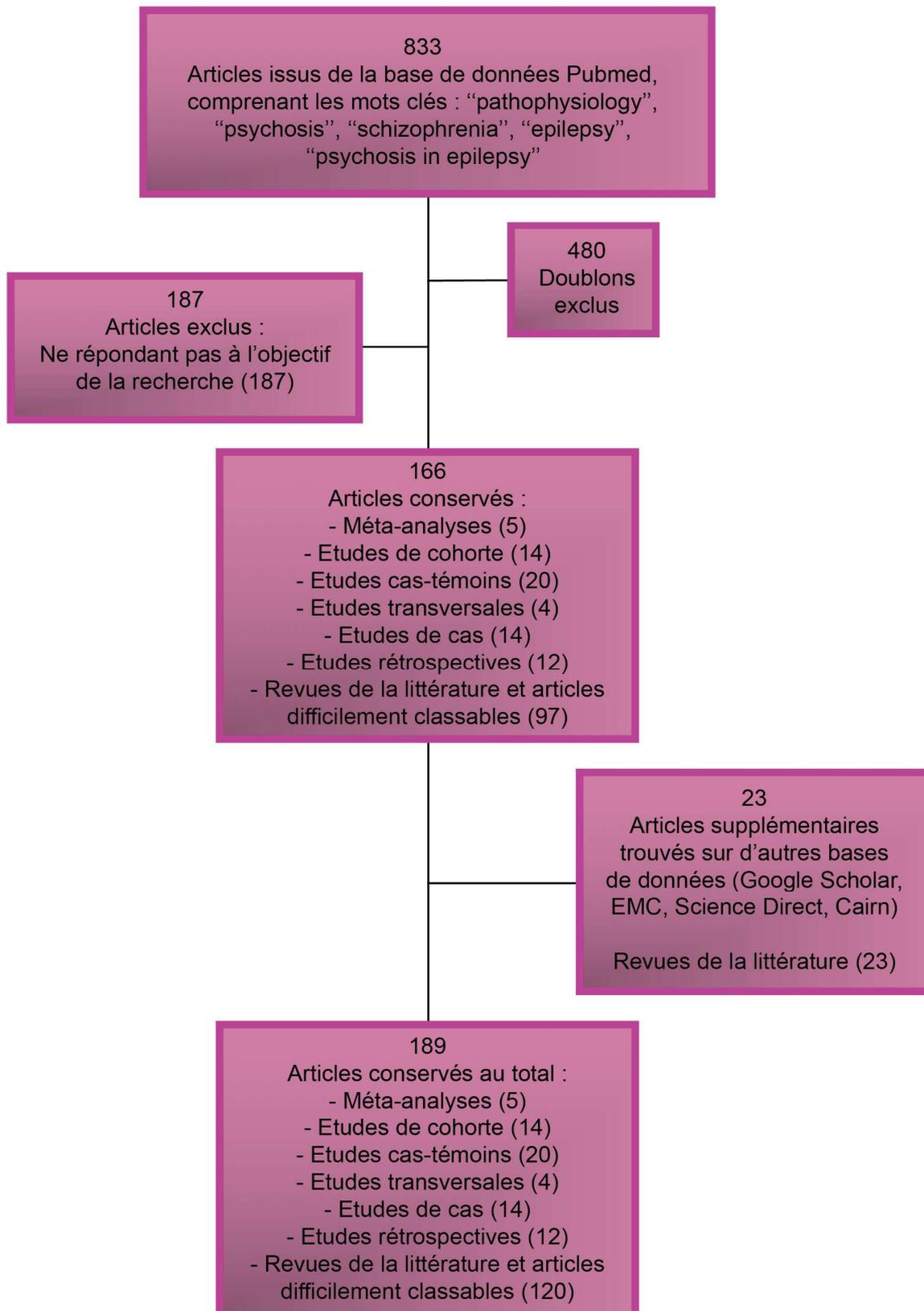


Figure 3 : Flow chart présentant le processus d’inclusion des articles de la revue de la littérature.

2.2.2 Caractéristiques générales des articles

2.2.2.1 Répartition dans le temps

La **figure 4** ci-dessous met en évidence un taux de publication d'études s'intéressant à la recherche de liens entre l'épilepsie et la psychose. On constate un intérêt ancien avec une augmentation progressive, probablement en lien avec la progression technologique en imagerie médicale, génétique et biologique.

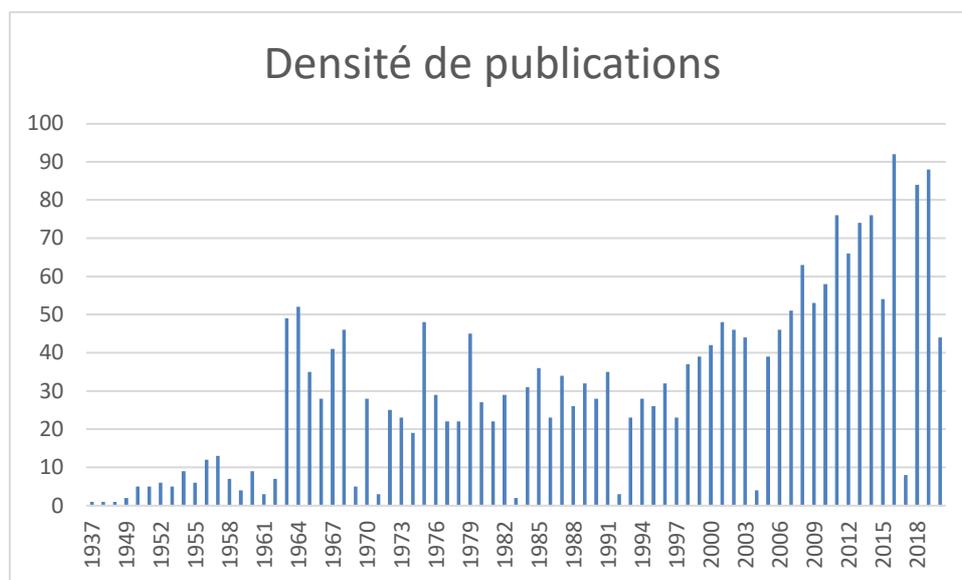


Figure 4 : Densité de publications (en nombre d'articles).

2.2.2.2 Méthodologie utilisée

Dans cette revue de la littérature seules 5 études type méta-analyse (soit 2,6%) présentent un premier niveau de preuve scientifique, ce qui correspond à un grade A, c'est-à-dire à une preuve scientifique établie. Quatorze études de cohorte (soit 7,4 %) présentent un second niveau de preuve, ce qui correspond à un grade B ou simple présomption scientifique. Enfin, 20 études cas-témoins (soit 10,5 %) présentent un 3^{ème} niveau de preuve scientifique, tandis que 14 études de cas, 4 études transversales et 12 études rétrospectives (soit 24,8 %), présentent un 4^{ème} niveau de preuve, ce qui correspond à un grade C, c'est-à-dire un faible niveau de preuve. Par

ailleurs, 120 revues de la littérature et articles non classables, ne constituent pas des études en soi.

La **figure 5** ci-dessous synthétise les niveaux de preuves des articles de la littérature.

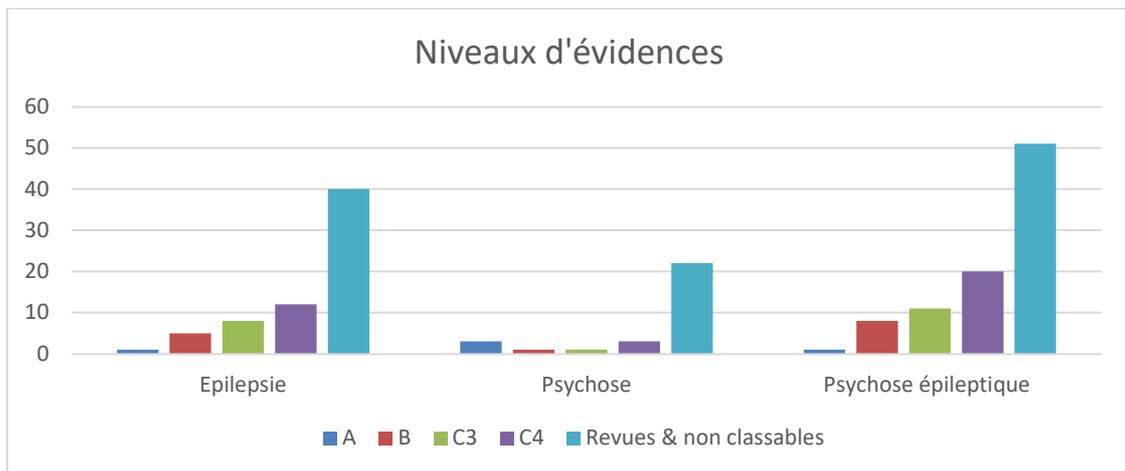


Figure 5 : Synthèse des niveaux de preuve des articles de la littérature.

2.2.2.3 Provenance géographique de la littérature

Comme le montre la **figure 6** ci-dessous, représentant le nombre d'articles publiés en fonction de l'origine géographique, la plupart provient des Etats-Unis et d'Europe.

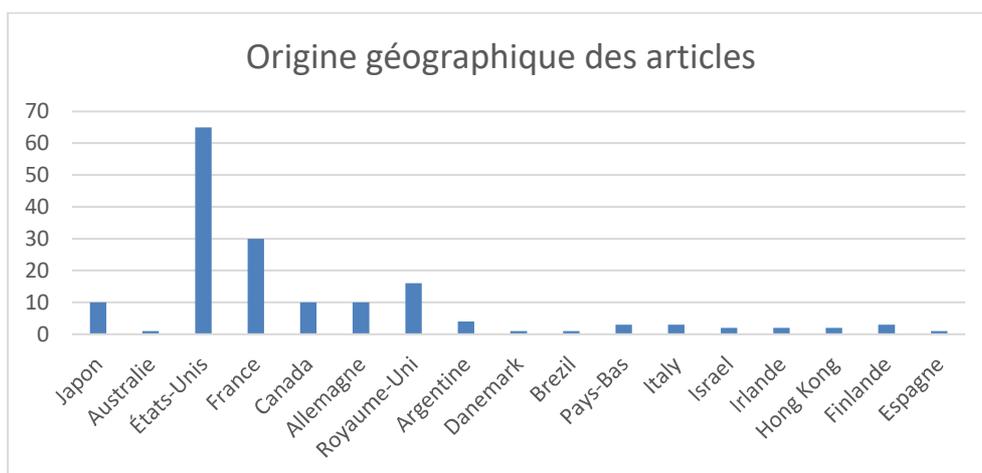


Figure 6 : Diagramme représentant le nombre d'articles publiés en fonction de l'origine géographique.

2.2.3 Principaux résultats

La littérature en lien avec la physiopathologie des PE comporte peu d'études. A ce jour aucune étude n'a mis en évidence un modèle physiopathologique unique expliquant la relation entre l'épilepsie et la psychose. De plus, l'hétérogénéité de la qualité méthodologique des études, avec une majorité de revues de la littérature et de rapports de cas, rendent difficile la confrontation des résultats. Bien que peu d'études révèlent des résultats réellement probants, les différentes hypothèses concernant la physiopathologie des PE ne repose a priori que sur l'extrapolation de données de la littérature qui ne sont pas spécifiques.

2.2.4 Analyse des résultats

L'abord méthodologique des épilepsies et des psychoses est complexe pour 7 raisons principales :

- Le diagnostic de la pathologie est difficile, en raison de la présentation très hétérogène des crises ainsi que de la difficulté à séparer les crises symptomatiques occasionnelles des épilepsies véritables.
- La méthodologie des études est différente de l'une à l'autre.
- Les biais de sélection des patients épileptiques sont importants.
- La comparaison des études est difficile à cause de la grande variabilité entre les données géographiques, temporelles et celles concernant la taille de l'échantillon.
- Le recueil des symptômes psychiatriques est dissemblable entre les différentes études.
- La gravité de l'épilepsie n'est pas toujours prise en compte.

- Tous les patients étudiés ont été hospitalisés pour leur trouble épileptique et psychotique, et il n'y a pas d'information sur les patients épileptiques atteints de troubles psychiatriques suivis en ambulatoire.

Malgré ces difficultés, de nombreuses pistes intéressantes formulent des hypothèses concernant la physiopathologie des PE (à partir de l'extrapolation de données de la littérature, qui ne sont pas spécifiques) et méritent d'être approfondies dans la partie suivante.

3 Discussion

Au cours de cette troisième partie, nous allons voir que la diversité des tableaux cliniques des PE, issue de leur classification ictale, est intimement liée à des altérations structurelles d'origines variées, à l'évolution clinique de ces troubles et à leurs répercussions sur la qualité de vie. Ainsi, il paraît naturel d'aborder, en premier lieu, les différents phénomènes physiologiques responsables des altérations cérébrales et dans un deuxième temps, l'influence de l'épisode critique dans la manifestation psychotique afin de tenter de comprendre les mécanismes liants les deux troubles en une pathologie combinée, la PE. Finalement, nous verrons que si certaines hypothèses physiopathologiques de liens entre épilepsie et psychose ont été décrites au cours de l'histoire, des questions restent à éclaircir. Pour ce faire, nous nous appuierons sur les études physiopathologiques des psychoses, des épilepsies, et des PE.

3.1 Bases physiopathologiques communes des psychoses et des épilepsies

L'altération de la structure cérébrale est souvent pointée comme étant à l'origine de troubles mentaux. Il est ainsi essentiel de connaître les causes de ces altérations ; génétiques, environnementales ou à la suite de crises épileptiques.

3.1.1 Le développement cérébral et ses altérations

Le développement du fœtus dépend fortement de l'environnement maternel dont l'altération peut engendrer une réduction de la croissance fœtale, jusqu'à entraîner de graves malformations congénitales (Kuban et al., 2015). L'activation immunitaire maternelle et fœtale pourrait modifier le développement des circuits cérébraux (Spann et al., 2018). Également, des complications obstétricales et

périnatales ont été associées à un risque accru de développer une schizophrénie et/ou une épilepsie (Tandon et al., 2008 ; Schmitt et al., 2014 ; Desseilles, et al. 2016).

La schizophrénie, de même que les premières crises d'ELT, surviennent fréquemment après l'adolescence jusqu'au stade final du développement du cerveau. Ainsi, l'altération du développement cérébral pourrait avoir une influence dans l'étiopathologie des PE dans le sens d'une origine neurodéveloppementale (Stevens, 1992).

Les convulsions fébriles sont une affection bénigne pour la plupart des enfants, assez courantes chez les jeunes enfants entre 6 mois et 5 ans, avec une prévalence de 2 à 6%. Cependant, des expérimentations animales et des études en neuroimagerie chez l'homme suggèrent que certaines crises fébriles peuvent endommager l'hippocampe. Une cohorte basée sur la population de tous les enfants nés au Danemark entre janvier 1977 et décembre 1986 a été suivie jusqu'en décembre 2001 en utilisant les données des registres nationaux. Des antécédents de convulsions fébriles étaient associés à un risque accru de schizophrénie comparativement aux personnes sans antécédent. La formation des réseaux inappropriés, causés par les convulsions fébriles, pourrait ainsi nuire au fonctionnement du cerveau et notamment aux circuits neuronaux hippocampiques (Jiang et al. 2014 ; Vestergaard et al., 2005 ; Noebels et al., 2012).

3.1.2 Neurogénétique

Certaines études menées sur des patients atteints d'épilepsie suggèrent que des altérations génétiques récurrentes sont observées chez ceux développant des symptômes psychotiques. Ainsi, Magnusson et al. ont montré en 2003 qu'il pourrait y avoir une prévalence plus importante des troubles psychotiques chez des patients

atteints d'épilepsie nocturne du lobe frontal autosomique dominant, quand la mutation génétique est au niveau du gène 776ins3 (Magnusson, 2003). Friedman et al. en 2008 ont également montré qu'une mutation homozygote du gène CNTNAP2 pourrait participer de l'association entre l'épilepsie et la schizophrénie (Friedman et al, 2008). Les canalopathies ioniques sont connues pour être à l'origine de certaines épilepsies et il a été démontré que la variation au sein du gène CACNA1C (gène codant pour une sous-unité du canal calcique dépendant de la tension de type L) est associée à la schizophrénie (Ferreira, et al. 2008). Cependant, il est à noter que Anttila et al. 2018 n'ont pas établi de corrélation entre l'épilepsie généralisée et d'autres maladies cérébrales et psychiatriques.

3.1.3 L'altération de la structure cérébrale

3.1.3.1 La dilatation ventriculaire

Une réduction du volume de matière grise (particulièrement dans l'hippocampe, l'amygdale et le gyrus temporal supérieur) et un élargissement des ventricules latéraux, sont observés chez un grand nombre de patients atteints de schizophrénie (Cascella et al., 2009 ; Keshavan et al., 2008 ; Marsh et al., 2001).

L'élargissement des ventricules latéraux a également été décrit chez les patients épileptiques. Une réduction du volume de matière grise et de matière blanche dans le lobe temporal est aussi observée chez les patients présentant une ELT avec symptômes psychotiques (Nakahara et al., 2018 ; Jackson et al., 2011 ; Sundram, et al., 2010). La présence de ces anomalies spécifiques dans les deux troubles pourrait indiquer un mécanisme commun (Cascella et al., 2009 ; Deseilles et al., 2016). Cependant, Slater et Bruens n'ont pas établi de corrélation entre la présence de ces

anomalies spécifiques et le développement de ces troubles (Slater et al 1963; Bruens, 1971).

3.1.3.2 Le traumatisme crânien

Le traumatisme crânien est un facteur de risque environnemental qui augmenterait la probabilité de développer une psychose chez les sujets nés de mères atteintes de schizophrénie (Molloy et al., 2011). Par ailleurs, les victimes d'un traumatisme crânien, qu'il s'agisse d'une commotion cérébrale avec ou sans lésion cérébrale sévère, ou d'une fracture du crâne, sont plus à risque de développer des crises d'épilepsie (post-traumatiques) que la population générale. Ce risque épileptique, s'il est maximal la première année suivant le choc, reste élevé jusqu'à dix ans après le traumatisme. Il a été montré qu'il existe une forte corrélation entre la survenue d'un traumatisme crânien, l'apparition d'un trouble de nature psychotique et celle de crises d'épilepsie (Christensen et al., 2009 ; Pitkänen et al., 2014 ; Molloy et al., 2011). Les crises d'épilepsie se produisent plus fréquemment chez des individus ayant présenté un trouble psychotique secondaire à un traumatisme crânien, que chez ceux dont le traumatisme n'a pas induit d'apparition de troubles psychotiques (Fujii et al., 2012).

Les lésions cérébrales dans la psychose subséquente à un traumatisme crânien sont préférentiellement localisées au niveau des lobes temporaux et frontaux (Desseilles, et al. 2016 ; Fujii et al., 2014).

3.1.3.3 L'altération de l'hippocampe

L'hippocampe est une des rares structures cérébrales présentant une activité de neurogénèse chez l'individu adulte. Dans l'hippocampe, la neurogénèse a lieu au niveau du gyrus denté (GD) et plus précisément, au niveau de la zone sous-granulaire.

Les cellules souches neurales qui résident et se maintiennent au cours de la vie adulte dans cette zone, produisent des cellules progénitrices. Celles-ci prolifèrent puis se différencient en cellules granulaires. Ces cellules néoformées migrent ensuite vers le GD (Boldrini et al. 2018).

Une neurogénèse anormale a été mise en évidence chez le sujet présentant une épilepsie et dans les modèles animaux d'ELT. En effet, plusieurs études ont suggéré une augmentation du nombre des cellules granulaires au niveau du GD durant l'évolution de l'ELT. Une telle prolifération anormale a été également démontrée chez des patients atteints de schizophrénie et pourrait expliquer également l'hyperexcitabilité hippocampique (Hester, 2014 ; Senitz, & Backmann, 2003).

Le matériel de cortectomie a permis d'analyser les modifications architecturales et sympathiques des régions temporales internes, et de mettre en évidence un bourgeonnement des fibres moussues (Sutula et al., 1989).

Le bourgeonnement des fibres moussues correspond à une réorganisation synaptique au sein des axones de cellules granulaires. Cette altération a été décrite dans le contexte d'épilepsies extra-hippocampiques, d'ELT et de scléroses hippocampiques (Sutula et al., 1989).

Dans l'épilepsie temporale, la perte neuronale est importante et se situe dans le pro-subiculum et la Corne d'Ammon (CA) au niveau du sous-champ CA1, le sous-champ CA2 étant épargné (Scheibel, 1991). Dans la schizophrénie, les anomalies neuronales, sous la forme d'une désorganisation architecturale, se localisent également entre le pro-subiculum et le sous-champ CA1, mais sont également observées entre les sous-champs CA1-CA2 et CA2-CA3 (Scheibel, 1991 ; Tamminga et al, 2010).

En 1992 Stevens a proposé un modèle dans lequel la schizophrénie serait la conséquence d'une réorganisation synaptique anormale des sites de projection hippocampiques et limbiques. Selon lui, le bourgeonnement axonal serait génétiquement déterminé, comportant une période de vulnérabilité pendant l'adolescence, moment de la vie où des micro-crisis physiologiques pourraient devenir excito-toxiques et provoquer une réorganisation synaptique (Stevens, 1992).

3.1.3.4 Travaux morphologiques et structurels et fonctionnelles

Les études de neuroimagerie de la psychose associée à l'épilepsie se concentrent sur les états inter-ictaux et post-ictaux, qui ont montré une perte bilatérale ou gauche du volume cérébral dans les lobes temporaux des patients avec psychose inter-ictale par rapport aux patients atteints d'ELT sans psychose (Butler, et al. 2012).

L'épaisseur du cortex par morphométrie IRM a été comparée au sein de 3 groupes : personnes épileptiques avec psychose post-ictale (n=11), personnes épileptiques sans psychose post-ictale (n=11), contrôles (n=11). Cette étude a eu comme résultat une augmentation de l'épaisseur du cortex au niveau du cortex cingulaire antérieur rostral droit dans le groupe atteint de psychose post-ictale (Dubois et al. 2011). Une hypertrophie bilatérale des noyaux amygdaliens (volumétrie en IRM) a été observée chez des sujets atteints de psychoses post-ictales et inter-ictales brèves par rapport aux personnes épileptiques non psychotiques appariées (Tebartz van Elst et al. 2002).

Les études métaboliques fonctionnelles (TEMP) réalisées en comparant la TEMP lors du syndrome psychotique à une scintigraphie de référence en période non psychotique ont montré plusieurs patterns possibles lors de la psychose post-ictale : une hyper perfusion bifrontale et bitemporale chez 5 patients (Leutmezer et al. 2003),

une hyperperfusion du lobe temporal droit et des noyaux gris centraux gauches chez 2 patients (Fong et al. 2000), une hyperperfusion des aires temporales latérales néocorticales, une hyperperfusion du lobe frontal et temporal ipsilatéraux incluant le cortex cingulaire chez un patient atteint d'une épilepsie frontale (Fong et al. 2002).

Ring et al en 1994 ont étudié l'activité dopaminergique dans la PE avec tomographie par émission de positons et 123-IBZM, un ligand spécifique du récepteur de la dopamine D2. Ils ont comparé au sein de 2 groupes des patients épileptiques (n=14) : personnes épileptiques sans psychose (n=7) et patient épileptiques avec psychose aiguë (n=7). Cette étude a eu comme résultat une réduction spécifique significative de la liaison du 123I-IBZM aux récepteurs striataux D2 chez les patients psychotiques par rapport à ceux sans psychose (Ring et al. 1994). Csernansky et al en 1988, propose des arguments par rapport à l'étude de Ring, le manque d'un groupe contrôle et l'existence d'une influence du traitement antiépileptique sur la liaison du 123I-IBZM aux récepteurs striataux D2 (Csernansky & Csernansky, 1995). Cependant, Ring et al. n'ont pas exclu la possibilité que l'épilepsie limbique modifie les récepteurs de la dopamine D2 dans le striatum limbique, avec des conséquences comportementales ou psychotiques.

3.2 L'influence de l'épisode critique dans la manifestation psychotique.

L'influence du phénomène critique sur l'apparition de manifestations psychotiques n'est pas uniquement liée à la décharge électrique elle-même, mais également à certains phénomènes qui lui sont associés, notamment l'épileptogénèse et l'inflammation.

3.2.1 Le phénomène critique

Le phénomène critique consiste en une anomalie électrique spécifique (pointes, pointes-ondes) concomitante à une manifestation clinique.

3.2.1.1 Lecture à l'EEG des bouffées de pointes

L'activité EEG physiologique est constituée d'ondes de périodes relativement constantes permettant de définir des bandes de fréquence ou rythmes. Les composants oscillatoires enregistrés sur l'EEG sont attribués à la cognition, la perception et l'action. Cette activité rythmique des neurones est en lien avec l'organisation physiologique. Les activités lentes sont associées quant à elles au sommeil et les oscillations plus rapides à l'état de vigilance (Kadrmaz & Winokur, 1979).

La crise épileptique est un phénomène intrinsèquement complexe, manifesté par des anomalies électro-cliniques stéréotypées, une activité paroxystique (pointes, pointes-ondes), s'insérant dans l'évolution de la maladie épileptique. Cette activité est provoquée par l'hypersynchronisation et l'hyperactivation paroxystique d'un réseau neuronal. Les crises épileptiques sont ainsi caractérisées par leur mode d'initiation et de résolution, distinction principale entre crises partielles et crises généralisées. L'hétérogénéité de la sémiologie est due à l'origine topographique cérébrale et à la propagation des décharges neuronales (Engel et al. 1991).

La survenue de bouffées de pointes dans l'hypothalamus et dans les structures limbiques peut correspondre à un répertoire de fonctionnement normal du système nerveux). Ainsi, les systèmes qui contrôlent l'initiation des événements endocriniens et comportementaux de la puberté et de la fonction reproductive (en régulant la libération des hormones sexuelles) sont dépendants de bouffées régulièrement organisées de pointes, dans un noyau spécifique de l'hypothalamus. Si celles-ci peuvent correspondre à une activité neuronale normale, elles sont également observables en présence de troubles psychotiques sans la nécessité de faire intervenir un mécanisme critique (Kadrmaz & Winokur, 1979; Stevens, 1992).

Au contraire certains états de mal partiels simples sont difficiles à reconnaître cliniquement et ne génèrent aucune modification électrophysiologique à l'EEG. Dans cette situation, l'état du patient est souvent considéré comme inter-ictal, alors qu'il est désorganisé par un événement épileptique non aperçu à l'EEG (De Toffol, 2002).

3.2.1.2 Manifestations psychiques de la crise d'épilepsie

La fonction de la structure cérébrale qui reçoit la décharge peut être affectée soit par l'annihilation de sa fonction, soit par sa modification. Une décharge excessive des neurones innervant une structure anatomique peut se manifester soit par la paralysie de la zone responsable causée par la décharge critique, soit par la libération de comportements normalement inhibés par la structure paralysée (Engel et al., 1991). Seront ainsi développées au cours de ce point quelques manifestations psychiques dues à la décharge électrique dans des régions cérébrales précises, illustrées finalement dans le **tableau 3** et la **figure 7** suivants.

Manifestations psychiques de la crise d'épilepsie		Lieu de la décharge	Bibliographie
Les illusions	distorsions perceptives	en général dans l'aire d'association visuelle ou dans le lobe temporal non dominant	Mauguière et al., 1999
	illusions perceptives auditives	gyrus supérieur des deux lobes temporaux	
Les phénomènes expérimentiels	perceptions sans objet : vision d'une personne, d'un visage, perception d'une musique, souvent accompagnées de troubles mnésiques ou affectifs	structure limbique	Gloor, 1990
« L'état de rêves »	impression indéfinissable d'étrangeté sur une modalité onirique	décharges simultanées des structures médiales et latérales du lobe temporal ainsi que l'hippocampe antérieur	Elliott et al., 2009
Les troubles du comportement	manifestations psychiques variables	aires associatives du cortex et des structures limbiques du lobe temporal	Elliott et al., 2009
Les troubles affectifs	la peur, une terreur inexprimable	décharge neuronale	Trimble, 1991
	la culpabilité, l'embarras, la colère, l'excitation sexuelle	stimulation des structures amygdaliennes de l'hémisphère mineur	

Tableau 3 : Manifestations psychiques dues à la décharge électrique dans des régions cérébrales précises.

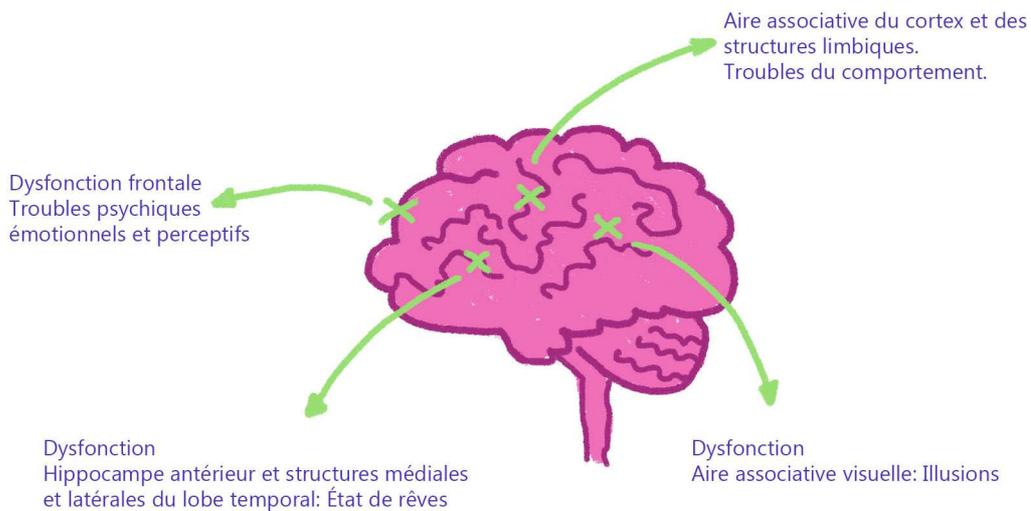


Figure 7 : Manifestations psychiques de la crise d'épilepsie.

La sémiologie des épilepsies frontales peut se manifester par des troubles psychiques, émotionnels et perceptifs. Son analyse est cependant plus compliquée que celle des épilepsies temporales étant donné la haute vitesse de propagation des décharges dans le cortex frontal et la nécessité d'implanter des électrodes profondes, limitant le volume de cortex étudié (Chauvel et al., 1995).

Si certains symptômes psychiques peuvent être associés à des décharges électriques dans certaines régions cérébrales, toutefois, l'utilisation de la stéréoelectro-encéphalographie intracrânienne (SEEG), a permis de mettre en évidence que la spécificité anatomique de nombreux états hallucinatoires est limitée. La stimulation d'une seule zone cérébrale, chez le même patient peut, en effet, produire des réponses psychiques différentes (Elliott et al., 2009).

Il a été suggéré que l'implication des structures limbiques semble être la clé de la symptomatologie hallucinatoire complexe. On a pu établir, à partir des études avec la SEEG, que si les structures limbiques ne sont pas activées, ces symptômes ne se produisent pas (Elliott et al., 2009).

3.2.1.3 *Modèle de Kindling ou « embrasement »*

Le modèle expérimental du kindling « électrique » consiste principalement en une stimulation électrique répétée et infraclinique dans certaines structures cérébrales. C'est par sa répétition, sans créer de décharge ni de modification comportementale, que cette stimulation électrique induit des crises d'épilepsie (Smith & Darlington, 1996).

Ce même mécanisme peut également être induit à la suite de stimulations pharmacologiques, notamment par des anesthésiques locaux comme la lidocaïne. Il est ainsi constaté que le mécanisme d'activation limbique généré par des crises induites par lidocaïne ressemble fortement à celui dépendant du kindling électrique.

Après un certain nombre de répétitions de crises d'épilepsie déclenchées de cette manière, des crises d'épilepsie spontanées peuvent se développer chez un animal, même en dehors de toute stimulation extérieure. D'autres phénomènes non relatifs directement à des crises motrices d'épilepsie apparaissent dans le processus du kindling, comme une augmentation de l'excitabilité neurale après la stimulation de l'amygdale (région de plus grande sensibilité).

Il a été suggéré que le kindling pharmacologique générerait des modifications comportementales et affectives, alors que le kindling électrique induisait des crises de symptomatologie plutôt motrice (Krishnamoorthy & Trimbre, 1998).

Des études expérimentales sur la sensibilisation pathologique induite par les crises du système dopaminergique ont montré que l'activité convulsive augmente la densité des récepteurs dopaminergiques et élève de façon transitoire les niveaux de dopamine extracellulaire dans l'hippocampe, le striatum, le noyau accumbens et le cortex préfrontal (Strecker & Moneta, 1994 ; Csernansky, et al. 1988 ; Kandratavicius, et al. 2012).

3.2.2 L'épileptogenèse

L'épileptogenèse correspond à la phase de latence (sans crise) et le début de la phase chronique, jusqu'à la stabilisation des crises (Williams et al, 2009). Ce phénomène se manifeste par une cascade d'événements complexes aboutissant à l'occurrence de crises épileptiques spontanées (Depaulis 2001 ; Pitkanen et al. 2007). Il est caractérisé par la séquence suivante, dont chaque événement possède une durée spécifique ; crise d'épilepsie déclenchante, flux ioniques transcellulaires immédiats, activation des kinases, expression retardée de certains gènes (intervenant dans le codage de protéines telles que les protéines acides gliales fibrillaires), synthèse protéique, perte cellulaire, gliose réactionnelle, néo-neurogenèse, augmentation de la susceptibilité aux crises ultérieures (Cole, 1999). Cette cascade d'événements entraîne ainsi la modification et l'altération de structures adjacentes à un foyer de décharge intermittente.

Les modèles animaux permettent d'aborder la question des mécanismes de l'épileptogenèse. L'ouverture de la barrière hémato-encéphalique, la réaction neuro-inflammatoire, constituent des éléments clés de l'épileptogenèse (Bernard, 2011).

Cette cascade d'événements entraîne ainsi la modification et l'altération de structures adjacentes à un foyer de décharge intermittente, illustrée dans la **figure 8** à la fin de ce point (Cole, 1999 ; Jasper et al., 1995 ; Golberg & Coulter, 2013).

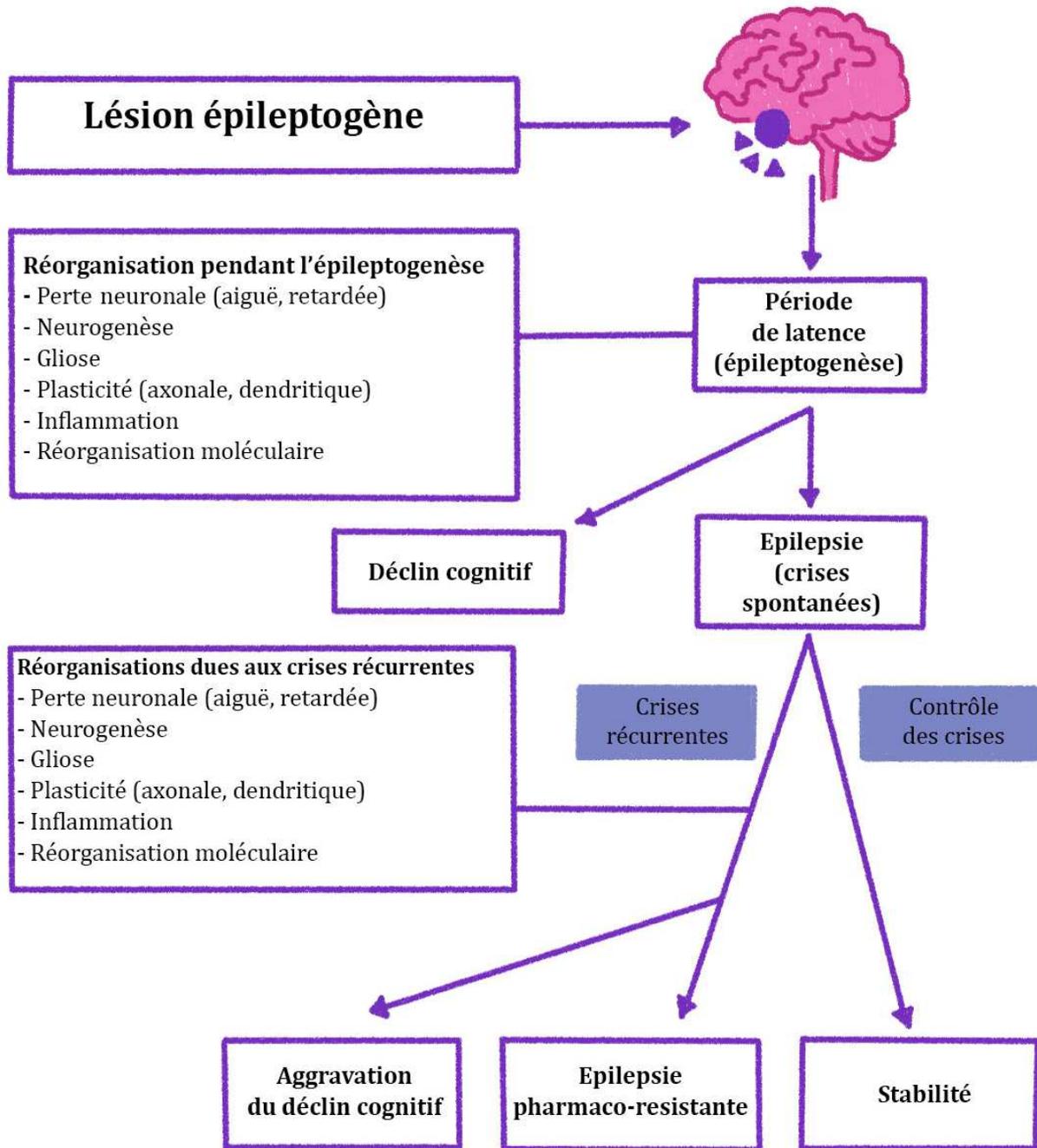


Figure 8 : *Epileptogènèse et modifications structurelles cérébrales (Source adapté de Pikanen & Sutula, 2002).*

3.2.2.1 Perte neuronale sélective

Cet événement se produit au niveau de l'hippocampe, chez les patients ainsi que dans les modèles expérimentaux, dans le hile et la couche pyramidale hippocampique. Cette perte neuronale sélective induit la production de nouveaux contacts et une réorganisation des circuits neuronaux, pouvant expliquer en partie l'hyperexcitabilité récurrente de l'hippocampe (Brandt, et al 2003).

3.2.2.2 Réorganisation synaptique

Dans l'hippocampe « épileptique » humain, il est observé une dispersion des cellules granulaires du GD ainsi qu'un bourgeonnement de leurs axones (fibres moussues). Cet événement peut être causé à la suite de la perte neuronale. La dispersion des cellules granulaires du GD pourrait être en relation avec la dispersion de la matrice extra-cellulaire, provoquant un déplacement des neurones granulaires matures (Pernot, 2009).

Le bourgeonnement forme de nouvelles connexions au niveau infra-pyramidal du sous-champ CA3. D'autre part, par extension collatérale additionnelle, il innerve les dendrites apicales des cellules granulaires, aboutissant à des néo-connexions supra-granulaires au niveau du GD, formant un circuit fonctionnel exciteur.

Il peut se produire une réorganisation synaptique au niveau du sous-champ hippocampique CA1 générant une majoration de l'excitabilité. La désinhibition des interneurons, due à la perte cellulaire et à la réorganisation neuronale, rendrait l'hippocampe hyper-excitable (Heinrich et al.2006).

3.2.2.3 Neurogenèse

L'intégration de nouveaux neurones dans le GD au niveau granulaire fait partie de la neurophysiologie normale du système nerveux central (SNC) humain. Des altérations à ce niveau pourraient générer des troubles au niveau de la mémoire et de l'apprentissage, ainsi qu'une épilepsie.

Les crises d'épilepsie peuvent augmenter la prolifération des progéniteurs cellulaires de neurones et astrocytes, et ainsi réalimenter la neurogénèse. Dans leur localisation aberrante, les nouveaux neurones induits par l'hyper-synchronie neuronale, participent à une excitabilité majorée, et de nouvelles crises. Cette stimulation de la neurogenèse paraît être plutôt très active dans les phases précoces de l'épilepsie, celle-ci tend à fortement diminuer par la suite (Jasper et al., 1995). La neurogénèse peut être reliée à un épuisement du stock de cellules souches ou une déplétion de leur facteur de croissance, liée à la modification du micro-environnement hippocampique. Cet événement pourrait contribuer aux déficits cognitifs constatés chez certains patients épileptiques (Parent & Murphy, 2008 ; Zhao & Overstreet-Wadiche, 2008).

3.2.2.4 Dysfonctionnement astrocytaire

Les astrocytes sont les cellules gliales les plus nombreuses au sein du SNC. Elles ont un rôle essentiel dans l'homéostasie ionique extracellulaire cérébrale, sur la synchronisation des activités neuronales et la fonction neuronale. Dans les conditions physiologiques, ils contribuent à la prolifération, la survie et la maturation des neurones en développement, en induisant et stabilisant les synapses, et en intégrant les afférences neuronales (Perea & Araque, 2007).

Les astrocytes communiquent avec les neurones et peuvent sécréter du glutamate par un mécanisme dépendant du calcium et ainsi influencer la transmission synaptique neuronale et la synchronisation neuronale, impliquée dans la physiopathologie de l'épilepsie. La décharge épileptique de quelques neurones génère la libération de glutamate extra-synaptique, et induit une synchronisation d'une large population de neurones non nécessairement connectés entre eux par des synapses (Wetherington et al., 2008).

Les astrocytes jouent un rôle dans la formation et la maintenance de la barrière hémato-encéphalique (BHE), contribuant à son intégrité structurale et fonctionnelle, et régulant l'accès des cellules immunocompétentes sanguines au parenchyme cérébral (Seiffert et al, 2004 ; Baram, 2013).

Les astrocytes sont aussi capables de participer à la neuro-inflammation en synthétisant des cytokines. L'albumine entrée par la BHE lésée est captée par les astrocytes, activant la voie du facteur de croissance transformant beta (TGFB) et déclenchant des réactions inflammatoires. L'augmentation du TGFB a été décrite également chez des patients atteints de schizophrénie (Hoseth et al. 2017). L'activation des astrocytes est également observée dans les malformations focales du développement cortical, telles que la dysplasie corticale focale et les tubercules corticaux chez les patients atteints de sclérose tubéreuse complexe qui sont parmi les causes les plus courantes d'épilepsies pharmaco-résistantes (Baram, 2013).

De plus, les astrocytes peuvent influencer l'excitabilité des neurones dans l'épilepsie par le biais d'une homéostasie dysfonctionnelle de l'adénosine, un modulateur endogène de l'activité cérébrale, agissant comme un anticonvulsivant endogène du cerveau. Une activité enzymatique accrue dans les astrocytes est supposée réduire l'adénosine extracellulaire, avec une hypo-fonction ultérieure du

système de neurotransmetteur de l'adénosine. L'hypo-fonction du neuromodulateur adénosine entraîne une dérégulation des systèmes de neurotransmission du glutamate et de la dopamine, qui sont au cœur de la physiopathologie de la schizophrénie (Weltha 2019 ; Tarasov, 2019).

Le dysfonctionnement astrocytaire provoquerait une augmentation de la concentration de glutamate extracellulaire, ce qui va augmenter l'excitabilité cellulaire (Fellin et al., 2004 ; Shlosberg, et al. 2010 ; Ivens et al. 2007).

Celle-ci n'a été observée que dans les régions cérébrales dont les crises semblent surgir chez des patients atteints d'ELT. Ainsi, dans une étude, la concentration extracellulaire de glutamate dans l'hippocampe s'est avérée 5 fois plus élevée chez les patients atteints d'ELT que chez les témoins (Jasper et al, 1995).

Une étude récente a mise en évidence une interaction entre les voies dopaminergiques et glutamatergiques lorsqu'une altération dans le gène GRID-1 est avérée. Des cellules dopaminergiques pourraient être activées par le glutamate à travers du récepteur GluD1 (Benamer et al., 2018).

3.2.2.5 Altération de la barrière hémato-encéphalique

La BHE se compose d'une seule couche de cellules endothéliales présente dans tout le système vasculaire cérébral, connectée via des jonctions serrées. Elle est couverte par une membrane basale et entourée de pieds d'extrémité astrocytaires, agissant comme une barrière empêchant de nombreux échanges de substances entre le cerveau et le sang (Pardridge, 1998 ; Soreq et al., 2002). La BHE a un rôle crucial dans la modulation de la communication fonctionnelle entre l'immunité innée et adaptative, par la régulation fine de l'entrée de cellules immunes sanguines, d'antigènes, d'anticorps et de certaines cytokines au sein du tissu cérébral.

Les dommages de la BHE et l'angiogenèse sont une caractéristique commune aux agressions épileptogènes. L'activité épileptique pourrait être associée à une augmentation de la perméabilité de la BHE et à un phénomène d'angiogenèse (Jasper et al. 1995 ; Marcon, et al. 2009 ; Rigau, et al. 2007). L'ouverture prolongée de la BHE peut engendrer des activités épileptiques in vivo, et ainsi contribuer au phénomène de synchronisation neuronale par une interaction complexe entre l'albumine et les astrocytes (Seiffert et al., 2004 ; Baram, 2013).

Cette majoration de la perméabilité de la BHE pourrait permettre l'entrée de certains auto-anticorps pathogènes (par exemple les auto-anticorps anti-récepteurs glutamatergiques N-Méthyl-D-Aspartate ou NMDA) dans le cerveau. Ces autoanticorps bloquent ou diminuent la sensibilité des récepteurs et peuvent brièvement produire des effets qui ressemblent à des symptômes de troubles psychotiques. Après l'élimination des auto-anticorps pathogènes du système nerveux central, les symptômes psychotiques disparaissent (Pollak et al., 2014 ; Le Glen, et al. 2015).

L'altération de la perméabilité de la BHE causée par crises d'épilepsie, permettant l'entrée d'auto-anticorps, albumine et interleukines pourrait contribuer à l'émergence de la psychose post-critique chez les patients épileptiques (Pollak et al., 2014).

3.2.3 L'inflammation dans les psychoses épileptiques

L'inflammation est un mécanisme protecteur visant à isoler le tissu lésé du tissu sain, détruire les cellules endommagées et à initier la réparation.

Les réactions inflammatoires dans le SNC semblent provenir de l'activation des deux branches du système immunitaire, à savoir l'immunité innée et adaptative.

Depuis quelques décennies, l'inflammation a été de plus en plus reconnue comme un contributeur important aux lésions du SNC dans le cerveau en développement et le cerveau adulte (Hohlfeld et al., 2007).

La réponse inflammatoire est complexe et fait intervenir les cellules immunitaires et les médiateurs moléculaires. Elle peut s'accompagner d'une invasion de cellules immunitaires périphériques, d'une réaction gliale et de l'installation d'un œdème (Ravizza et al., 2008).

Une augmentation de marqueurs pro-inflammatoires comme les cytokines ont été détectés dans le sang et le liquide céphalorachidien de patients souffrant de schizophrénie et d'épilepsie (Müller, 2014 ; 2016 ; Vezzani et al., 2011).

Ainsi, au même titre que chez les patients atteints d'épilepsie, des lignes convergentes de preuves, épidémiologiques et cliniques, indiquent que les voies inflammatoires sont modifiées chez les patients atteints de schizophrénie (Müller, 2014, 2016 ; Ravizza et al., 2008).

3.2.3.1 Les cytokines

Les cytokines, dont les interleukines, sont des facteurs solubles peptidiques synthétisés et libérés par diverses cellules intervenant dans la réponse inflammatoire. Elles permettent la communication intercellulaire au niveau local, de manière autocrine ou paracrine, et parfois sur de plus longues distances, par l'intermédiaire de récepteurs membranaires de haute affinité. Les cytokines coordonnent la réponse immunitaire de l'hôte et assurent également la médiation de la signalisation normale entre les cellules d'origine immunitaire et non immunitaire (Vezzani et al, 2011).

3.2.3.2 Interleukines

Ces interleukines peuvent provenir des cellules immunes périphériques, et sont exprimés dans le SNC par les cellules microgliales et astrocytaires.

L'action des IL-1 β s'effectue par le biais d'un récepteur s'exprimant essentiellement au sein de structures riches en neurones, comme le GD, la couche pyramidale de l'hippocampe, ainsi que l'hypothalamus (Ravizza et al, 2008).

Au sein du SNC, l'IL-1 β est capable d'induire l'activation astrocytaire et microgliale, pour provoquer des changements neuro-inflammatoires de grande ampleur, voire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. De cette façon, cette IL module la neurotransmission, en inhibant la recapture du glutamate par les astrocytes, et en augmentant sa libération neuronale. Il est également possible qu'elle exerce ses actions sur l'excitabilité neuronale en modulant les phénomènes neurotoxiques, aboutissant à des phénomènes neurodégénératifs (Vezzani et al., 2011).

Dans plusieurs méta-analyses, ont été mis en évidence une augmentation des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-6 chez les patients atteints d'épilepsie et lors du premier épisode psychotique ainsi que lors des rechutes aiguës avec normalisation des cytokines pro-inflammatoires sous traitement antipsychotique (Miller et al, 2011 ; Gallego et al. 2018 ; De Vries et al. 2016). Les preuves d'une activation cérébrale accrue du système immunitaire sont rares. Cependant, des études ont montré à plusieurs reprises que les patients atteints de schizophrénie ont une augmentation des concentrations sériques de cytokines pro-inflammatoires, y compris l'IL-1 β et IL-6 (Müller, 2014).

Ces éléments peuvent ainsi soutenir l'hypothèse d'un rôle possible de l'inflammation induite par l'épilepsie avec apparition de symptômes psychotiques, par l'intermédiaire des cytokines.

Cependant, l'hypothèse concernant le rôle de l'inflammation dans les PE ne repose à priori que sur l'extrapolation de données de la littérature qui ne sont pas spécifiques. De plus, le diagnostic de schizophrénie exclut formellement toute étiologie organique d'après le DSM-5 (APA, 2013).

3.3 Les hypothèses physiopathologiques des psychoses épileptiques

Jusqu'à présent, plusieurs hypothèses physiopathologiques, tentant d'expliquer le lien entre les divers syndromes épileptiques et psychotiques, ont été avancées. Les hypothèses basées sur une relation entre les deux syndromes, les hypothèses basées sur une relation de cause à effet entre les deux syndromes, et enfin des hypothèses basées sur l'existence d'une cause commune sous-jacente, expliquant les deux syndromes.

3.3.1 Les psychoses épileptiques, résultat d'une relation alternante

Cette hypothèse prend forme en 1930, à partir de la découverte de la malarithérapie. En effet, il a été mis en relation, dès le début du 20^e siècle, une diminution des symptômes de la neurosyphilis chez des patients atteints de maladies fébriles. Cette observation, a mené Julius Wagner-Jauregg, à tester avec succès, l'inoculation de la malaria chez les syphilitiques afin d'éviter une paralysie générale. L'alternance entre les deux pathologies épileptiques et psychotiques est, elle, observée en 1934 par Ladislav J. Meduna, qui utilise la crise convulsive épileptique par l'administration de cardiazol afin d'améliorer la psychose (Desseilles et al., 2016).

Si cette hypothèse est aujourd'hui caduque, son observation ponctuelle pour certaines psychoses épileptiques, comme la psychose alternative ou la schizophrénie résistante, reste toujours d'actualité. En revanche elle ne constitue plus une règle générale, expliquant l'ensemble des syndromes de psychoses épileptiques. La

sismothérapie est d'autre part un héritage thérapeutique précieux permettant notamment l'amélioration des schizophrénies résistantes.

3.3.2 Les psychoses épileptiques, résultat d'une relation de cause à effet

Les hypothèses les plus récentes sont basées sur la distinction entre les psychoses brèves, qui seraient le résultat direct de décharges répétées, et les psychoses durables qui résulteraient d'une modification structurelle du SNC, elle-même causée par la répétition des décharges (Sutula et al, 1998 ; Stevens, 1998).

3.3.2.1 Désorganisation critique répétée

Les conséquences physiopathologiques des décharges récurrentes, sont exposées notamment à travers le modèle du kindling. Celui-ci avance que la modification de la plasticité cérébrale, causée par les crises épileptiques, serait responsable d'altération du comportement ou de psychose (Krishnamoorthy & Trimble, 1998).

En effet, la réponse de l'organisme face aux crises se réalise par le biais de mécanismes homéostatiques qui ont pour but de réduire l'hyperexcitabilité d'origine épileptique. Ce système inhibiteur, chargé de limiter la propagation ictale de la décharge épileptique, utilise le système dopaminergique central, entre autres systèmes neurotransmetteurs. Quand il intervient, il permet, dans des cas favorables, d'éviter la récurrence des crises. Ces phénomènes d'inhibition, seraient exacerbés chez les patients atteints de PE et seraient à l'origine des troubles psychotiques (Stevens, 1998).

Une réponse biochimique aux crises d'épilepsie récurrentes par le biais de la dynorphine hippocampique a été postulé. L'activation des récepteurs opioïdes kappa par la dynorphine génère des effets simultanément anticonvulsivants et

propsychotiques. Dans les modèles animaux, la libération de la dynorphine hippocampique est dans les premières minutes après la crise, avec une surproduction de cette dernière. Les auteurs suggèrent que les phénomènes psychotiques post-ictaux et inter-ictaux peuvent être conséquence de la libération de dynorphines dans l'hippocampe (Bortolato & Solbrig, 2007).

3.3.2.2 Modification structurelle durable du système nerveux central

En 1997, Stevens propose un modèle global selon lequel les PE pourraient être la conséquence d'une réorganisation synaptique anormale dans des sites de projection hippocampique et limbique. La capacité de bourgeonnement axonal serait une variable génétiquement déterminée, comportant une période de vulnérabilité pendant l'adolescence. Ce mécanisme complexe a été abordé précédemment dans ce chapitre (*cf. 2.1.3 L'altération de la structure cérébrale*).

3.3.3 L'hypothèse dysgénétique

Cette hypothèse postulée par Scheibel en 1991, consiste à penser que l'épilepsie et la psychose sont deux modes de présentation différents, d'un trouble dont l'origine est commune. Les troubles communs pourraient être, soit liés à une dysgénésie-corticale, soit liés à des lésions diffuses non spécifiques du cerveau. Ces affections pourraient être la conséquence d'une altération de la migration neuronale due à des causes génétiques prénatales, ou au développement précoce du cerveau.

Cette théorie, étudie la topographie et la nature des lésions hippocampiques dans l'épilepsie partielle réfractaire temporale, comparée à celles présentes chez des patients schizophrènes, et met en relation dans ces deux affections une dysfonction limbique.

Si l'origine des troubles de la migration neuronale est probablement multifactorielle, les raisons pour lesquelles ces troubles donneraient soit une schizophrénie soit une épilepsie ne sont pas claires (Scheibel, 1991)

3.3.4 Vers une hypothèse composite ?

L'étude et le croisement de l'ensemble des hypothèses existantes à ce jour avec les dernières découvertes scientifiques en matière de neurologie et de psychiatrie, nous amène, si ce n'est au développement d'une énième hypothèse tentant d'expliquer les PE, à l'élaboration d'une vision d'ensemble synoptique sur le lien entre ces deux affections, au travers de la **figure 9** ci-après.

Des altérations génétiques communes entre épilepsie et schizophrénie pourraient être observables dans certains cas comme évoqué précédemment (*cf. 4.1.3 Neurogénétique*). Celles-ci peuvent être causées par des altérations environnementales diverses (*cf. 4.1.1 Le développement cérébral et ses altérations*).

L'inflammation et l'altération de la BHE sont deux caractéristiques communes aux deux troubles, qui ont pour effet l'augmentation de la concentration extra-cellulaire du glutamate (*cf. 4.2.2.4 Dysfonction astrocytaire*).

Si l'amélioration des troubles psychotiques peut être associée à l'augmentation de la concentration extra-cellulaire du glutamate, celle-ci est également responsable de la réactivation de nouvelles crises épileptiques. Cependant, cette augmentation pourrait également aggraver ou déclencher un épisode psychotique en raison de l'influence du glutamate sur la voie dopaminergique (*cf. 4.2.2.4 Dysfonction astrocytaire*).

Les impacts psychosociaux présents tout au long de la vie chez les patients atteints de ces troubles sont difficiles à mesurer mais ont une influence certaine sur l'évolution de la maladie.

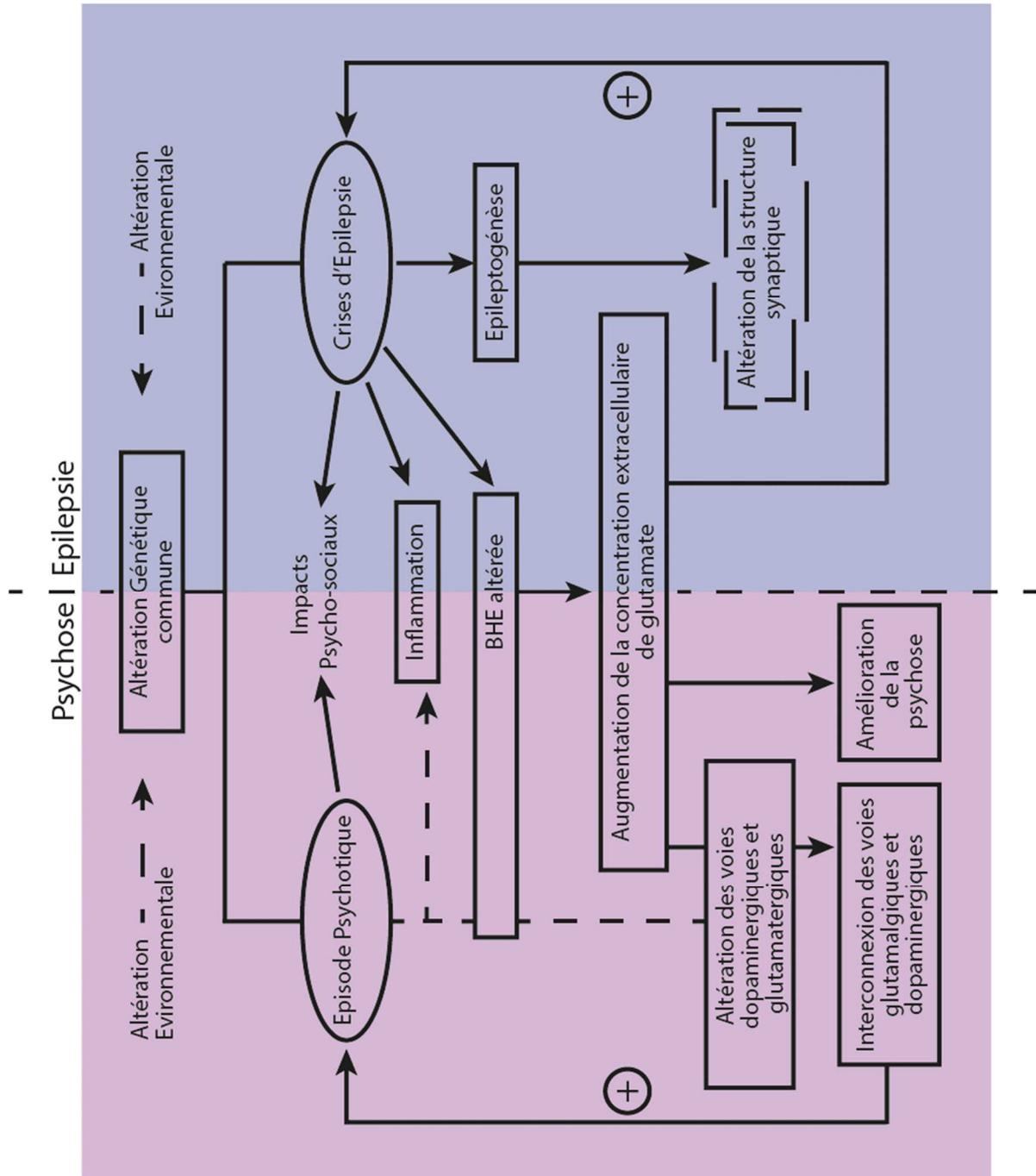


Figure 9 : Schéma synoptique d'une interrelation complexe entre épilepsie et psychose.

Au cours de la deuxième partie de cette thèse, et à l'appui des études physiopathologiques spécifiques des psychoses et des épilepsies, ont pu être abordés les différents phénomènes physiologiques responsables des altérations cérébrales dans les PE. Il a été également mis en évidence l'influence de l'épisode critique sur l'évolution et la présentation clinique de ces troubles. Enfin, ont été présentées les différentes hypothèses physiopathologiques de liens entre épilepsie et psychose décrites au cours de l'histoire. Si celles-ci ne permettent pas de répondre à l'ensemble des problématiques qu'elles soulèvent, nous avons tenté de proposer une hypothèse composite prenant en compte l'impact de l'inflammation et de la perméabilité de la BHE liée à ces affections, absentes des hypothèses antérieures.

Conclusion

Dans la première partie de ce travail, nous avons abordé en premier lieu les PE au regard d'une classification ictale, les expressions cliniques qu'elles engendrent, et nous avons développé certains aspects de leur physiopathologie. Dans une deuxième partie, nous avons exposé de multiples facteurs communs existants entre psychoses et épilepsies ; l'altération du développement cérébral, l'influence environnementale, la génétique, la perméabilité de la BHE et l'inflammation. Enfin, nous avons évoqué des hypothèses liant l'existence des troubles épileptiques et psychotiques.

Celles-ci tentent de trouver des explications communes aux deux affections. Cependant, si chaque interprétation et hypothèse physiopathologique, formulée au cours de l'histoire, a apporté sa pierre à l'édifice de la compréhension des troubles épileptiques et psychotiques, la relation entre les syndromes épileptiques et les troubles psychotiques ne nous apparaît pas encore totalement limpide. Les psychoses et les épilepsies sont des troubles complexes et très hétérogènes, et si une relation bilatérale a été mise en évidence, elle semble à la fois intervenir de manière causale et alternante. Il apparaît ainsi naturel de tenter de les expliquer, non pas par une relation de cause à effet, mais par la recherche d'une cause pathologique commune (hypothèse dysgénétique), laissant cependant certaines questions en suspens.

- Comment expliquer l'apparition préférentielle des différents types de PE chez un patient ?

- Pourquoi les patients atteints d'épilepsies résistantes au traitement développent plus facilement une psychose, et pourquoi peut-elle être améliorée, elle-même, par des décharges épileptiques spontanées (psychose alternante) ou induites (sismothérapie) ?

- Comment la prise d'antiépileptiques peut-elle induire le développement d'une psychose et comment la prise d'antipsychotiques peut-elle provoquer une épilepsie ?

- Pourquoi tous les épileptiques ne souffrent-ils pas de psychose, et tous les psychotiques d'épilepsie ?

- Quelle est la part de l'influence psychosociale, présente tout au long du développement physiopathologique, dans le développement de ses troubles ?

S'il semble présomptueux de répondre à ces questions, nous avons cependant tenté de donner des pistes de réflexion, en croisant l'ensemble des hypothèses existantes à ce jour et y intégrant les dernières découvertes scientifiques en matière de neurologie et de psychiatrie, dans un schéma synoptique illustrant une hypothèse composite.

Toute conclusion est une ouverture vers le futur, une mise en perspective, et nous ne dérogerons pas à cette règle. Si le schéma synoptique présenté n'a pas pour vocation de donner une réponse ferme quant à la genèse des PE, il émet des hypothèses qui ne demandent qu'à être clarifiées et propose un terrain d'investigation ciblé. Les dernières avancées concernant la relation entre l'inflammation et la BHE, ainsi que l'interaction entre les neurotransmetteurs glutamatergiques et dopaminergiques, sont des voies prometteuses de recherches thérapeutiques.

Au travers de la recherche des mécanismes liant les psychoses et les épilepsies en PE, cette thèse est une main tendue à une approche multidisciplinaire. Outre une meilleure prise en charge des patients atteints de ces troubles, mieux comprendre les PE, permettra probablement de mieux comprendre la psychose en générale.

Bibliographie

- Adachi, N., Matsuura, M., Hara, T., Oana, Y., Okubo, Y., Kato, M., & Onuma, T. (2002). Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities?. *Epilepsia*, *43*(12), 1574–1582.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.22402.x>
- Adachi, N., Kato, M., Sekimoto, M., Ichikawa, I., Akanuma, N., Uesugi, H., Matsuda, H., Ishida, S., & Onuma, T. (2003). Recurrent postictal psychosis after remission of interictal psychosis: further evidence of bimodal psychosis. *Epilepsia*, *44*(9), 1218–1222. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.66702.x>
- Adachi, N., Kanemoto, K., de Toffol, B., Akanuma, N., Oshima, T., Mohan, A., & Sachdev, P. (2013). Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia*, *54 Suppl 1*, 19–33.
<https://doi.org/10.1111/epi.12102>
- Adams, S. J., O'Brien, T. J., Lloyd, J., Kilpatrick, C. J., Salzberg, M. R., & Velakoulis, D. (2008). Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *192*(6), 464–469.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.046664>
- Alper, K., Devinsky, O., Westbrook, L., Luciano, D., Pacia, S., Perrine, K., & Vazquez, B. (2001). Premorbid psychiatric risk factors for postictal psychosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *13*(4), 492–499.
<https://doi.org/10.1176/jnp.13.4.492>
- American Psychiatry Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub. p.136-9.
- Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science (New York, N.Y.)*, *360*(6395), eaap8757.
<https://doi.org/10.1126/science.aap8757>

- Backchine, S. (1998). *Neurologie des émotions et de la motivation*. Congrès de Psychiatrie et de la Neurologie de Langue Française. France, Quercy.
- Banerjee, P. N., Filippi, D., & Allen Hauser, W. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy research*, 85(1), 31–45.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003>
- Baram, T.Z., French, J. (2013). Integrated Neurosciences Session. Inflammation in epilepsy. *Integrated Neurosciences Session. San diego. p.16-23*
- Behr, C., Goltzene, M. A., Kosmalski, G., Hirsch, E., & Ryvlin, P. (2016). Epidemiology of epilepsy. *Revue neurologique*, 172(1), 27–36.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.003>
- Benamer, N., Marti, F., Lujan, R., Hepp, R., Aubier, T. G., Dupin, A., Frébourg, G., Pons, S., Maskos, U., Faure, P., Hay, Y. A., Lambomez, B., & Tricoire, L. (2018). GluD1, linked to schizophrenia, controls the burst firing of dopamine neurons. *Molecular psychiatry*, 23(3), 691–700.
<https://doi.org/10.1038/mp.2017.137>
- Bernard, C. (2011). Physiopathologie des épilepsies : avancées récentes. *La Presse Médicale*, 40 (3), 256-264. <https://doi.org/10.1016 / j.lpm.2010.12.005>
- Biraben, A. (2014). L'épilepsie à visages découverts. *Faire face*, 25(726), 25-37. Repéré à <https://www.faire-face.fr/wp-content/uploads/2014/08/Faire-Face-janvier-2014-N726-Dossier-Plus-de-500-000-personnes-touchees-en-France-LEpilepsie-a-visages-decouverts.pdf>
- Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G. B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A. J., Hen, R., & Mann, J. J. (2018). Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell stem cell*, 22(4), 589–599.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>

- Bortolato, M., & Solbrig, M. V. (2007). The price of seizure control: dynorphins in interictal and postictal psychosis. *Psychiatry research*, *151*(1-2), 139–143. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.11.004>
- Brandt, C., Potschka, H., Löscher, W., & Ebert, U. (2003). N-methyl-D-aspartate receptor blockade after status epilepticus protects against limbic brain damage but not against epilepsy in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, *118*(3), 727–740. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00027-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00027-7)
- Brodtkorb, E. (2009). Management of epilepsy in people with learning disabilities. In Shorvon S, Perucca, E., and Engel, J.eds. *The treatment of epilepsy*, (3rd ed.). Oxford : Blackwell. p.219-229
- Bruens, J.H. (1971). Psychoses in epilepsy. *Psychiatr Neurol Neurochir*, *74* (1), 174-92.
- Butler, T., Weisholtz, D., Isenberg, N., Harding, E., Epstein, J., Stern, E., & Silbersweig, D. (2012). Neuroimaging of frontal-limbic dysfunction in schizophrenia and epilepsy-related psychosis: toward a convergent neurobiology. *Epilepsy & behavior : E&B*, *23*(2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.11.004>
- Caraballo R, Fejerman N.(2009). *Tratamiento de las epilepsias*. Editorial Panamericana, Buenos Aires, Argentina. p. 24
- Cascella, N. G., Schretlen, D. J., & Sawa, A. (2009). Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility?. *Neuroscience research*, *63*(4), 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.01.002>
- Cavaillon, J.M. (2008) L'inflammation : un équilibre précaire entre cytokines pro- et anti-inflammatoires. *Revue Française des Laboratoires*, 1995, (276), 27-35. doi :S0338-9898(95)80357-2
- Chauvel, P., Kliemann, F., Vignal, J.P., Chodkiewicz, J.P., Talairach, J., Bancaud, J.(1995). The clinical signs and symptoms of frontal lobe seizures : phenomenology and classification. *Adv Neurol*, *66*(115), 125-6.

- Charcot, J. M. (1872). *Treizième leçon : de l'hystero-épilepsie*. Leçons sur les Maladies du Système Nerveux faites à la Salpêtrière. 321-337.
- Charfi, N., Trigui, D., Ben Thabet, J., Zouari, N., Zouari, L., & Maalej, M. (2014). Les psychoses de l'épileptique : approche clinique à propos d'un cas [Psychoses of the epileptic: clinical approach; a case report]. *The Pan African medical journal*, 17, 265. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.265.4158>
- Chen, B., Choi H., Hirsch LJ., Katz A., Legge A., Buchsbaum R, et al. (2017). Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*, 76, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.039>
- Christensen, J., Pedersen, M. G., Pedersen, C. B., Sidenius, P., Olsen, J., & Vestergaard, M. (2009). Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet (London, England)*, 373(9669), 1105–1110. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60214-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60214-2)
- Clancy, M. J., Clarke, M. C., Connor, D. J., Cannon, M., & Cotter, D. R. (2014). The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, 14, 75. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-75>
- Clarke, M. C., Tanskanen, A., Huttunen, M. O., Clancy, M., Cotter, D. R., & Cannon, M. (2012). Evidence for shared susceptibility to epilepsy and psychosis: a population-based family study. *Biological psychiatry*, 71(9), 836–839. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.011>
- Cockerell, O.C. Moriarty, J., Trimble, M.R., Sander, J.W.A.S., & Shorvon, S.D. (1996). Acute psychological disorders in patients with epilepsy : a nation-wide study. *Epilepsy Res*, 25 (2), 119-31. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(96\)00026-5](https://doi.org/10.1016/0920-1211(96)00026-5)
- Cole, A.J. (1999). Is epilepsy a progressive disease? The neurobiological consequences of epilepsy. *Epilepsia*, 41 (2), 13-22. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01520.x>

- Csernansky, J. G., & Csernansky, C. A. (1995). Epileptic psychoses and dopamine receptor sensitivity. *Biological psychiatry*, 37(1), 64–65. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00196-A](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00196-A)
- Csernansky, J. G., Kerr, S., Pruthi, R., & Prosser, E. S. (1988). Mesolimbic dopamine receptor increases two weeks following hippocampal kindling. *Brain research*, 449(1-2), 357–360. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91053-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91053-0)
- Cullen,W.(1784). First lines of the practice of physic (C. Elliot ,8). p. 3
- D’Alessio, L., Donnoli, V., Kochen, S. (2012). Psicosis y epilepsia : características clínicas y abordaje terapéutico. *Revista Argentina de Psiquiatria*, 23(1574) 265-270.
- Desseilles, M., Masson, A., De Nayer, A., Domken, M.A., Delatte, B., Gillain, B., & Pirson, O. (2016). Epilepsie et psychose. *Neurone*, 21(6),10-19. Repéré à <http://mentalhealthsciences.com/publications/pdf/div1641F-2.pdf>
- Depaulis, A. (2001). Physiopathologie des crises d’épilepsie. France : Editions Scientifiques médicales Elsevier. p.10
- De Toffol B. (2002). *Syndromes épileptiques et troubles psychotiques* (1e éd). John Libbey Eurotext. (p.15-46).
- De Toffol, B., Kanemoto, K.(2016). Clinique et neurobiologie des psychoses post-ictales. *L’encéphale*, 42 (5), 443-447. <https://doi.org/10.1016 / j.encep.2015.12.023>.
- De Toffol, B., Hingray, C., Biberon, J. (2017). Les comorbidités psychiatriques dans l’épilepsie. *La Presse Médicale*, 47(3), 216-217. <https://doi.org/10.1016/ j.febslet.2006.09.036>.
- Deverman, B. E., & Patterson, P. H. (2009). Cytokines and CNS development. *Neuron*, 64(1),61–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.002>

- Devinsky, O., Abramson, H., Alper, K., FitzGerald, L. S., Perrine, K., Calderon, J., & Luciano, D. (1995). Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls. *Epilepsy research*, *20*(3), 247–253.
[https://doi.org/10.1016/0920-1211\(94\)00085-b](https://doi.org/10.1016/0920-1211(94)00085-b)
- De Vries, E. E., van den Munckhof, B., Braun, K. P., van Royen-Kerkhof, A., de Jager, W., & Jansen, F. E. (2016). Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *63*, 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.007>
- Dongier, S. (1959). Etude statistique des manifestations cliniques et électroencéphalographiques de 536 épisodes psychotiques survenus chez 516 épileptiques entre crises cliniques. *L'épilepsie*, *1* (1), 117-42.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1959.tb04255.x>.
- DuBois, J. M., Devinsky, O., Carlson, C., Kuzniecky, R., Quinn, B. T., Alper, K., Butler, T., Starner, K., Halgren, E., & Thesen, T. (2011). Abnormalities of cortical thickness in postictal psychosis. *Epilepsy & behavior : E&B*, *21*(2), 132–136.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.024>
- Dudek, E.F., Sutula, P. (2007). Épileptogénèse dans le gyrus denté: une perspective critique. *Progress in brain research*, *163*, 755-73. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63041-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63041-6).
- Elliott, B., Joyce, E., & Shorvon, S. (2009). Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena. *Epilepsy research*, *85*(2-3), 162–171.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.018>
- Elliott, B., Joyce, E., & Shorvon, S. (2009). Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy research*, *85*(2-3), 172–186. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.017>
- Engel J., Jr (1996). Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, *26*(1), 141–150. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(96\)00043-5](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(96)00043-5)

- Engel, J., Jr, Bandler, R., Griffith, N. C., & Caldecott-Hazard, S. (1991). Neurobiological evidence for epilepsy-induced interictal disturbances. *Advances in neurology*, *55*, 97–111.
- Fellin, T., Pascual, O., Gobbo, S., Pozzan, T., Haydon, P. G., & Carmignoto, G. (2004). Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic NMDA receptors. *Neuron*, *43*(5), 729–743.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.011>
- Ferreira, M. A., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L., Fan, J., Kirov, G., Perlis, R. H., Green, E. K., Smoller, J. W., Grozeva, D., Stone, J., Nikolov, I., Chambert, K., Hamshere, M. L., Nimgaonkar, V. L., Moskvina, V., Thase, M. E., Caesar, S. Wellcome Trust Case Control Consortium (2008). Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature genetics*, *40*(9), 1056–1058. <https://doi.org/10.1038/ng.209>
- Fish, D. R., Gloor, P., Quesney, F. L., & Olivier, A. (1993). Clinical responses to electrical brain stimulation of the temporal and frontal lobes in patients with epilepsy. Pathophysiological implications. *Brain : a journal of neurology*, *116* (Pt 2), 397–414. <https://doi.org/10.1093/brain/116.2.397>
- Flügel, D., Cercignani, M., Symms, M. R., O'Toole, A., Thompson, P. J., Koepp, M. J., & Foong, J. (2006). Diffusion tensor imaging findings and their correlation with neuropsychological deficits in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia*, *47*(5), 941–944.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00527.x>
- Fong, G. C., Fong, K. Y., Mak, W., Tsang, K. L., Chan, K. H., Cheung, R. T., & Ho, S. L. (2000). Postictal psychosis related regional cerebral hyperfusion. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *68*(1), 100–101.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.68.1.100>

- Fong, G. C., Ho, W. Y., Tsoi, T. H., Fong, K. Y., & Ho, S. L. (2002). Lateral temporal hyperperfusion in postictal psychosis assessed by 99mTc-HMPAO SPECT. *NeuroImage*, 17(3), 1634–1637.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1292>
- Freud, S. (1900), « Le Moi et le Ça ». Œuvres complètes de Freud, 1(18).p.270.
- Friedman, J.I., Vrijenhoek, T., Markx, S., Janssen, I.M., Van der Vliet, W.A., Faas, B.H.W., Knoers, N.V. (2008). CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Mol Psychiatry*. 13 (3), 261-6.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002049>.
- Fujii D., Ahmed I. (2007). The Spectrum of Psychotic Disorders : Neurobiology, Etiology and Pathogenesis. *Cambridge University Press*. p.588
- Fujii, D., & Fujii, D. C. (2012). Psychotic disorder due to traumatic brain injury: analysis of case studies in the literature. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 24(3),278–289.
<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11070176>
- Fujii, D. E., & Ahmed, I. (2014). Psychotic disorder caused by traumatic brain injury. *The Psychiatric clinics of North America*, 37(1), 113–124.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.11.006>
- Gaitatzis, A., Trimble, M. R., Sander, J. W. (2004). The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*, 110(4), 207–220.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x>
- Gallego, J. A., Blanco, E. A., Husain-Krautter, S., Madeline Fagen, E., Moreno-Merino, P., Del Ojo-Jiménez, J. A., Ahmed, A., Rothstein, T. L., Lencz, T., & Malhotra, A. K. (2018). Cytokines in cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia spectrum disorders: New data and an updated meta-analysis. *Schizophrenia research*, 202, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.019>

- Gastaut, T., & Trassinari, C.A. (1975). Status epilepticus, electroencephalographie and clinical neuropathology. Pays-Bas. Elsevier.
- Genton, P. (2007). Épilepsies : pays industrialisés versus pays en voie de développement. *Soins*, 52 (720), 25-27. <https://doi.org/SOIN-11-2007-00-720-0038-0814-101019-200602744>
- Giovanni, B., Foletti, M.(2010). Troubles psychiques et épilepsies. *Revue Médicale Suisse*. 6 (247), 921-924. Repéré à <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-247/Troubles-psychiques-et-epilepsies>
- Gloor P. (1990). Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. Facts and hypotheses. *Brain : a journal of neurology*, 113 (Pt 6), 1673–1694. <https://doi.org/10.1093/brain/113.6.1673>
- Goddard, G. V., McIntyre, D. C., & Leech, C. K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental neurology*, 25(3), 295–330. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(69\)90128-9](https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90128-9)
- Goldberg, E. M., & Coulter, D. A. (2013). Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(5), 337–349. <https://doi.org/10.1038/nrn3482>
- Hakyemez, B., Yucel, K., Yildirim, N., Erdogan, C., Bora, I., & Parlak, M. (2006). Morphologic and volumetric analysis of amygdala, hippocampus, fornix and mamillary body with MRI in patients with temporal lobe epilepsy. *The neuroradiology journal*, 19(3), 289–296. <https://doi.org/10.1177/197140090601900303>
- Heinrich, C., Nitta, N., Flubacher, A., Müller, M., Fahrner, A., Kirsch, M., Freiman, T., Suzuki, F., Depaulis, A., Frotscher, M., & Haas, C. A. (2006). Reelin deficiency and displacement of mature neurons, but not neurogenesis, underlie the formation of granule cell dispersion in the epileptic hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(17), 4701–4713. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5516-05.2006>

- Hester, M. S., & Danzer, S. C. (2014). Hippocampal granule cell pathology in epilepsy - a possible structural basis for comorbidities of epilepsy?. *Epilepsy & behavior : E&B*, 38, 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.022>
- Hoseth, E. Z., Ueland, T., Dieset, I., Birnbaum, R., Shin, J. H., Kleinman, J. E., Hyde, T. M., Mørch, R. H., Hope, S., Lekva, T., Abraityte, A. J., Michelsen, A. E., Melle, I., Westlye, L. T., Ueland, T., Djurovic, S., Aukrust, P., Weinberger, D. R., & Andreassen, O. A. (2017). A Study of TNF Pathway Activation in Schizophrenia and Bipolar Disorder in Plasma and Brain Tissue. *Schizophrenia bulletin*, 43(4), 881–890. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw183>
- Hester, M. S., & Danzer, S. C. (2014). Hippocampal granule cell pathology in epilepsy - a possible structural basis for comorbidities of epilepsy?. *Epilepsy & behavior : E&B*, 38, 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.022>
- Hohlfeld, R., Kerschensteiner, M., & Meinl, E. (2007). Dual role of inflammation in CNS disease. *Neurology*, 68(22 Suppl 3), S58–S96. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000275234.43506.9b>
- Ivens, S., Kaufer, D., Flores, L. P., Bechmann, I., Zumsteg, D., Tomkins, O., Seiffert, E., Heinemann, U., & Friedman, A. (2007). TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 2), 535–547. <https://doi.org/10.1093/brain/awl317>
- Jackson, A., & Seneviratne, U. (2019). EEG changes in patients on antipsychotic therapy: A systematic review. *Epilepsy & behavior : E&B*, 95, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.02.005>
- Jackson, D.C. , Irwin, W. , Dabbs, K. , Lin, J.J. , Jones, J.E., Hsu, D.A., Stafstrom, C.E., Seidenberg, M., Hermann, B.P.(2011).Ventricular enlargement in new-onset pediatric epilepsies. *L'épilepsie*, 52(12), 2225-32. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03323.x>.

- Jiang, N. M., Tofail, F., Moonah, S. N., Scharf, R. J., Taniuchi, M., Ma, J. Z., Hamadani, J. D., Gurley, E. S., Houpt, E. R., Azziz-Baumgartner, E., Haque, R., & Petri, W. A., Jr (2014). Febrile illness and pro-inflammatory cytokines are associated with lower neurodevelopmental scores in Bangladeshi infants living in poverty. *BMC pediatrics*, *14*, 50. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-50>
- Jibiki, I., & Yamaguchi, N. (1994). Epilepsy Spect. *Neuroscience Biobehav Rev*, *18* (2), 281-90. [https://doi.org/10.1016 / 0149-7634 \(94\) 90030-2](https://doi.org/10.1016 / 0149-7634 (94) 90030-2).
- Josephson, C. B., Engbers, J., Jette, N., Patten, S. B., Sajobi, T. T., Marshall, D., Lowerison, M., & Wiebe, S. (2018). Prescription trends and psychiatric symptoms following first receipt of one of seven common antiepileptic drugs in general practice. *Epilepsy & behavior : E&B*, *84*, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.04.012>
- Johannessen Landmark C. (2008). Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS drugs*, *22*(1), 27–47. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822010-00003>
- Kadmas, A., & Winokur, G. (1979). Manic depressive illness and EEG abnormalities. *The Journal of clinical psychiatry*, *40*(7), 306–307.
- Kammer, M. (2015). Comorbidités psychiatriques de l'épilepsie : données et controverses. *Épilepsie et psychiatrie*, *13* (23), 148. <https://doi.org/10.1592/phco.25.5.762.6580>.

- Kandratavicius, L., Lopes-Aguiar, C., Bueno-Júnior, L. S., Romcy-Pereira, R. N., Hallak, J. E., & Leite, J. P. (2012). Psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: possible relationships between psychotic disorders and involvement of limbic circuits. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 34(4), 454–466. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.04.007>
- Kanemoto, K., Takeuchi, J., Kawasaki, J., & Kawai, I. (1996). Characteristics of temporal lobe epilepsy with mesial temporal sclerosis, with special reference to psychotic episodes. *Neurology*, 47(5), 1199–1203. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.5.1199>
- Kanemoto, K., Kawasaki, J., Kawai, I. (1996). Postictal psychosis : a comparison with acute interictal and chronic psychosis. *Epilepsia*, 37 (6), 551-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00608.x>.
- Kanemoto, K., Tadokoro, Y., & Oshima, T. (2012). Psychotic illness in patients with epilepsy. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 5(6), 321–334. <https://doi.org/10.1177/1756285612454180>
- Kanner, A. M., Stagno, S., Kotagal, P., & Morris, H. H. (1996). Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies. *Archives of neurology*, 53(3), 258–263. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550030070024>
- Kanner A. M. (2000). Psychosis of Epilepsy: A Neurologist's Perspective. *Epilepsy & behavior : E&B*, 1(4), 219–227. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2000.0090>
- Kanner, A. M., & Barry, J. J. (2001). Is the Psychopathology of Epilepsy Different from That of Nonepileptic Patients?. *Epilepsy & behavior : E&B*, 2(3), 170–186. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2001.0192>
- Kanner, A. M., & Rivas-Grajales, A. M. (2016). Psychosis of epilepsy: a multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS spectrums*, 21(3), 247–257. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000250>

- Kawakami, Y., & Itoh, Y. (2017). Forced Normalization: Antagonism Between Epilepsy and Psychosis. *Pediatric neurology*, 70, 16–19.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.007>
- Krishnamoorthy, E. S., & Trimble, M. R. (1999). Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia*, 40 Suppl 10, S57–S64.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00886.x>
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophrenia research*, 106(2-3), 89–107. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.020>
- Kuban, K. C., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Fichorova, R. N., Heeren, T., Paneth, N., Hirtz, D., Dammann, O., Leviton, A., & ELGAN Study Investigators.(2015). The breadth and type of systemic inflammation and the risk of adverse neurological outcomes in extremely low gestation newborns. *Pediatric neurology*, 52(1), 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.005>
- Landolt H. (1953). Some clinical electroencephalographical correlation in epileptic states (twilight states). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 5 : 121.
- Latour P. (2013). Epilepsie et psychiatrie aujourd'hui. *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie*. 63 -78.Repéré à <https://www.cairn.info/revue-bulletin-d-histoire-et-d-epistemologie-des-sciences-de-la-vie-2013-1-page-63.htm>.
- Le Guen, E., Doukhan, R., Hamdani, N., Tamouza, R., (2015). Anticorps anti-NR1 dans l'encéphalite anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate et la schizophrénie. *Med Sci*. <https://doi.org/10.1051 / medsci / 20153101014>.
- Leutmezer, F., Podreka, I., Asenbaum, S., Pietrzyk, U., Lucht, H., Back, C., Benda, N., & Baumgartner, C. (2003). Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 44(4), 582–590. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.32802.x>

- Logsdail, S. J., & Toone, B. K. (1988). Post-ictal psychoses. A clinical and phenomenological description. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *152*, 246–252. <https://doi.org/10.1192/bjp.152.2.246>
- Magnusson, A., Stordal, E., Brodtkorb, E., & Steinlein, O. (2003). Schizophrenia, psychotic illness and other psychiatric symptoms in families with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy caused by different mutations. *Psychiatric genetics*, *13*(2), 91–95. <https://doi.org/10.1097/01.ypg.0000056173.32550.b0>
- Manchanda, R., Schaefer, B., McLachlan, R. S., Blume, W. T., Wiebe, S., Girvin, J. P., Parrent, A., & Derry, P. A. (1996). Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *61*(1), 82–89. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.1.82>
- Mann, M.W., Pons, G. (2008). La pharmaco-résistance des épilepsies partielles : épidémiologie, mécanismes, pharmacogénétique, perspectives thérapeutiques. *Neurochirurgie*. *54*(3), 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.018>
- Marcon, J., Gagliardi, B., Balosso, S., Maroso, M., Noé, F., Morin, M., Lerner-Natoli, M., Vezzani, A., & Ravizza, T. (2009). Age-dependent vascular changes induced by status epilepticus in rat forebrain: implications for epileptogenesis. *Neurobiology of disease*, *34*(1), 121–132. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.12.018>
- Marques-Assis, L., Livramento, J.A., Cury, M. (1971). Estudio clinico de 68 casos de epilepsia occipital. *Arq. Neuropsiquiatr*, *29* (1): 49-54. [https://doi.org/10.1590 / s0004-282x1971000100005](https://doi.org/10.1590/s0004-282x1971000100005).
- Marsh, L., Sullivan, E. V., Morrell, M., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2001). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with chronic interictal psychosis. *Psychiatry research*, *108*(1), 1–15. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(01\)00115-9](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(01)00115-9)

- Mauguière, F., Allison, T., Babiloni, C., Buchner, H., Eisen, A. A., Goodin, D. S., Jones, S. J., Kakigi, R., Matsuoka, S., Nuwer, M., Rossini, P. M., & Shibasaki, H. (1999). Somatosensory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 52, 79–90.
- Mendez, M.f., Grau, R., Doss, R.C., Taylor, J.L. (1993). Seizures and psychosis. *Neurology*, 43 (6), 1073-7. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.6.1073>.
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., et al. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia : Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, 70(7), 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Molloy, C., Conroy, R. M., Cotter, D. R., & Cannon, M. (2011). Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophrenia bulletin*, 37(6), 1104–1110. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr091>
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., & PRISMA-P Group. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Morel. B. (1860). *Traité des maladies mentales*. Paris, France : Masson. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k76604w.image>
- Müller N. (2014). Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*, 21(2-3), 109–116. <https://doi.org/10.1159/000356538>
- Nakahara, S., Adachi, M., Ito, H., Matsumoto, M., Tajinda, K., & van Erp, T. (2018). Hippocampal Pathophysiology: Commonality Shared by Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Disorders. *Neuroscience journal*, 2018, 4852359. <https://doi.org/10.1155/2018/4852359>

- Neppe, V.M., Tucker, G.J.(1988). Neurologie et psychiatrie. *Gen Hosp Psychiatry*. 10 (1), 24-33. [https://doi.org/10.1016 / 0163-8343 \(88\) 90080-1](https://doi.org/10.1016 / 0163-8343 (88) 90080-1).
- Nikisch, G., & Mathé, A. A. (2008). CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(5), 356–359. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.03.003>
- Noebels, J. L., Avoli, M., Rogawski, M. A., Olsen, R. W., & Delgado-Escueta, A. V. (Eds.). (2012). *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. (4th ed.) p.15. National Center for Biotechnology Information (US).
- Onuma, T., Adachi, N., Hisano, T., & Uesugi, S. (1991). 10-year follow-up study of epilepsy with psychosis. *The Japanese journal of psychiatry and neurology*, 45(2), 360–361.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1991.tb02488.x>
- Ouss-Ryngaert L. (2012). Troubles psychopathologiques et psychiatriques de l'enfant épileptique. *EMC Psychiatrie-pédopsychiatrie*, 37(200), 35.
[https://doi.org/10.1016/S0246-1072\(12\)50390-1](https://doi.org/10.1016/S0246-1072(12)50390-1)
- Oyebode, F., Davison K. (1989). Epileptic schizophrenia: clinical features and outcome. *Acta Psychiatr Scand*. 79(4) 327-31.
<https://doi.org/10.1111 / j.1600-0447.1989.tb10266.x>.
- Pardridge, W.M. (1998). Transporteur médié par le porteur de la barrière hémato-encéphalique et métabolisme cérébral des acides aminés. *Neurochem Res*, 23, 635-644.
- Parent, J. M., & Murphy, G. G. (2008). Mechanisms and functional significance of aberrant seizure-induced hippocampal neurogenesis. *Epilepsia*, 49 Suppl 5, 19–25. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01634.x>
- Perea, G., & Araque, A. (2007). Astrocytes potentiate transmitter release at single hippocampal synapses. *Science (New York, N.Y.)*, 317(5841), 1083–1086.
<https://doi.org/10.1126/science.1144640>

- Perez, M. M., & Trimble, M. R. (1980). Epileptic psychosis--diagnostic comparison with process schizophrenia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 137, 245–249. <https://doi.org/10.1192/bjp.137.3.245>
- Pernot, Fabien. (2009). Evènements moléculaires et cellulaires associés à l'épileptogénèse dans deux modèles murins d'injection intra-hippocampique de toxiques. Implication des mécanismes neuro-inflammatoires. (Thèse de Neurosciences, Université Joseph-Fourier).
- Pintor, L., Rejón C, Rodríguez A. (2006). Relaciones entre epilepsia y psicosis: de la clínica a la neurología. *Psiquiatria Biologica*. 13(6), 211. [https://doi.org/10.1016/S1134-5934\(06\)75365-9](https://doi.org/10.1016/S1134-5934(06)75365-9).
- Pitkänen, A., & Immonen, R. (2014). Epilepsy related to traumatic brain injury. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 11(2), 286–296. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0260-7>
- Pitkänen, A., & Sutula, T. P. (2002). Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *The Lancet. Neurology*, 1(3), 173–181. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(02\)00073-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00073-x)
- Pitkänen, A., Kharatishvili, I., Karhunen, H., Lukasiuk, K., Immonen, R., Nairismägi, J., Gröhn, O., & Nissinen, J. (2007). Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia*, 48 Suppl 2, 13–20. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01063.x>
- Pollak, T.A., Nicholson, T.R., Melleryk, T., Fazio, V., et al. (2014). Epilepsy-related psychosis : a rôle for autoimmunity?. *Epilepsy Behav*, 36, 33-8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.04.022>
- Pollock D. C. (1987). Models for understanding the antagonism between seizures and psychosis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 11(4), 483–504. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(87\)90017-0](https://doi.org/10.1016/0278-5846(87)90017-0)

- Post, R. M., & Kopanda, R. T. (1976). Cocaine, kindling, and psychosis. *The American journal of psychiatry*, *133*(6), 627–634. <https://doi.org/10.1176/ajp.133.6.627>
- Ramani, V., & Gumnit, R. J. (1982). Intensive monitoring of interictal psychosis in epilepsy. *Annals of neurology*, *11*(6), 613–622. <https://doi.org/10.1002/ana.410110610>
- Ravizza, T., Gagliardi, B., Noé, F., Boer, K., Aronica, E., & Vezzani, A. (2008). Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of disease*, *29*(1), 142–160. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.08.012>
- Remy, C. (2001). Psychose et épilepsie. *La lettre du Neurologue*, *5*(9) 377. Repéré à https://www.edimark.fr/lettre-neurologue/n_9_11-2018
- Rigau, V., Morin, M., Rousset, M. C., de Bock, F., Lebrun, A., Coubes, P., Picot, M. C., Baldy-Moulinier, M., Bockaert, J., Crespel, A., & Lerner-Natoli, M. (2007). Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain : a journal of neurology*, *130*(Pt 7), 1942–1956. <https://doi.org/10.1093/brain/awm118>
- Ring, H. A., Trimble, M. R., Costa, D. C., Moriarty, J., Verhoeff, N. P., & Ell, P. J. (1994). Striatal dopamine receptor binding in epileptic psychoses. *Biological psychiatry*, *35*(6), 375–380. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)90003-5)
- Sachdev, P. (1998). Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *The American journal of psychiatry*, *155*(3), 325–336. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.325>
- Saidon, P., D'Alessio, L., Mazaira, S. (2003). *Farmacos antiepilépticos*. Argentina. Zieher Siltor. 367-390.

- Salanova, V., Andermann, F., Olivier, A., Rasmussen, T., & Quesney, L. F. (1992). Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. Surgery of occipital lobe epilepsy. *Brain : a journal of neurology*, *115* (Pt 6), 1655–1680. <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1655>
- Sander, J. W., Hart, Y. M., Trimble, M. R., & Shorvon, S. D. (1991). Vigabatrin and psychosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *54*(5), 435–439. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.5.435>
- Sato, M., Hikasa, N., & Otsuki, S. (1977). Experimental epilepsy, psychosis, and dopamine receptor sensitivity. *Biological psychiatry*, *14*(3), 537–540.
- Senitz, D., & Beckmann, H. (2003). Granule cells of the dentate gyrus with basal and recurrent dendrites in schizophrenic patients and controls. A comparative Golgi study. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *110*(3), 317–326. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0776-6>
- Scheibel, A. B. (1991). Are complex partial seizures a sequela of temporal lobe dysgenesis?. *Advances in neurology*, *55*, 59–77.
- Schmitz, B., & Wolf, P. (1991). Psychoses in epilepsy. Dans Devinsky, O., Theodore, W.H., *Epilepsy and behavior*. New York ; Wiley-Liss.p. 97-128.
- Schmitt, A., Malchow, B., Hasan, A., et Falkai, P. (2014). L'impact des facteurs environnementaux dans les troubles psychiatriques sévères. *Frontiers in neuroscience* , *8* , 19. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00019>
- Seiffert, E., Dreier, J. P., Ivens, S., Bechmann, I., Tomkins, O., Heinemann, U., & Friedman, A. (2004). Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *24*(36), 7829–7836. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1751-04.2004>

- Shlosberg, D., Benifla, M., Kaufer, D., & Friedman, A. (2010). Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nature reviews. Neurology*, 6(7), 393–403. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.74>
- Slater, E., Beard, A. W., & Glithero, E. (1963). The schizophrenialike psychoses of epilepsy. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 109, 95–150. <https://doi.org/10.1192/bjp.109.458.95>
- Smith, P. F., & Darlington, C. L. (1996). The development of psychosis in epilepsy: a re-examination of the kindling hypothesis. *Behavioural brain research*, 75(1-2), 59–66. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00157-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00157-x)
- Soreq, H., Kaufer, D., Glick, D., Friedman, A. (2002). La biologie moléculaire de la rupture de la barrière hémato-encéphalique sous stress. Dans : Stratégies thérapeutiques et réparation (Abramsky O, Miller A, Said G, eds), p. 231-238. Londres.
- Spann, M. N., Monk, C., Scheinost, D., & Peterson, B. S. (2018). Maternal Immune Activation During the Third Trimester Is Associated with Neonatal Functional Connectivity of the Salience Network and Fetal to Toddler Behavior. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 38(11), 2877–2886. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2272-17.2018>
- Stevens J. R. (1992). Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia: a hypothesis. *Archives of general psychiatry*, 49(3), 238–243. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820030070009>
- Stevens, J.R. (1994). Seizures and psychosis. *Neurology*, 44 (2), 364-5. <https://doi.org/10.1212 / wnl.44.2.364>.
- Stevens J. R. (1997). Anatomy of schizophrenia revisited. *Schizophrenia bulletin*, 23(3), 373–383. <https://doi.org/10.1093/schbul/23.3.373>

- Stevens, B. (1998). Seizures or psychosis : alternative brain reponse to the physiological events of puberty, the reproductive period, brain injury or malformation. *Wrightson Biomedical Publishing*, 121-42, p.36.
- Strecker, R. E., & Moneta, M. E. (1994). Electrical stimulation of the kindled hippocampus briefly increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Neuroscience letters*, 176(2), 173–177. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90075-2](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90075-2)
- Sundram, F., Cannon, M., Doherty, C.P., Barker, G.J., Fitzsimons, M., Delanty, N., et al. (2010). Neuroanatomical correlates of psychosis in temporal lobe epilepsy: voxel-based morphometry study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*, 197(6), 482-92. <https://doi.org/10.1192 / bjp.bp.110.080218>.
- Sutula, T., Casino, G., Cavazos, J., Parada, I, Ramirez, L. (1989). Mossy fiber synaptic reorganization in the human epileptic temporal lobe. *Science*, 26 (3), 321-30. doi: 10.1002 / ana.410260303.
- Tamminga, C. A., Stan, A. D., & Wagner, A. D. (2010). The hippocampal formation in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 167(10), 1178–1193. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09081187>
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research*, 102(1-3), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
- Tarasov, V.V, Svistunov, A.A., Chubarey, V.N., Sologava, S.S., Mukhorva, P., Leyushkin, D.(2019). Altérations des astrocytes dans le contexte de la démence schizophrénique. *Front Pharmacol*. <https://doi.org/10.3389 / fphar.2019.01612>
- Tarrada, A., Hingray, C., Sachdev, P., Le Thien, M. A., Kanemoto, K., & de Toffol, B. (2019). Epileptic psychoses are underrecognized by French neurologists and psychiatrists. *Epilepsy & behavior : E&B*, 100(Pt A), 106528. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106528>

- Tarulli, A., Devinsky, O., & Alper, K. (2001). Progression of postictal to interictal psychosis. *Epilepsia*, 42(11), 1468–1471.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10701.x>
- Tebartz Van Elst, L., Baeumer, D., Lemieux, L., Woermann, F. G., Koepp, M., Krishnamoorthy, S., Thompson, P. J., Ebert, D., & Trimble, M. R. (2002). Amygdala pathology in psychosis of epilepsy: A magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain : a journal of neurology*, 125(Pt 1), 140–149. <https://doi.org/10.1093/brain/awf008>
- Tellenbach, H. (1965). Epilepsie als anfallsleiden und als psychose. Über alternative psychosen paranoider praegung bei « forcierter normalosierung » (Landolt). *Der Nervenarzt*, 36, 190–202.
- Tellez-Zenteno, J. F., Patten, S. B., Jetté, N., Williams, J., & Wiebe, S. (2007). Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 48(12), 2336–2344.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x>
- Tomkins, O., Shelef, I., Kaizerman, I., Eiushin, A., Afawi, Z., & Misk, A. (2008). Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (7), 774-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.126425>.
- Tomson, T. Svandborg, E., & Wedlund, J.E. (1986). Nonconvulsive status epilepticus : high incidence of complex partial status. *Epilepsia*, 27 (3), 276-85.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1986.tb03540.x>.
- Toone, B. K., Garralda, M. E., & Ron, M. A. (1982). The psychoses of epilepsy and the functional psychoses: A clinical and phenomenological comparison. *The British Journal of Psychiatry*, 141, 256–261. <https://doi.org/10.1192/bjp.141.3.256>.
- Trimble, M.R. (1991). Epilepsie et comportement. *Epilepsy Res*, 10 (1): 71-9.
[https://doi.org/10.1016/0920-1211\(91\)90097-y](https://doi.org/10.1016/0920-1211(91)90097-y).
- Trimble MR. (1977). La relation entre l'épilepsie et la schizophrénie: une hypothèse biochimique. *Biol Psychiatry*, 12: pp. 299-304

- Urrutia, A.R., Pintor, L.P & Atable, C.R. (2006). Relaciones entre epilepsia y psicosis : de la clinica a la neurobiologia. *Psiquiatria Biologica*, 13(6), 211-9.
[https://doi.org/10.1016/s1134-5934\(06\)75365-9](https://doi.org/10.1016/s1134-5934(06)75365-9)
- Umbricht, D., Degreef, G., Barr, W. B., Lieberman, J. A., Pollack, S., & Schaul, N. (1995). Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy. *The American journal of psychiatry*, 152(2), 224–231.
<https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.224>
- Verhoeven W.M, Egger J, Gunning WB., & Bevers M. (2010). Recurrent Schizophrenia-like psychosis as first manifestation of epilepsy : a diagnostic challenge in neuropsychiatry. *Neuropsychiatr Disease Treatment*, 6, 227-31.
<https://doi.org/10.2147 / ndt.s11104>.
- Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., & Baram, T. Z. (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nature reviews. Neurology*, 7(1), 31–40.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.178>
- Vestergaard, M., Pedersen, C. B., Christensen, J., Madsen, K. M., Olsen, J., & Mortensen, P. B. (2005). Febrile seizures and risk of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 73(2-3), 343–349.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.07.004>
- Vuilleumier, P., & Jallon, P. (1998). Epilepsie et troubles psychiatriques : donnés épidémiologiques. *Nev. Neurol*, 154(4), 305-17.
- Weltha, L., Reemmer, J. Boison, D. (2019). Le rôle de l'adénosine dans l'épilepsie. *Brain Res Bull*, 151,46-54. <https://doi.org/10.1016 / j. brainresbull.2018.11.008>.
- Wetherington, J., Serrano, G., & Dingledine, R. (2008). Astrocytes in the epileptic brain. *Neuron*, 58(2), 168–178. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.002>
- Wieser H. G. (1980). Temporal lobe or psychomotor status epilepticus. A case report. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 48(5), 558–572.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(80\)90291-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(80)90291-6)

- Williams, A. M., & Park, S. H. (2015). Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS drugs*, 29(2), 101–111.
<https://doi.org/10.1007/s40263-014-0222-y>
- Williams, P. A., White, A. M., Clark, S., Ferraro, D. J., Swiercz, W., Staley, K. J., & Dudek, F. E. (2009). Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepticus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(7), 2103–2112.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0980-08.2009>
- Williamson, P.D. (1997). *Complex partial status epilepticus*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 681-99.
- Wojtowicz, J.M. (2008). Potential consequences of altered neurogenesis on learning and memory in the epileptic brain. *Epilepsia*, 49(5), 42-49.
<https://doi.org/10.1111/j.15681167.2008.01636.x>.
- Wolf, P. (1976). The prevention of alternative epileptic psychosis in outpatients. *Epileptology*.12-35.
- Wolf P. (1991). Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or "forced" normalization. *Advances in neurology*, 55, 127–142.
- Wolf, P., & Trimble, M. R. (1985). Biological antagonism and epileptic psychosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 146, 272–276.
<https://doi.org/10.1192/bjp.146.3.272>
- Wu,C.S., Wang, S.C., Yeh, I.J., Li, S.K. (2016). Risque comparatif de saisie avec l'utilisation d'antipsychotiques de première et deuxième génération chez les patients atteints de schizophrénie et de troubles de l'humeur. *J Clin Psychiatry*. 77 (5), 573-9. <https://doi.org/10.4088 / JCP.15m09898>
- Zhao, C. S., & Overstreet-Wadiche, L. (2008). Integration of adult generated neurons during epileptogenesis. *Epilepsia*, 49 Suppl 5, 3–12.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01632.x>

Annexes

Annexe 2 : De l'épilepsie résistante au traitement à la psychose : revue de la littérature et rapport de cas

Article publié en langue espagnole dans la revue médicale de psychiatrie Vertex (Argentine) en septembre 2018.

Format : Abstrait ▾

Envoyer à ▾

Enregistrer les éléments

☆ Ajouter aux favoris

Voir 1 citation:

[Sommet_Sep 2018; XXIX \(141\): 325-329.](#)

[Sommet_Sep 2018; XXIX \(141\): 325-329.](#)

[De l'épilepsie résistante au traitement à la psychose: revue de la littérature et rapport de cas].

[Article en espagnol]

[Longobardi A](#)¹, [Bonmarchand P](#).

+ Informations sur l'auteur

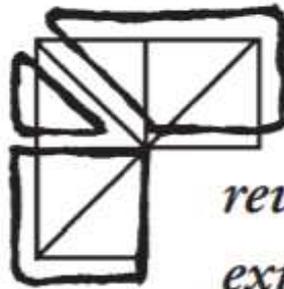
Abstrait

Les auteurs présentent un cas dans lequel ils décrivent les défis posés par le diagnostic des patients épileptiques qui souffrent d'un épisode psychotique. Ils donnent également un compte rendu détaillé des lignes directrices de pratique actuelles en psychiatrie française, ainsi qu'une discussion sur l'art de la pratique clinique quotidienne.

PMID: 30785974

[Indexé pour MEDLINE]





*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



De la epilepsia resistente a la psicosis. Revisión bibliográfica a propósito de un caso clínico

Agustina Longobardi

Residente de Psiquiatría de la Universidad de Caen, Francia

Pierre Bonmarchand

*Médico psiquiatra
Établissement public de santé mentale, Caen, Francia*

Resumen

Debido a la dificultad de diagnosticar correctamente la psicosis en los pacientes epilépticos, los autores decidieron realizar una revisión bibliográfica a partir de un caso clínico. Además se llevó a cabo una descripción detallada de la atención médica otorgada con el objetivo de que la misma pueda servir de ejemplo frente a casos similares.

Palabras clave: Psicosis - Epilepsia - Variaciones anatómicas cerebrales en epilepsia - Antipsicóticos en epilepsia - Antiepilepticos en psicosis.

FROM TREATMENT-RESISTANT EPILEPSY TO PSYCHOSIS: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Abstract

The authors present a case in which they describe the challenges posed by the diagnosis of epileptic patients who suffer a psychotic episode. They also give a detailed account of current practice guidelines in French psychiatry, as well as a discussion regarding the art of everyday clinical practice.

Keywords: Psychosis - Epilepsy - Cerebral anatomical variations in epilepsy - Antipsychotic medications in epilepsy - Antiepileptic medications (AEDs) in psychosis.

Introducción

La relación entre la epilepsia y la psicosis fue descrita por la primera vez alrededor de 1780 A.C, durante el periodo pre-helénico, durante el cual la etiología se explicaba por una influencia mística maligna (1). Las primeras fuentes son las tabletas babilónicas y papiros egipcios.

Durante la antigüedad, Hipócrates afirmó que las enfermedades psiquiátricas eran causadas por alteraciones cerebrales. Fue después de 1929-1930 con el descubrimiento del EEG que la fisiopatología de la epilepsia pudo ser comprendida y diferenciada de los cuadros psicóticos (2).

Actualmente numerosos trabajos han mostrado que la relación entre la psicosis y la epilepsia existe, pero la misma es difícil de esclarecer por completo.

Debido a la dificultad para llegar al diagnóstico correcto y poder otorgar la mejor atención, el objetivo de este artículo es mostrar el empleo de herramientas preexistentes para facilitar al médico su utilización.

Múltiples trabajos mostraron que entre un 30 y un 50% de los pacientes epilépticos tienen algún tipo de patología psiquiátrica, de la cual la psicosis es el 7% en la epilepsia del lóbulo temporal (2).

Si bien existen múltiples diagnósticos diferenciales de los cuadros en los cuales estas dos patologías conviven, en el DSM-V y CIE-10 y están clasificadas como «trastorno mental debido a una enfermedad médica general» y «trastornos mentales debidos a una disfunción cerebral o enfermedad somática», respectivamente (3, 4).

Al no estar detallados ni especificados, en la práctica clínica se utiliza una clasificación multiaxial (5).

Material y métodos

Cada paciente participante fue informado de las características y objetivos del estudio y otorgó el consentimiento para su inclusión en el mismo. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed de artículos médicos en los idiomas: español, francés e inglés.

Clasificación de las psicosis epilépticas

Existen distintos cuadros en los cuales estas dos entidades pueden convivir (5, 6). Para poder distinguir unos de otros es importante utilizar la evaluación multiaxial y tener al alcance la posibilidad de realizar estudios complementarios tales como hemograma completo, glucemia, función hepática y renal, tóxicos urinarios, resonancia magnética cerebral y un EEG.

Evaluación Multiaxial para realizar el diagnóstico de psicosis epiléptica (5)

Eje I: Tipo de epilepsia. Clasificación de la ILAE 1989.

Eje II: Clasificación psiquiátrica actual (DSM-V).

Eje III: Clasificación ictal: Crítica, intercrítica, post-crítica.

Eje IV: Factores precipitantes (efectos adversos por antiepilépticos).

Eje V: Variables neurológicas (Coeficiente intelectual, RMN).

Como podemos ver, el eje 3 habla de la clasificación ictal, es la relación del episodio psicótico con respecto a la crisis epiléptica. Este artículo desarrolla la crisis inter-ictal únicamente.

Psicosis inter-ictales

Se trata de un síndrome psicótico en un paciente epiléptico sin relación cronológica con las crisis epilépticas. La prevalencia es del 5% de todos los episodios psicóticos de los epilépticos. Esta clasificación reagrupa varios cuadros clínicos antes divididos en breves, crónicos, alternantes y medicamentosos.

Actualmente no se los divide, dado que es muy frecuente el pasaje de un cuadro clínico a otro a lo largo de la evolución de un mismo paciente y los factores de vulnerabilidad son los mismos.

Los factores de riesgo son:

- Epilepsias fármaco-resistentes de larga evolución (mayor a 15 años) con un inicio antes de los 10 años, con por lo menos 14 años de intervalo con el comienzo de la psicosis.
- Historia de convulsiones febriles prolongadas.
- Estatus epiléptico.
- Disminución del número de neuronas en la región CA1 del hipocampo.
- Disminución de la reorganización sináptica en la región del gyrus dentado.
- La existencia de una epilepsia temporal es el factor de riesgo principal.

El 20% de los pacientes sufren una epilepsia generalizada (7, 8).

Psicosis inter-ictales breves

Duran menos de 3 meses. Pueden desarrollarse en un contexto de ausencia o disminución de la frecuencia de las crisis en pacientes con epilepsia temporal o generalizada con una evolución de por lo menos 15 años. Los síntomas precedentes al episodio psicótico suelen ser: insomnio, ansiedad y anhedonia. Por lo general, el cuadro clínico suele ser una psicosis paranoica con alucinaciones y síntomas tímicos.

Psicosis inter-ictal crónica

Esta clasificación incluye la esquizofrenia y la psicosis epiléptica esquizofrenia-like (SLPE).

El cuadro es llamado *schizophrenia-like psychosis* (SLPE) en la literatura anglosajona. La presentación clí-

nica es evocatoria de una esquizofrenia: un síndrome delirante con paranoia con alucinaciones auditivas (las visuales son raras). Algunos autores detallaron algunas distinciones, tales como: la ausencia de síntomas negativos, menor pre-morbilidad, mayor edad en el inicio de los síntomas psicóticos, baja incidencia familiar de esquizofrenia, menos anosognosia, afecto conservado, ausencia de síntomas de primer nivel de Schneider (9-12).

Otros autores postulan que no hay suficientes diferencias entre ambos cuadros y que las mismas son más cuantitativas que cualitativas.

Tratamiento antipsicótico en el epiléptico

Antes de instaurar un tratamiento neuroléptico es importante constatar la ausencia de crisis epilépticas por medio de un electroencefalograma y, si es necesario, un electroencefalograma de 24hs.

El objetivo del tratamiento es poder controlar las crisis y mejorar la calidad de vida del paciente, con lo cual, para la elección del fármaco debe contarse con la opinión de un neurólogo y un psiquiatra.

Los antipsicóticos tienen una acción pro-convulsiva que varía de una molécula a otra, así como también según la posología.

Los antipsicóticos con un efecto pro-convulsivante menor son aquellos que tienen una acción antagonista de receptores D2, como el haloperidol, bromodol y la trifluoperazina.

De los antipsicóticos atípicos el más estudiado y más adecuado es la risperidona.

El neuroléptico más utilizado es el haloperidol a la mitad de la dosis habitual.

La duración del tratamiento y la posología van a depender del tipo de psicosis del epiléptico, pero todas responden bien a un tercio o la mitad de la dosis habitual del neuroléptico (12-17).

Caso clínico

Paciente de 32 años, diagnosticado de epilepsia generalizada a la edad de 2 años, por presentar crisis de ausencia acompañadas de mioclonias palpebrales, de difícil tratamiento. Se encontraba bajo seguimiento por el servicio de Neurología del Hospital Público de Caen.

A los 16 años el paciente comenzó a tener crisis tónico-clónicas generalizadas, la frecuencia de las cuales era de 2 a 4 por mes, con múltiples hospitalizaciones de corta duración en el servicio de Neurología del Hospital Público de Caen. Se realizaron múltiples EEG en cada una de las crisis. Se instauró finalmente una triple terapia (ver debajo).

El paciente abandonó los estudios a la edad de 18 años, no trabajó por 10 años, hasta acceder a un diploma de animador de colonia de vacaciones.

A los 30 años, luego de separarse de su novia, el

paciente volvió a vivir con su madre. A causa de múltiples conflictos familiares, el paciente vivió 3 meses en la calle durante los cuales se prostituyó para poder acceder a un hospedaje.

Su primer contacto con la psiquiatría fue durante la primera hospitalización. Debió permanecer en un cuarto de aislamiento debido a un cuadro de agitación en una comisaría, a la cual el paciente se había dirigido voluntariamente para presentar una demanda por un supuesto robo de su cuenta bancaria.

El paciente no presentaba antecedentes psiquiátricos personales ni familiares. Sin embargo, en los últimos tres meses había tenido 20 hospitalizaciones en urgencias por crisis generalizadas convulsivas ya que se negaba a continuar con su triple terapia antiepiléptica: lamotrigina, valproato, zonisamida.

Tras su ingreso en el cuarto de aislamiento, tanto el análisis sangre, el EEG, como los tóxicos urinarios fueron normales. El paciente tenía una actitud desafiante, con un discurso agresivo, sin desorientación temporal ni espacial. Su ideación era delirante a predominio interpretativo y de persecución, con alucinaciones auditivas y cenestésicas.

Su tratamiento antiepiléptico fue reinstaurado con el fin de evitar futuras crisis epilépticas.

La comunicación con su neurólogo, el encargado de farmacia y el psiquiatra promovió la elección del haloperidol a dosis bajas como tratamiento antipsicótico.

Una vez que el paciente se encontró estable, con un bajo riesgo de comportamientos auto y hetero agresivos, se trasladó al hospital de mayor complejidad para la realización de un segundo EEG y una resonancia cerebral con protocolo para epilepsia.

En el primero no se encontraron alteraciones. En cuanto a la resonancia, los únicos hallazgos fueron:

- Malformación venosa insular derecha que drena al seno parietal derecho. Sin cavernoma asociado.
- Quiste del septum pelucidum.
- Rotación del hipocampo izquierdo.

El test neuro-psicológico realizado resultó ser equivalente al precedente de un año anterior, en el cual se observaba que el paciente presentaba incapacidad frente a la realización de una doble tarea, un déficit de memoria, disminución de la velocidad de la ideación-motora con dificultades para resolver problemáticas de la vida cotidiana.

La hospitalización duró varias semanas. El cuadro psicótico tuvo su resolución.

A la salida del hospital el paciente volvió a su casa, donde vive solo, cerca de su familia. Cuenta con ayuda económica estatal por discapacidad. Forma parte del grupo de psico-educación, con un seguimiento regular psiquiátrico, neurológico y enfermero a domicilio que se asegura de la administración de la medicación.

Un año después del inicio del episodio psicótico el paciente continúa con crisis de ausencias y síntomas positivos del tipo delirio de persecución.

Discusión del caso clínico

Como primera medida se otorgó la protección del paciente y del medio.

La búsqueda de una causa orgánica de psicosis fue investigada por medio de análisis complementarios, que descartaron abuso de sustancias, trastornos endócrinos, metabólicos y funcionales.

Se retomó el tratamiento antiepiléptico del paciente para evitar la aparición de crisis epilépticas.

Una vez observada y analizada la clínica del paciente, se pudo llegar a un diagnóstico gracias a la utilización de la evaluación Multiaxial:

Eje I: La epilepsia es de tipo: Crisis generalizadas de tipo tónico-clónicas.

Eje II: Según la clasificación del DSMV.

Eje III: La clasificación ictal: El paciente tiene crisis inter-críticas crónicas.

Eje IV: No podemos culpar los efectos adversos de los antiepilépticos ya que el paciente no los tomaba en los meses previos al comienzo del cuadro psicótico.

Eje V: En cuanto al coeficiente intelectual, el paciente presentaba un déficit de memoria y disminución de la velocidad de la ideación-motora, posiblemente en relación con la gravedad de su epilepsia y ya existente antes del desarrollo de la psicosis.

Con respecto a la resonancia magnética, hasta la fecha ninguna de estas variaciones anatómicas ha demostrado ser responsable ni de epilepsia ni de un cuadro psicótico. Sin embargo, tanto la rotación parcial del hipocampo como la malformación venosa tienen una alta probabilidad de estar asociadas a displasias corticales, posibles responsables de la epilepsia. La realización de imágenes T3 con secuencias volumétricas en T1 y T2 son más sensibles para este tipo de lesión.

En cooperación multidisciplinaria se eligió un trata-

miento adecuado para el cuadro psicótico.

Se tomó en cuenta la esfera social, económica, física y psíquica para que el regreso a la vida cotidiana fuera óptimo y para disminuir el riesgo de recaídas.

Conclusión

La explicación de la relación entre la epilepsia y la psicosis no está aún esclarecida. Los pacientes epilépticos tienen 2,5 veces más riesgo de desarrollar esquizofrenia y casi 3 veces más riesgo de psicosis epiléptica.

La bibliografía hasta la fecha cuenta con varias nomenclaturas distintas para llamar a los mismos cuadros clínicos, generando confusiones.

Poder llegar al diagnóstico adecuado no es fácil. Para ello debe trabajarse de manera multidisciplinaria con por lo menos un neurólogo y un psiquiatra.

Es necesario acceder a distintos estudios complementarios como análisis de laboratorio, electroencefalograma y resonancia magnética.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento antiepiléptico puede generar trastornos psicóticos y que el tratamiento antipsicótico favorece la aparición de crisis epilépticas.

El tratamiento del paciente incluye todas las esferas de su vida, por lo cual será necesario un seguimiento regular multidisciplinario con psiquiatra, neurólogo, asistente social, enfermería y psicoeducación.

El insomnio, la ansiedad y el cambio en las costumbres del paciente epiléptico son los primeros signos y síntomas que pueden encontrarse en la descompensación psicótica del paciente epiléptico (17-24).

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. ■

Referencias bibliográficas

1. Quétel C. *Histoire de la folie. De l'Antiquité à nos jours*. Paris, Editions Tallandier, 2012.
2. Clancy MJ, Clark MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 2014 Mar 13;14:75.
3. American Psychiatric Association. *DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, American Psychiatric Press, 2013.
4. OMS: *CIE 10 - Clasificación Internacional de Enfermedades*, Décima revisión. Ginebra, OMS, 1993.
5. Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Hara T, Otsuma T. Proposal for a new five-axis classification scheme for psychoses of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. Octubre 2000; Vol. 1, n° 5, p. 343-352. DOI 10.1006/ebeh.2000.0113
6. ILAE. *ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*, Scheffner, 2017.
7. Verhoeven MA, Gunning W, Boudewijn H, Tuerlings J, Egger J, Tuinier S. Psychoses and epilepsy. A case study. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 2006, Vol. 48, p. 809-814.

8. Bemy C. Psychose et épilepsie. *La Lettre du Neurologue*, n° 9, vol. V - novembre 2001.
9. Irwin LG, Fortune DG. Risk Factors for Psychosis Secondary to Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(1):5-23.
10. Schneider K. *Psicopatología clínica*. Madrid: Fundación Archivos de Neurobiología, 1997.
11. Verhoeven MA, Gunning W, Boudewijn H, Tuerlings J, Egger J et al. Recurrent schizophrenia-like psychosis as first manifestation of epilepsy: a diagnostic challenge in neuropsychiatry. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2010; 6: 227-231.
12. Kandratavicius L, Hallak J, Lette J. What are the similarities and differences between schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy? A neuropathological approach to the understanding of schizophrenia spectrum and epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2014, Vol. 38, p. 143-147. DOI 10.1016/j.yebeh.2014.01.005
13. Canuet L, Ishii R, Pascual-Marqui RD, Iwase M, Kurimoto R, Aoki Y, et al. Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS One* [Internet]. 2011, Vol. 6, n° 11, p. e27863.
14. Kanner AM. Psychosis of epilepsy: a neurologist's perspective. *Epilepsy & Behavior*, 2000;1 (4): 604-609.
15. Adachi N, Kanemoto K, De Toffol B, Akanuma N, Oshima T, Mohan A, Sachdev P. Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2013, Vol. 54 Suppl 1, p. 19-33. DOI 10.1111/ept.12102
16. D'Alessio L et al. Psychotic disorders in Argentine patients with refractory temporal lobe epilepsy: A case-control study. *Epilepsy & Behavior*, 2009 Apr;14(4):604-9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.02.019.
17. Farooq S, Sherin A. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Review*, 2008 Oct 8;(4):CD006118. DOI: 10.1002/14651858.CD006118.pub2.
18. Rush N, Tebartz E, Baeumer D, Ebert D, Trimble MR. Absence of Cortical Gray Matter Abnormalities in Psychosis of Epilepsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 2004. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.1176/jnp.16.2.148>
19. Tebartz Van Elst L, Baeumer D, Lemieux L, Woermann FG, Koepp M, et al. Amygdala pathology in psychosis of epilepsy: A magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*, 2002; 125 (Pt 1): 140-149.
20. De Toffol B. Troubles psychopathologiques associés aux épilepsies partielles pharmaco-résistantes. *Revue Neurologique*, 2004, Vol. 160, p. 288-300. DOI 10.1016/S0035-3787(04)71210-2
21. Toone BK, Dawson J, Driver M. Psychoses of Epilepsy: A Radiological Evaluation. *The British Journal of Psychiatry* 1982, Vol. 140, n° 3, p. 244-248. [Internet] DOI 10.1192/bjp.140.3.244
22. Urrutia A, Pérez L, Altabe C. Relaciones entre epilepsia y psicosis: de la clínica a la neurobiología. *Psiquiatría Biológica*, 2006, Vol. 13, n° 6, p. 211-219. [Internet] DOI 10.1016/S1134-5934(06)75365-9
23. Matsuura M et al. A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*, 2004 Aug 1;69(2-3):189-201.
24. Blumer D et al. Epilepsy & Behavior. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2004 Dec;5(6):826-40.

Annexe 3 : Traduction français de l'article, *Annexe 2* : De l'épilepsie résistante au traitement à la psychose : revue de la littérature et rapport de cas.

Article publié en langue espagnole dans la revue médicale de psychiatrie Vertex (Argentine) en septembre 2018.

Epilepsie résistant et psychoses

Auteurs : A. Longobardi^{1, 2}, Pierre Bonmarchand³

1 : CHU de CAEN, Service de Psychiatrie Adulte

2 : Université de CAEN, NORMANDIE

3 : EPSM de CAEN

Cas clinique et revue brève

Si actuellement plusieurs études ont montré que la relation entre psychose et épilepsie existe, leur lien reste difficile à clarifier.

Cas clinique

Patient de 32 ans, adressé à l'Etablissement de sante mental de Caen, (France) par le service des urgences du CHU de Caen.

Le patient présente une épilepsie partielle complexe diagnostiquée à l'âge de 2 ans, à crises d'absence avec myoclonies de difficile traitement, sans antécédents psychiatriques personnels ni familiaux.

A 16 ans les crises partielles se manifestent secondairement en crises de type tonico-clonique généralisé de fréquence mensuelle. Dès lors son traitement consiste en une triple thérapie.

A l'âge de 18 ans après l'abandon de ses études il passe une période d'inactivité de 10 ans jusqu'à l'obtention de son BAFA.

A 30 ans, après s'être séparé de sa copine il retourne vivre chez sa mère pendant quelque mois, à la suite de divers conflits familiaux le patient se retrouve à la rue pendant 3 mois, période à laquelle il a recours à la prostitution pour survivre.

Premier contact du patient avec la psychiatrie au cours d'une première hospitalisation, à la suite d'un accès d'agitation dans un poste de police.

Le patient voulait présenter une plainte pour un vol sur son compte bancaire.

20 hospitalisations en urgences ces derniers 3 mois pour des crises convulsives généralisées causées par une mauvaise adhérence aux traitements.

Une fois dans le service de psychiatrie le patient a été mis en pyjama dans une chambre d'isolement. Il présente des bilans sanguins, toxiques urinaires et EEG normaux.

A l'anamnèse le patient est orienté, de contact opposant, méfiant, présentant un syndrome dissociatif manifesté par l'*ambivalence affective*, des gestes étranges et un discours pauvre avec beaucoup de barrages. Il développe des idées délirantes interprétatives et des hallucinations cénesthésiques. Première évaluation avec l'échelle de PANSS dévoue un résultat mixte. (26)

En premier lieu, a été décidé la reprise de son traitement antiépileptique : lamotrigine 12,5 mg/jour (donné par prise de 25 mg 1 jour sur 2), valproate (20mg/kg par jour), zonisamide (300 à 500 mg par jour, une fois par jour en deux prises,) pour éviter des crises d'épilepsie.

Le choix de l'antipsychotique de fond (halopéridol 2mg) est réalisé en coopération entre psychiatre, neurologue et pharmacien.

Les hallucinations auditives et cénesthésiques sont les derniers symptômes à disparaître, une semaine après l'instauration du traitement.

Une fois le patient stable, et l'absence de risques auto/hétéro agressifs, il est transféré pour la journée dans un centre d'imagerie pour la réalisation d'un IRM et un EEG normal.

1. L'IRM montre trois variations anatomiques :

- Malformation artério-veineuse insulaire droit, sans cavernome associé.
- Kyste du septum pellucide.
- Rotation de l'hippocampe gauche

2. Un test neuropsychologique montre une aggravation des déficits déjà présents l'année précédente : Incapacité à la réalisation de doubles tâches, déficit de mémoire, diminution de la vitesse idéo-moteur, difficultés pour résoudre des problématiques de la vie quotidienne.

Le patient sort d'hospitalisation avec un programme de soins : psychoéducation, infirmière à domicile pour la prise du traitement, suivi psychiatrique et neurologique régulier.

Discussions:

De façon chronologique la prise en charge à permis :

La protection du patient et du milieu comme première mesure.

La réalisation des examens physiques et complémentaires du patient pour rechercher une cause organique de psychose.

La réincorporation du traitement de fond de l'épilepsie pour éviter des nouvelles crises.

Avec la sémiologie du patient et une analyse multiaxiale le diagnostic a pu être précisé.

Analyse multiaxiale :

Axe I : Crises partielles se manifestent secondairement en crises type tonico-cloniques généralisées

Axe II : Psychose d'étiologie somatique selon le DSM-V.

Axe III : Crises inter-critiques chroniques psychose Schizophréniforme.

Axe IV : Etat psychotique non attribuable aux antiépileptiques. Le patient ne prenant pas son traitement depuis plusieurs mois au début de sa crise psychotique

Axe V : Le patient présente un déficit de mémoire et idéo-moteur avant de présenter la psychose, sûrement en relation avec la gravité de l'épilepsie non traitée pendant longtemps.

A propos de l'IRM à ce jour aucune de ces variations anatomiques n'a montré être responsable de l'épilepsie ou de la psychose. Actuellement plusieurs études d'imagerie médicales recherchent l'existence d'une relation entre épilepsie et rotation de l'hippocampe.

Avec la coopération pluridisciplinaire le choix du traitement a été approprié.

La prise en charge du patient a pris en compte tous les aspects de la vie, sociale, économique, physique et psychique ; pour pouvoir retourner à la vie quotidienne de la meilleure façon possible et éviter les rechutes.

Le diagnostic n'est pas évident et nécessite une hospitalisation pour une réalisation d'examens complémentaires.

La décompensation psychotique chez l'épileptique peut être détecté par la présence de différents signes comme l'insomnie, l'anxiété ou des changements d'habitudes.

Bibliographie

1. Quételet C. Histoire de la folie : de l'Antiquité à nos jours / Claude Quételet [Internet]. Tallandier. Paris; 2009 [cité 1 oct 2017]. 1 vol. (619 p.) ; couv. ill. ; 22 cm. Disponible sur: <http://mediatheques.ladomitienne.com/Default/doc/SYRACUSE/640892/histoire-de-la-folie-de-l-antiquite-a-nos-jours-claude-quetelet>
2. Ey H, Bernard P, Brisset C. Henri Ey, P. Bernard et Ch. Brisset. Manuel de psychiatrie : . 3e édition revue et complétée. Masson et Cie; 1967.
3. Mendez MF, Grau R, Doss RC, Taylor JL. Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables. *Neurology*. juin 1993;43(6):1073–7.
4. Kanemoto K, Takeuchi J, Kawasaki J, Kawai I. Characteristics of temporal lobe epilepsy with mesial temporal sclerosis, with special reference to psychotic episodes. *Neurology*. nov 1996;47(5):1199–203.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Source Information [Internet]. [cité 1 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/sourcereleasedocs/current/DSM4/>
6. Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Hara T, Onuma T. Proposal for a new five-axis classification scheme for psychoses of epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. oct 2000;1(5):343–52.
7. 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*. avr 2017;58(4):512–21.
8. Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 9:17–9.
9. Tebartz Van Elst L, Baeumer D, Lemieux L, Woermann FG, Koepp M, Krishnamoorthy S, et al. Amygdala pathology in psychosis of epilepsy: A magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain J Neurol*. janv 2002;125(Pt 1):140–9.
10. Verhoeven WM, Egger JI, Gunning WB, Bevers M, de Pont BJ. Recurrent schizophrenia-like psychosis as first manifestation of epilepsy: a diagnostic challenge in neuropsychiatry. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:227–31.
11. Kandratavicius L, Hallak JE, Leite JP. What are the similarities and differences between schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy? A neuropathological approach to the understanding of schizophrenia spectrum and epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. sept 2014;38:143–7.
12. Adachi N, Matsuura M, Hara T, Oana Y, Okubo Y, Kato M, et al. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? *Epilepsia*. déc 2002;43(12):1574–82.

13. Tadokoro Y, Oshima T, Kanemoto K. Interictal Psychoses in Comparison with Schizophrenia—A Prospective Study. *Epilepsia*. 1 déc 2007;48(12):2345–51.
14. De BT. « Le grand mal intellectuel » by Jules Falret (1861), the first complete description of postictal psychosis. *Epilepsy Behav EB*. janv 2016;54:128–30.
15. McKenna PJ, Kane JM, Parrish K. Psychotic syndromes in epilepsy. *Am J Psychiatry*. août 1985;142(8):895–904.
16. Adachi N, Kanemoto K, de Toffol B, Akanuma N, Oshima T, Mohan A, et al. Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia*. mars 2013;54 Suppl 1:19–33.
17. Lambrey S, Adam C, Baulac M, Dupont S. Le syndrome de psychose post-ictale : une entité clinique à connaître. *Rev Neurol (Paris)*. 1 févr 2009;165(2):155–63.
18. Savard G, Andermann F, Olivier A, Rémillard GM. Postictal Psychosis After Partial Complex Seizures: A Multiple Case Study. *Epilepsia*. 1 avr 1991;32(2):225–31.
19. Toone BK, Garralda ME, Ron MA. The psychoses of epilepsy and the functional psychoses: a clinical and phenomenological comparison. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. sept 1982;141:256–61.
20. Kanner AM. Psychosis of Epilepsy: A Neurologist's Perspective. *Epilepsy Behav EB*. août 2000;1(4):219–27.
21. de Toffol B, Kanemoto K. [Postictal psychoses: Clinical and neurobiological findings]. *L'Encephale*. oct 2016;42(5):443–7.
22. Falip M, Carreño M, Donaire A, Maestro I, Pintor L, Bargalló N, et al. Postictal psychosis: A retrospective study in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 1 mars 2009;18(2):145–9.
23. Miyamoto T, Kohsaka M, Koyama T. Psychotic episodes during zonisamide treatment. *Seizure*. janv 2000;9(1):65–70.
24. Irwin LG, Fortune DG. Risk factors for psychosis secondary to temporal lobe epilepsy: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(1):5–23.
25. Sachdev PS. Alternating and Postictal Psychoses: Review and a Unifying Hypothesis. *Schizophr Bull*. juill 2007;33(4):1029–37.
26. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019/2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Longobardi Agustina

TITRE DE LA THESE : Physiopathologie des psychoses épileptiques

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

L'épilepsie est une maladie chronique qui affecte environ 50 millions de personnes dans le monde. Elle est une cause de morbi-mortalité importante. Malgré l'efficacité des médicaments antiépileptiques actuels, la pharmacorésistance survient chez 30% des patients. Les troubles psychotiques sont plus fréquents chez les patients souffrant d'épilepsie résistante. En effet, ces patients ont un risque 5,5 fois plus élevé de développer une PE et, concernant la schizophrénie, le risque est 8,5 fois plus élevé. De même, la fréquence de l'épilepsie est plus importante chez les patients souffrant de troubles psychotiques qu'en population générale. Dès lors, l'étude du lien de causalité entre psychose et épilepsie est venue nourrir mes interrogations.

Il existe une abondante littérature scientifique consacrée aux psychoses épileptiques et à leurs aspects cliniques complexes mais leur physiopathologie n'est cependant que partiellement connue. Cette énigme constitue le terrain d'investigation de cette thèse.

Dans une première partie, nous abordons les aspects historiques et cliniques des psychoses épileptiques afin de situer le contexte de ce travail. Si la structure cérébrale est au cœur des troubles mentaux, il est en effet essentiel de connaître les causes de son altération : génétiques, environnementales ou critiques. D'autre part, l'existence d'une décharge neuronale aberrante développe une symptomatologie psychique propre, selon la région cérébrale impactée. Ainsi, il existe une influence de l'épisode critique dans la manifestation psychotique. Au cours de l'histoire et jusqu'à récemment, des hypothèses physiopathologiques des psychoses épileptiques ont été proposées. Chacune d'elles apporte une vision spécifique quant à la genèse et aux liens entre ces deux troubles ; alternances, relation de cause à effet, ou ayant une cause commune sous-jacente. C'est ce que nous développons dans une deuxième partie. Nous tentons de donner matière à réflexion en croisant toutes les hypothèses existantes à ce jour et en y intégrant les dernières découvertes physiologiques pouvant avoir une influence sur les psychoses épileptiques.

MOTS CLES : physiopathologie, psychose, schizophrénie, épilepsie, psychose épileptique.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Pathophysiology of psychosis in epilepsy

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Epilepsy is a chronic disease that affects around 50 million people worldwide, and is a cause of a significant morbidity and mortality. Despite the effectiveness of current antiepileptic drugs, drug resistance occurs in 30% of the patients. Psychotic disorders are more common in patients with resistant epilepsy. Thus, these patients have a 5.5 times higher risk of developing epileptic psychosis and a 8.5 times increased risk of having for schizophrenia.

Despite the abundance of scientific publications devoted to epileptic psychoses and their complex clinical aspects, their physiopathology remains partially known. This enigma constitutes the field of investigation of this thesis.

First, we will approach the historical and clinical aspects of epileptic psychosis. We can thus differentiate: ictal and peri-ictal psychoses, inter-ictal psychoses and post-ictal psychoses.

In a second step, we will develop the physiopathology bases by linking epilepsy and psychosis. On the one hand, while the cerebral structure is at the core of mental disorders, it is indeed essential to decipher the causes of its alteration: genetic, environmental or critical. On the other hand, the existence of an aberrant neuronal discharge develops its own psychic symptomatology, depending on the affected brain region. Thus, there is an influence of the critical episode on the psychotic manifestation. Throughout history, and until recently, physiopathology hypotheses of epileptic psychoses have been proposed. Each brings a specific vision regarding the genesis and the links between these two disorders: i) alternations, ii) cause and effect, or iii) having an underlying common cause.

In order, this work crosses the present hypotheses while gathering the latest physiological discoveries that may influence epileptic psychoses.

KEY WORDS : pathophysiology, psychosis, schizophrenia, epilepsy, psychosis in epilepsy