



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



Année : 2021

N° de mémoire : 111

Unité de pédagogie et de recherche en psychiatrie,  
psychologie médicale et d'histoire de la médecine

# Schizophrénie et épilepsie : liens cliniques et psychopathologiques

Travail élaboré par : Dr. Siham BENZAHRA

Encadrant : Pr. Abderrazzak OUANASS

Co-encadrant : Pr. Assistant Hind NAFIAA

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité en psychiatrie

Sous la Direction de :

Pr. Abderrazzak OUANASS

Session : Octobre 2021

# REMERCIEMENTS

*A mon Maître,  
Mr le Directeur de l'UPR,  
Le Pr Abderrazzak OUANASS,*

*Je vous remercie infiniment pour l'encadrement et la formation de qualité que vous nous avez délivrés.*

*Votre disponibilité, votre sens de partage et de curiosité, nous ont marqué et nous ont incités à donner de notre mieux.*

*Je vous remercie énormément d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail et de m'avoir soutenu le long de ma formation.*

*Vous êtes Cher Maître un exemple d'excellence à suivre, aussi bien pour vos grandes compétences professionnelles que vos qualités humaines.*

*Veillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de mes respects et de mon admiration.*



*A mon Maître,  
Mr le Directeur de l'Hôpital  
Psychiatrique Ar-Razi, Le Pr Jallal  
TOUFIQ,*

*Je ne saurais assez-vous remercier pour, les efforts  
accomplis pour nous apporter une formation de  
qualité, pour vos efforts inlassables ayant permis  
l'amélioration des conditions de prise en charge des  
patients ainsi que la qualité des soins dispensés dans  
notre hôpital.*

*Veillez trouver ici, Cher Maitre, le témoignage de mes  
respects les plus sincères.*



*A mon Maître,  
Mr le Pr Hassan KISRA,*

*Je vous remercie sincèrement pour la qualité de  
l'encadrement et de la formation que vous nous avez  
délivrés.*

*Vous avez toujours été pour nous un exemple de  
rigueur et de professionnalisme basé sur un grand sens  
de l'éthique. Votre dévouement pour la  
pédopsychiatrie et le travail que vous avez mené  
durant des années, est un exemple qui nous incitera à  
nous accrocher à nos ambitions professionnelles.*

*Qu'il me soit permis, Cher Maître, de vous exprimer  
mon respect et mes sincères remerciements.*



*A mon Maître,  
Mme le Pr Fatima EL OMARI,*

*Je vous remercie pour votre bienveillance, vos efforts et votre soutien qui m'ont été d'un grand apport. Vous avez toujours été l'exemple même du sérieux, par votre dévouement à l'enseignement et à la recherche.*

*Vos qualités pédagogiques et votre volonté de transmettre sont pour moi un modèle.*

*Veillez accepter, Cher Maître, ma gratitude et mes respects les plus profonds.*



*A mon Maitre,  
Pr Mohamed KADIRI*

*Je vous remercie pour la qualité de votre encadrement,  
mais aussi pour votre amabilité et votre modestie que  
nous avons pu découvrir lors des séminaires  
d'enseignement et de formation avec vous.*

*Qu'il me soit permis de vous exprimer mon profond  
respect et mes sincères remerciements pour vos qualité  
humaines*



*A mon Maitre,  
Mme le Pr Maria SABIR,*

*Nous vous remercions pour la qualité de votre  
enseignement passionnant au cours de notre  
formation.*

*J'admire votre finesse. Votre amabilité et votre sérieux  
sont exemplaires, témoignant de vos grandes qualités  
humaines et professionnelles.*

*Votre manière de pousser continuellement à la remise  
en question m'a été d'une aide précieuse.*

*Je vous prie de croire à mes respects les plus sincères*



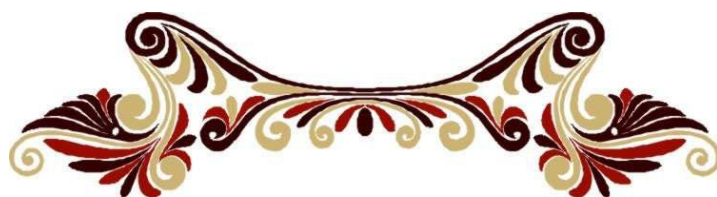
*Au Pr Assistant Hind NAFIAA,*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,  
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité,  
votre gentillesse, méritent toute admiration.*

*Je vous remercie d'avoir veillé à la réalisation de ce  
travail et de m'avoir guidé à chaque étape de sa  
réalisation.*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer notre  
profonde gratitude tout en vous témoignant notre  
respect.*



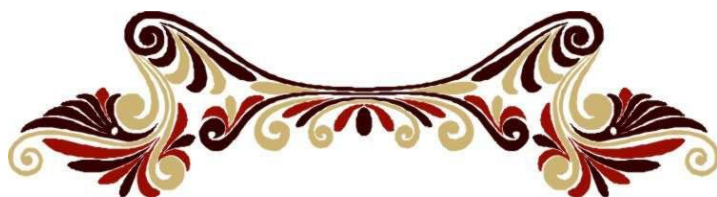
## *Au Pr Assistant Fouad LABOUDI*

*Vous étiez toujours proche de nous dès le premier jour  
de notre cursus,*

*Merci infiniment pour votre aide, votre écoute, votre  
disponibilité, votre gentillesse et votre générosité.*

*J'ai été touché par la confiance et l'attention que vous  
m'avez accordée durant ma formation.*

*Veillez accepter chère Professeur l'expression de mes  
sentiments les plus respectueux et les plus  
reconnaissants.*



## *Au Pr Assistant Siham BELBACHIR*

*Durant nos années d'étude, nous avons eu la chance de vous avoir comme enseignante.*

*Nous vous remercions pour votre disponibilité et la qualité de votre encadrement.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance, notre profond respect et nos sincères remerciements.*



*Au Dr Noureddine BELAHNICH,*

*J'ai pu bénéficier de votre expertise, que vous transmettez avec force aux générations suivantes.*

*Votre désir de faire évoluer cette spécialité nous est précieux.*

*Pour ce que vous m'avez apporté, Vos conseils étaient toujours pratiques, directs et ciblés.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect*



# DEDICACES



*Je dédie ce modeste travail :*

*A ma très chère mère, à la mémoire de mon père, ma  
sœur, mes frères, et mes amies.*

*Je vous remercie infiniment pour vos prières, votre  
soutien et vos encouragements tout au long de mon  
parcours,*

*A toute ma famille, et tous les gens que j'aime,*

*A tout le personnel de l'hôpital psychiatrique  
universitaire Ar-Razi de Salé, j'ai eu beaucoup de  
chance de vous côtoyer durant ma formation, en vous  
remerciant pour votre aide,*

*A tous mes chers patients,*

*A mes chers collègues de promotion et à mes anciens  
collègues qui ont toujours été présents pour nous.*



# ABREVIATIONS

BHE	: Barrière hémato-encéphalique
BZD	: Benzodiazépines
CBZ	: Carbamazépine
CIM-10	: La classification internationale des maladies (10 <sup>e</sup> révision)
DSM	: Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ECT	: Electroconvulsivothérapie
EEG	: Electroencéphalographie
FBM	: Felbamate
GABA	: Acide $\gamma$ -amino-butérique
GBP	: Gabapentine
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LEV	: Lévétiracétam
LTG	: Lamotrigine
NAP	: neuroleptique à action prolongée
NMDA	: N-Méthyl-D-Aspartate
OXC	: Oxcarbazépine
PB	: Barbituriques
PGB	: Pregabaline
PHT	: Phénytoïne
TGB	: Tiagabine
TMS	: stimulation magnétique transcrânienne répétitive
TPM	: Topiramate
VGB	: Vigabatrin
VPA	: Valproate
ZNS	: Zonisamide

# Liste des Tableau

Tableau 1 : Classification des psychoses de l'épilepsie .....	17
Tableau 2 : Effets psychotropes positifs et négatifs des antiépileptiques .....	27
Tableau 3 : Principaux antipsychotiques de première et de deuxième génération .....	38
Tableau 4 : Risque de crise d'épilepsie avec les antipsychotiques .....	39
Tableau 5 : Effet des antiépileptiques sur les concentrations plasmatiques des antipsychotiques .....	41
Tableau 6 : Comparaison des principales caractéristiques des deux groupes de patients ...	63

# Liste des Figures

Figure 1: Représentation de la classification des troubles psychiatriques dans l'épilepsie ....	17
Figure 2 : Algorithme de prise en charge d'une psychose interictale .....	47
Figure 3 : Répartition des malades selon l'âge .....	52
Figure 4 : Répartition des malades selon le sexe .....	53
Figure 5 : Répartition des malades selon le statut marital.....	53
Figure 6 : Répartition des malades selon le niveau scolaire .....	54
Figure 7 : Les principales conduites addictives des patients.....	56
Figure 8 : Répartition des malades selon le type de prescription.....	57
Figure 9 : Répartition des malades selon l'antipsychotique prescrit.....	58
Figure 10 : Répartition des malades selon le trouble présenté en premier.....	59
Figure 11 : Répartition des malades selon la thérapeutique prescrite .....	60
Figure 12 : Répartition des malades selon l'antiépileptique prescrit .....	61
Figure 13 : Répartition des malades selon le motif d'hospitalisation .....	62

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	ii
<b>DEDICACES</b> .....	xiii
<b>ABREVIATIONS</b> .....	xv
<b>Liste des Tableau</b> .....	xvi
<b>Liste des Figures</b> .....	xvii
<b>I-INTRODUCTION</b> .....	1
<b>II-PARTIE THEORIQUE</b> .....	4
1) Intérêt du sujet .....	5
2) Aperçu historique.....	5
3) Epidémiologie.....	8
4) Physiopathologie.....	9
4.1. Facteurs de risque neurobiologiques .....	9
a. Substratum pathologique .....	10
b. Hypertrophie ventriculaire.....	10
c. Vulnérabilité génétique commune.....	11
d. Changement de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique .....	11
e. Traumatisme crânien .....	11
f. Normalisation forcée .....	12
g. L'épilepsie par elle-même.....	12
4.2. Facteurs de risque psychosociaux.....	13
4.3. Facteurs de risque médicamenteux .....	14
5) Classification clinique.....	16
6) Clinique.....	18
6.1. Psychoses critiques et péri-critiques.....	18

6.2. Psychose post-critique .....	20
6.3. Psychoses intercritiques.....	21
a. Psychoses intercritiques brèves .....	22
b. Psychoses intercritiques chroniques .....	22
6.4. Psychose alternative.....	23
6.5. Psychoses affectives .....	24
6.6. Psychoses postopératoires .....	24
6.7. Psychose épisodique médicamenteuse .....	25
6.8. Concept de personnalité épileptique.....	28
7) Démarche diagnostic.....	31
7.1. Poser le diagnostic et identifier la catégorie du trouble.....	31
7.2. Evaluation clinique complète .....	31
7.3. Investigation complémentaires .....	33
7.4. Diagnostics différentiels .....	34
8) Prise en charge thérapeutique .....	35
8.1. Moyens .....	35
a. L'information et l'appui de base .....	35
b. Consultation et psychothérapie avancées .....	35
c. Traitement médicamenteux : les antipsychotiques .....	37
d. Interactions des antipsychotiques avec les antiépileptiques .....	39
e. L'électroconvulsivothérapie .....	42
8.2. Indication .....	43
a. Stratégies pour les Psychoses ictales et péri-ictales .....	43
b. Stratégies pour les Psychoses post-ictales .....	43
c. Stratégies pour les psychoses inter-ictales.....	44
d. Stratégies pour les troubles iatrogènes .....	45

e. Traitement chirurgical de l'épilepsie et troubles psychotiques .....	46
<b>III- PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>48</b>
1) Objectifs de l'étude .....	49
2) Méthodologie et protocole de l'étude .....	49
2.1. Type et durée de l'étude .....	49
2.2. Échantillon de l'étude .....	50
2.3. Critères d'inclusion.....	50
2.4. Critères d'exclusion .....	50
2.5. Outils d'évaluation.....	50
2.6. Analyse statistique .....	51
3) Résultats .....	52
3.1. Données sociodémographiques .....	52
a. Age.....	52
b. Sexe.....	52
c. Statut marital.....	53
d. Niveau d'instruction .....	54
e. Activité professionnelle .....	54
f. Lieu de résidence .....	54
g. Niveau socio-économique .....	54
3.2. Antécédents personnels et familiaux .....	55
a. Personnels .....	55
b. Familiaux .....	56
3.3. Schizophrénie .....	56
3.4. Maladie épileptique .....	59
3.5. Hospitalisation au service de psychiatrie.....	61

4) Discussion.....	64
5) Limites de l'étude .....	67
<b>IV- CONCLUSION .....</b>	<b>68</b>
<b>V- RESUME.....</b>	<b>70</b>
<b>VI- BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>74</b>

# I-INTRODUCTION

L'épilepsie est l'une des affections neurologiques les plus fréquentes et concerne environ 70 millions de personnes dans le monde [1]. La Ligue internationale contre l'épilepsie définit l'épilepsie par la survenue de deux ou plusieurs crises non provoquées à plus de 24 heures d'intervalle ou une seule crise non provoquée avec un risque de récurrence de plus de 60 %. Sa prévalence est estimée à environ 1% dans les pays développés. Ses étiologies sont diverses et elle est classée selon le type de crise en épilepsie généralisée ou focale [2].

L'impact de l'épilepsie sur la vie des patients, fait de ce trouble un vrai problème de santé publique. En effet, les conséquences psychopathologiques, cognitives et sociales de l'épilepsie sont souvent importantes et manifestes, et leur prise en charge est généralement difficile. [3]

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique chronique multidimensionnelle. Elle est présente dans toutes les cultures, on estime sa prévalence à 1% de la population mondiale. Plusieurs pathologies comorbides peuvent être associées à la schizophrénie et notamment les troubles neurologiques en particulier l'épilepsie. Selon plusieurs études épidémiologiques, les sujets ayant un trouble neurologique présentent une comorbidité plus élevée avec les troubles psychiatriques [4]. Ces patients peuvent présenter des troubles cognitifs et de comportement pouvant être dus à des troubles psychiatriques [5]. La survenue de ce trouble psychiatrique peut précéder, être concomitante ou suivre l'apparition de l'épilepsie.

Forsgren, dans son étude de la prévalence de l'épilepsie dans la région du nord de la Suède auprès de 713 patients adultes suivis pour épilepsie, a objectivé une prévalence de trouble psychiatrique à 5.9% et de schizophrénie à 0.8% [6].

Gudmundson et ses collaborateurs [7], ont étudié cette même prévalence chez des patients ayant un diagnostic d'épilepsie, et ont objectivé les résultats suivants : 59% des patients ont présenté un trouble psychiatrique au moins une fois

au cours de leurs vie ; dont 7% de ces derniers ont vécu au moins un épisode psychotique.

La comorbidité entre l'épilepsie et les troubles psychiatriques, particulièrement les psychoses, est connue depuis longtemps. Ils ont été décrits sous plusieurs noms ou nominations, notamment : les psychoses per-critiques et post-critiques, psychose alternatives et psychose schizophréniforme. [8].

Un patient épileptique présente un risque 2 à 12 fois plus élevé, par rapport à la population générale, pour développer un trouble psychotique. Ce même risque peut tendre à la hausse devant une épilepsie du lobe temporal ou devant une épilepsie résistante au traitement [9]. En effet, une psychose se développe chez 2% à 7% des personnes épileptiques. D'autres études ont rapporté une prévalence plus élevée de l'épilepsie chez les patients atteints de schizophrénie par rapport à la population générale [10].

La comorbidité épilepsie-schizophrénie soulève les problèmes de diagnostic, pronostic et de choix thérapeutique.

A travers notre étude, nous souhaitons apporter plus d'éclairage en ce qui concerne :

- La description des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients atteints d'épilepsie et de schizophrénie.
- Les principes de la prise en charge de cette comorbidité.
- La comparaison de nos résultats avec celles rapportées dans la littérature.

# **II-PARTIE THEORIQUE**

# 1) Intérêt du sujet

L'intérêt de l'étude de la comorbidité épilepsie et schizophrénie réside dans les points suivants :

- ❖ L'impact des conséquences psychosociales qui sont souvent importantes, voire invalidantes. Les études récentes dans le domaine de la qualité de vie ont insisté sur la nécessité de stabiliser la maladie épileptique et la schizophrénie afin d'éviter la stigmatisation et les difficultés psychosociales.
- ❖ Les troubles psychotiques sont souvent non diagnostiqués et non correctement traités
- ❖ La prévalence élevée des suicides et des tentatives de suicide chez les patients présentant cette comorbidité.
- ❖ Etiopathogénie multiple et complexe
- ❖ Difficulté de prise en charge thérapeutique.

# 2) Aperçu historique

L'histoire des psychoses épileptiques commence au milieu du XIXème siècle, avec les travaux des aliénistes français et elle se poursuit encore aujourd'hui. En effet, au XIXème siècle, l'épilepsie appartient à la nosologie des maladies mentales établie par les aliénistes, qui vont développer progressivement, à partir de Philippe Pinel (1801), une nosologie des maladies mentales qui se détache des conceptions philosophiques rationalistes.

Plusieurs étapes conceptuelles, ont marqué le XIXe siècle. Les premiers travaux (1820-1860) sont cliniques et neuropathologiques (1825) et concernent exclusivement des patients asilaires. Ils conduisent à la description des troubles

psychiques variés qui précèdent ou suivent les crises généralisées chez des patients qui deviennent pratiquement tous déments. L'influence considérable de la théorie de la dégénérescence (Morel, 1860 ; Magnan et Legrain, 1895) est à l'origine de la conception de personnalité épileptique, adoptée par tous les aliénistes européens à la fin du XIXe siècle [11].

Mais Falret et surtout Morel vont apporter des idées nouvelles, en dissociant la survenue des troubles psychiques des convulsions : « L'état mental des épileptiques doit être étudié indépendamment des attaques convulsives on doit remonter du délire à l'épilepsie ».

En 1860, Morel suggère que certains phénomènes mentaux stéréotypés de survenue brutale et de durée brève, non accompagnés de phénomènes convulsifs, appartiennent malgré tout à l'épilepsie. Il identifia une variété d'épilepsie que Morel appela l'épilepsie larvée et dégage ses symptômes caractéristiques: une irritabilité excessive, une alternance de périodes d'excitation et de dépression, des accès de folie furieuse, des hallucinations terrifiantes, l'oubli de ce qui s'est passé pendant les accès, un affaiblissement graduel de l'intelligence et enfin la reproduction du même délire, des mêmes actes dangereux ou extravagants à chaque nouvelle crise [12].

La discussion concernant les psychoses épileptiques a été marquée par les travaux de Krapf 1928, Glaus 1931 et Gruhle 1930 qui ont discuté des critères de réversibilité ou d'irréversibilité des symptômes au cours du temps ainsi que de l'altération ou du respect de la conscience pour distinguer les différents tableaux cliniques.

Pour Gruhle 1930, les épileptiques peuvent manifester la totalité des troubles appartenant au champ psychotique. Alors que pour Krapf 1928, les symptômes schizophréniques constituent une particularité sémiologique de certaines épilepsies et correspondent à une véritable schizophrénie symptomatique. Finalement, Knapp 1940 considère que les troubles

schizophréniques chez l'épileptique correspondent à un mode de présentation symptomatique particulier des lésions cérébrales [11].

Dans les années 30, les différentes observations cliniques, neuropathologiques et évolutives de l'épilepsie et la schizophrénie, ont permis d'évoquer un nouveau concept d'antagonisme entre les deux troubles.

Et c'est en 1935, que Meduna recommanda l'utilisation de l'électroconvulsivothérapie pour le traitement de la schizophrénie. A partir de ce principe, et en 1953, Landolt définit «la normalisation forcée» comme étant une cessation des crises épileptiques avec normalisation de l'électroencéphalographie associée à une émergence des symptômes psychotiques, phénomène que Tellenbach désigna par le nom de « psychose alternative » en 1965 [13].

La psychose de l'épilepsie a été incluse pour la première fois dans la 5e édition de la série DSM. Il apparaît sous la section «Trouble psychotique dû à une autre condition médicale» avec les critères de diagnostic.

Le DSM-5 recommande une échelle de gravité quantitative des principaux symptômes psychotiques, comprenant : idées délirantes, hallucinations, anomalies du comportement psychomoteur et symptômes négatifs. Chacun de ces symptômes peut être évalué en fonction de sa sévérité actuelle (en prenant en compte l'intensité la plus sévère au cours des 7 derniers jours) sur une échelle de 5 points allant de 0 (absent) à 4 (présent et grave).

Selon la relation temporelle entre l'apparition de la symptomatologie psychiatrique et la survenue d'une crise, les troubles psychiatriques de l'épilepsie peuvent être classés en ictal ou critique (les symptômes psychiatriques sont une manifestation clinique de la crise), péri-ictal ou péri-critique (les symptômes précèdent et / ou suivent la survenue de la crise), et inter-ictal ou inter-critique (les symptômes surviennent indépendamment de la survenue de la crise) [14].

### 3) Epidémiologie

La schizophrénie touche environ 1% de la population générale alors que la prévalence de la psychose épileptique a été estimée entre 7 et 10% [15]. Plusieurs études ont montré que les patients épileptiques seraient 6 à 12 fois plus susceptibles à développer une psychose par rapport à la population générale [16].

Une étude menée dans la population Suédoise, a montré que le risque de crises épileptiques serait plus élevé de 2,3 chez les patients psychotiques par rapport aux sujets témoins. De même, une étude menée au Taïwan, a montré que les patients atteints de schizophrénie avaient un risque 6 fois plus élevé de développer une épilepsie par rapport aux témoins [17].

Chang et al. [18], avaient comparé l'incidence de la schizophrénie chez 11527 patients épileptiques par rapport à un groupe de 46030 témoins sains (les deux groupes étaient de même âge et sexe). L'incidence serait 8 fois plus élevée chez les patients épileptiques. Résultat démontré également dans l'étude de Qin et al. [19] portant sur 2,27 millions danois ou le risque de développement de psychose serait estimée à 2,5 par rapport à la population générale, le risque serait plus important en cas d'antécédent familiaux de psychose ou d'épilepsie.

Dans la population finlandaise, la présence d'un antécédent familial d'épilepsie multiplierait le risque par 2 de survenue d'une schizophrénie chez 9653 familles [20].

Les données issues d'études épidémiologiques menées auprès de catégorie de patients, ont montré l'existence d'une relation temporelle et bidirectionnelle entre l'épilepsie et les manifestations psychotiques. Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés dans le développement de ces troubles [10] :

- ❖ Antécédents familiaux de psychose ou de trouble de l'humeur.
- ❖ Âge précoce d'apparition de l'épilepsie.

- ❖ Foyer épileptogène temporal gauche (prévalence de psychose comprise entre 10% et 15% dans l'épilepsie temporale gauche).
- ❖ Sclérose hippocampique.
- ❖ Antécédents d'état de mal épileptique.
- ❖ Antécédents de convulsions fébriles.
- ❖ Lésions cérébrales (sclérose en plaque, trouble de développement neurologique).
- ❖ Épilepsie mal contrôlée.

## 4) Physiopathologie

Une relation bidirectionnelle entre psychose et épilepsie a été démontré dans différentes études incriminant une vulnérabilité commune [21].

Les facteurs suivants ont été impliqués dans la genèse de ces troubles :

- Facteurs neurobiologiques
- Facteurs psychosociaux
- Facteurs médicamenteux

### 4.1. Facteurs de risque neurobiologiques

Les facteurs organiques peuvent être liés au substratum pathologique ou à l'épilepsie par elle-même.

## **a. Substratum pathologique**

Le substratum pathologique sous-tendant les épilepsies symptomatiques est très variable, et les conséquences des lésions dépendent à la fois de leur nature, de leur siège, de leur extension et du stade de développement auquel elles sont apparues : malformations congénitales, maladies génétiques, agressions pendant la vie intra utérine...

Taylor note une incidence élevée de schizophrénie chez les femmes porteuses d'un hamartome, ce qui pourrait être dû à l'existence d'anomalies du caryotype responsables à la fois de la lésion dysplasique et des troubles du comportement [22].

Les hallucinations olfactives représentent le maître symptôme dans les épilepsies temporales [23]. Pritchard et al, étudient un groupe de 56 patients, dont l'épilepsie temporale a commencé dans l'enfance. Parmi eux, 20 sujets présentaient une psychopathologie significative : psychoses, troubles du caractère, tentatives de suicide, conflits avec les autorités scolaires, ayant émergé pendant l'adolescence [22].

On doit aussi considérer le stade de développement au cours duquel se produisent les lésions. Habituellement, les lésions qui se produisent très tôt sont moins susceptibles d'entraîner des déficits neurologiques, ou neuropsychologiques, que les plus tardives, en raison de la plus grande plasticité cérébrale [22].

## **b. Hypertrophie ventriculaire**

Plusieurs anomalies macroscopiques et histologiques, notamment une hypertrophie latérale et du troisième ventricule, et des réductions faibles mais significatives du volume, du poids et de la longueur du cerveau ont été associées à la schizophrénie. Bruton et al. ont rapporté que ces anomalies seraient aussi présentes chez les patients épileptiques [21].

### **c. Vulnérabilité génétique commune**

Les données de la littérature soutiennent le rôle des facteurs génétiques dans le développement de la schizophrénie. Parmi ces facteurs, les gènes de la famille LGI (leucine-rich glioma-inactivated) impliqués dans le développement neurologique et la régulation de la transmission du glutamate, ces gènes ont été identifiés comme associée à la schizophrénie avec prédominance d'hallucinations auditives. L'épilepsie autosomique dominante avec aura auditive, caractérisée par des crises focales associées à d'importants symptômes ictaux auditifs, et/ou une aphasie réceptive, est causée par des mutations dans le gène LGI1. Ce qui plaide en faveur d'une vulnérabilité génétique commune entre schizophrénie et épilepsie [21].

Une étude de cohorte incluant 163 patients avec une épilepsie temporale, afin d'étudier l'influence des polymorphismes rs4570625 et rs17110747 dans le gène TPH2, a démontré que les variations des allèles du gène de la TPH2 peuvent être des facteurs de risque des troubles psychiatriques dans les épilepsies temporales [24].

### **d. Changement de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique**

Des changements de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et anomalies du système immunitaire ont été impliqués dans la genèse des deux troubles, parmi ces anomalies on cite les auto-anticorps anti-NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) [10].

### **e. Traumatisme crânien**

La survenue de traumatisme crânien serait à la fois un facteur prédisposant au développement d'une psychose et d'épilepsie.

En effet, Fujii et al., dans une étude portant sur 64 cas victimes de traumatisme crânien, ont rapporté que 38% des patients ont développé une psychose dans la première année qui suit le traumatisme versus 36% après un délai de 5 ans et 23,6% ont développé une épilepsie dans les suites du traumatisme [25].

### **f. Normalisation forcée**

La normalisation forcée appeler également « Psychoses alternée », est phénomène décrit par Heinrich Landolt dans les années 1950, qui avait décrit un groupe de patients épileptiques qui avait des épisodes psychotiques productifs au moment de la normalisation de leur EEG. Par la suite, Tellenbach a introduit le terme « psychoses alternées » pour désigner le phénomène clinique de la relation réciproque entre états mentaux anormaux et les crises d'épilepsie, qui ne reposait pas, comme le terme de Landolt, sur les résultats de l'EEG [26].

### **g. L'épilepsie par elle-même**

L'épilepsie par elle-même peut avoir des conséquences sur le comportement par plusieurs mécanismes biologiques.

Le phénomène du kindling démontré chez le chat, pouvant être à l'origine d'une épileptogenèse secondaire, reste hypothétique chez l'homme. La sclérose hippocampique due à ce mécanisme s'accompagne de troubles du comportement qui s'amendent progressivement dans les deux ou trois ans suivant le traitement chirurgical [27].

Certaines études se sont adressées aussi à des épilepsies dites «cryptogéniques» dans lesquelles on pouvait retrouver les mêmes modifications du comportement. On pourrait donc faire l'hypothèse que, dans ces cas, en l'absence de lésion identifiable, c'est le dysfonctionnement permanent d'une région cérébrale qui serait à l'origine des comportements intercritiques. De la même manière, une activité épileptogène permanente dans des aires corticales ou

sous-corticales impliquées dans les émotions et leur contrôle pourrait empêcher ou du moins troubler leur fonctionnement normal. Les études faites pour évaluer l'impact des décharges intercritiques sur le fonctionnement cognitif dans les épilepsies partielles idiopathiques de l'enfant (Kaste-leijn-Nolst Trenite et al, Siebelink et al) apportent des arguments à cette hypothèse [22].

## **4.2. Facteurs de risque psychosociaux**

A côté des processus neurobiologiques, il est bien évident que des processus psychologiques sont également à l'œuvre pour expliquer les troubles du comportement observés chez beaucoup d'épileptiques.

Le statut même de la maladie, qui reste stigmatisant, est difficile aussi bien pour les patients que leur entourage. Chez l'enfant, il crée des conditions d'isolement, de surprotection, de culpabilité qui favorisent un développement dysharmonique de la personnalité et des troubles du caractère. L'imprévisibilité de la survenue des crises entraîne des limitations sévères dans la vie quotidienne.

Stevens indique que le risque de survenue troubles psychiatriques ou du comportement est bien lié au siège et à l'extension des lésions mais aussi à l'histoire psychologique et sociale de chaque individu [22].

Ring et al (2007), ont constaté que chez 175 patients présentant une épilepsie et un retard intellectuel avec un QI inférieur à 70, les taux de psychose et dépression étaient plus importants chez les patients qui n'avaient pas de crises récentes, par rapport aux patients avec des crises continues. Une interaction entre le degré du retard intellectuel et la nature des symptômes psychiatriques récents a été notée.

Les patients ayant un retard intellectuel modéré sans crises récentes ont des taux plus importants de psychose, tandis que ceux qui ont un retard grave et aucune crise récente ont des taux plus élevés de dépression. Cette étude conclue

que la nature des manifestations psychopathologiques est liée au degré de perturbation fonctionnelle globale du cerveau reflété par la sévérité du retard intellectuel [28].

### 4.3. Facteurs de risque médicamenteux

Certains antiépileptiques ont des effets psychotropes négatifs qui conduisent à des troubles psychiatriques [29]. Plus de 15 % des patients souffrant d'épilepsie auraient des symptômes psychiatriques d'origine médicamenteuse [30].

Cockerell et al, 1986 ont rapporté, dans leur étude prospective destinée à mesurer l'incidence des troubles psychiatriques aigus en Angleterre, la survenue de 64 cas de troubles psychiatriques observés au sein d'une cohorte de 473 épileptiques inclus en une année dont 19 troubles psychiatriques inter-critiques considérés comme étant d'origine médicamenteuse. Dix observations correspondaient à des troubles psychotiques et cinq à des troubles de l'humeur ou à une anxiété. La durée moyenne des troubles est de 14 jours [22].

Les symptômes dépressifs et l'irritabilité/agressivité sont les symptômes psychiatriques les plus fréquemment retrouvés, à des degrés variables. La psychose iatrogène, quelle que soit son intensité (d'un sentiment de paranoïa seul, d'hallucinations isolées ou d'un véritable syndrome délirant), est aussi retrouvée.

Le délai d'apparition des troubles psychiatriques peut être variable, de quelques heures à plusieurs semaines, ainsi que leur durée de quelques jours à deux ou trois mois. L'imputabilité du traitement aux troubles psychiatriques n'est pas toujours évidente.

Il existe quatre facteurs de risque pour ces troubles [31] :

- ❖ Les facteurs liés à la molécule en elle-même

- ❖ Les facteurs liés aux antécédents neurologiques, en particulier la survenue de convulsions fébriles précoces
- ❖ Les facteurs liés aux antécédents psychiatriques personnels, mais aussi familiaux
- ❖ Les facteurs liés à l'équilibre de la pathologie épileptique.

## 5) Classification clinique

L'utilisation des critères diagnostiques issus des classifications internationales des maladies psychiatriques (CIM-10 et DSM- 5) est problématique dans l'épilepsie. En effet, de nombreuses personnes épileptiques présentent des symptômes psychiatriques sévères, invalidants, mais souvent atypiques, spécifiques, qui échappent de ce fait aux critères standardisés du diagnostic psychiatrique [31].

Ces troubles spécifiques de l'épilepsie sont ainsi fortement sous-diagnostiqués ; d'autant plus qu'il existe une méconnaissance de cette sémiologie particulière.

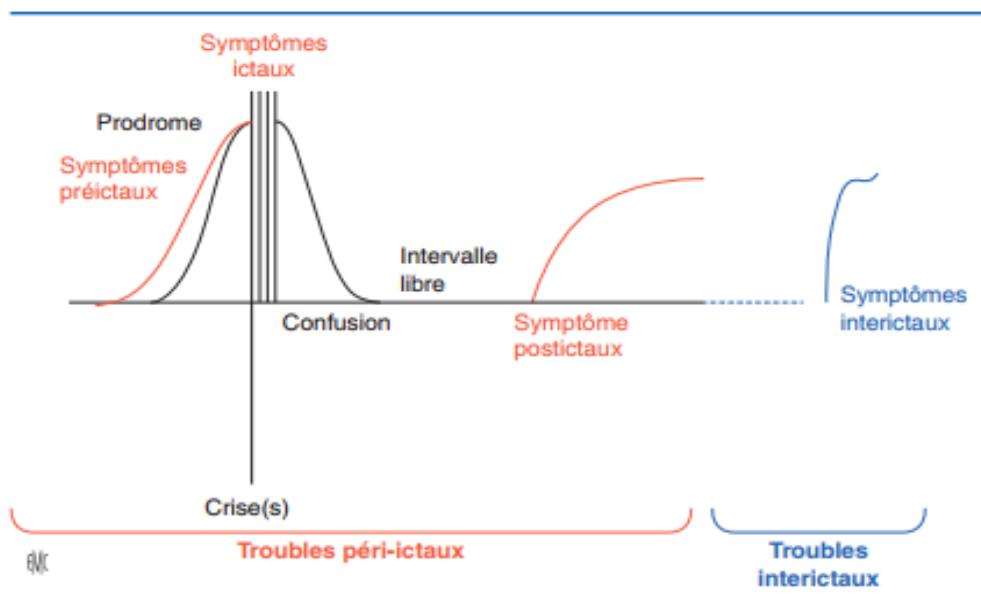
L'association des deux troubles peut se voir dans deux cas de figures :

- ❖ Soit que l'épilepsie apparait au décours de l'évolution d'une schizophrénie en particulier la schizophrénie précoce.
- ❖ Soit que la schizophrénie sur une épilepsie préexistante [13].

La plupart des épisodes psychotiques observés chez les patients épileptiques sont brefs et se rencontrent essentiellement dans trois situations différentes: état de mal non convulsif, confusion postcritique ou psychose postcritique. Une psychose peut également survenir au changement de traitement antiépileptique et à la disparition des crises (psychose alternative). Les psychoses schizophréniformes de l'épilepsie (schizophrenia-like psychosis des auteurs anglo-saxons) se développeraient ainsi au bout de plusieurs années d'évolution d'une épilepsie temporale mal contrôlée [32].

Plusieurs modalités de classement ont été proposées, mais la majorité des auteurs s'accorde actuellement à privilégier comme base de la classification le lien temporel des troubles psychotiques vis-à-vis des crises épileptiques (les psychoses ictales, les psychoses post-ictales, les psychoses inter-ictales

épisode(s) ou chronique(s) en plus des troubles iatrogènes liés aux traitements antiépileptiques et à la chirurgie curatrice de l'épilepsie [32].



**Figure 1: Représentation de la classification des troubles psychiatriques dans l'épilepsie [31]**

**Tableau 1 : Classification des psychoses de l'épilepsie [33] :**

Selon le niveau de conscience		
Conscience altérée	Conscience intermédiaire	Conscience normale
Etats de mal-absences Etats de mal partiels complexes Confusion postcritique	psychose alternative psychose postcritique	psychoses schizophréniformes psychoses affectives
Selon la chronologie d'apparition par rapport aux crises d'épilepsie		
Psychoses percritiques	Psychoses péricritiques	Psychoses intercritiques
Etats de mal-absences Etats de mal partiels complexes	confusion postcritique psychose postcritique	psychoses schizophréniformes psychoses affective psychose alternative
Selon la durée de l'épisode psychotique		
Psychoses épisodiques		Psychoses chroniques
Etats de mal-absences Etats de mal partiels complexes Psychose alternative psychoses affectives Confusion postcritique		psychoses schizophréniformes Psychose postcritique

## 6) Clinique

La psychose est caractérisée par une altération de l'expérience de la réalité, des hallucinations, une désorganisation possible des pensées, du discours et du comportement, une expressivité émotionnelle limitée, un retrait social et souvent une méconnaissance de l'état morbide. Les psychoses épileptiques surgissent après environ 11 à 15 ans d'évolution de la maladie épileptique.

Les psychoses de l'épilepsie sont actuellement classées en : psychose critique, psychose postcritique et psychose intercritique. La connaissance de cette classification est importante car elle influence la prise en charge à court et à long terme [34].

### 6.1. Psychoses critiques et péri-critiques

Les psychoses critiques et péri-critiques sont liées à l'existence d'une condition épileptique fixe et durable (état de mal épileptique ou état postcritique prolongé) ou à l'association de phénomène critique et post critique. La survenue inopinée d'une crise d'épilepsie partielle se traduisant par une vocalisation, des automatismes gestuels simples ou complexes. Une pensée forcée, un état de rêve, des hallucinations ou des illusions simples ou complexes sont facilement reconnus comme étant de nature épileptique en raison de leur brève durée, de leur caractère stéréotypé et surtout d'un vécu différent par les patients.

Les psychoses critiques ne se résument pas à l'existence d'hallucinations isolées, il est nécessaire qu'elles comportent une obnubilation fluctuante de l'état de conscience, une absence de reconnaissance morbide et une amnésie post critique [33].

Les psychoses critiques et péri-critiques sont observées dans 3 types d'état de mal : les états de mal-absences, les états de mal partiels complexes temporaux et les frontaux.

- ❖ Les états de mal absences peuvent compliquer une épilepsie généralisée idiopathique ou symptomatique ou survenir sous l'emprise de différents facteurs : toxiques, métaboliques ou sevrage alcoolique. Chez les personnes âgées, des états de mal de « novo » ont été décrits à l'occasion de sevrage en benzodiazépine [35]. Le tableau clinique de ce type d'état de mal est dominé par une confusion mentale avec dans 50% des cas, des myoclonies péri-oculaires.
- ❖ Les états de mal frontaux se caractérisent également par une confusion à laquelle peut s'ajouter des signes plus spécifiquement frontaux comme des persévérations, une désinhibition ou des troubles de la programmation des actes moteurs. Ce type d'état de mal est symptomatique d'une lésion cérébrale focale dans la moitié des cas [35].
- ❖ Les états de mal temporaux surviennent habituellement chez des sujets présentant une épilepsie du lobe temporal mais ils peuvent aussi révéler une encéphalite herpétique. Le trouble « psychotique » est en fait dominé par la confusion mentale, même si des éléments délirants peuvent être présents.
- ❖ Généralement, ces troubles sont brefs et synchrones des crises épileptiques. Néanmoins, on ne peut pas véritablement qualifier ces épisodes de psychotiques ; la confusion mentale dominant le tableau clinique.

## 6.2. Psychose post-critique

Cette entité constitue 25 à 30% des psychoses épileptiques. Son incidence serait estimée entre 2 et 7,8% des patients atteints d'épilepsie [36].

Les psychoses post-critiques correspondent à l'apparition soudaine d'un état délirant aigu de durée brève (15 h à 2 mois au maximum) après une salve de crises épileptiques et après un intervalle libre de pleine lucidité sans confusion. L'intervalle libre entre la crise et l'épisode psychotique doit être supérieur à 24 heures et inférieur à 7 jours avec une moyenne de 48 heures. Certains auteurs rapportent des intervalles libres de quelques heures [37].

L'évolution se fait vers la régression spontanée des symptômes avec ou sans traitement. Concernant la durée de la psychose, la plupart des auteurs rapportent une durée de 3 à 14 jours [38]. Des cas extrêmes de 3 mois ont été rapportés [39].

La psychose post-critique survient toujours dans un contexte d'état de conscience conservé sinon très discrètement altéré. Le syndrome psychotique est caractérisé par une sémiologie protéiforme à début brutal, qui associe en proportions variables des symptômes thymiques, des hallucinations et des idées délirantes avec une conscience globalement préservée. Les mécanismes du délire sont d'ordre hallucinatoire, interprétatif, intuitif. Les symptômes thymiques sont congruents ou non aux contenus délirants et peuvent s'étendre de l'excitation maniaque à l'accès mélancolique. Les hallucinations visuelles, si elles sont organisées en scènes terrifiantes, peuvent être évocatrices. Les thématiques délirantes de type religieux ou les idées de grandeur sont classiques. Le risque de comportements dangereux auto- (suicide) ou hétéro-agressifs est élevé et la plupart des complications médico-légales rencontrées dans l'épilepsie sont imputables à une psychose postictale. En revanche, il existe peu de troubles du cours de la pensée, de discordances ou de symptômes négatifs. Les épisodes sont

de sémiologie variable d'un sujet à l'autre mais se répètent plutôt à l'identique chez un même sujet [31].

Les psychoses post-critiques ont la plus longue durée de latence entre le début de l'épilepsie et celui de la psychose ( $20 \pm 12$  ans) [40].

L'épilepsie est d'origine lésionnelle une fois sur 2 (la lésion est visualisée sur l'IRM). 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 [41]. La présence d'antécédents psychiatriques a été observée chez ces patients par rapport aux sujets épileptiques non psychotiques.

La nosologie de ces tableaux est difficile à préciser parce qu'il s'agit d'états aigus associant des troubles de l'humeur, des hallucinations et une idéation persécutive. Une hypertrophie bilatérale des amygdales (études volumétriques en IRM) a été observée chez des sujets atteints de psychoses postcritiques par rapport aux épileptiques non psychotiques appariés et une hyper-perfusion bifrontale et bitemporale en SPECT lors de l'état psychotique par rapport à l'état non psychotique plaident en faveur d'un mécanisme neurobiologique spécifique [42].

### **6.3. Psychoses intercritiques**

Les psychoses intercritiques représentent 5% des psychoses épileptiques, ce sont des syndromes psychotiques évoluant en pleine conscience chez des sujets connus pour être épileptiques sans rapport chronologique avec les crises [11].

Les facteurs de risque principaux sont les antécédents personnels et familiaux de troubles mentaux et les troubles de l'apprentissage et/ou intellectuels. Les épilepsies les plus à risque sont les épilepsies focales pharmaco-

résistantes d'évolution prolongée (> 15 ans) mais on retrouve 20% de patients qui souffrent d'une épilepsie généralisée [31].

### **a. Psychoses intercritiques brèves**

Les psychoses interictales brèves ont par définition une durée inférieure à trois mois. Les tableaux cliniques sont variables d'un sujet à l'autre mais un tableau de psychose paranoïaque évoluant en pleine conscience avec des hallucinations et des symptômes thymiques est évocateur.

Elles peuvent se développer dans un contexte de réduction importante de la fréquence des crises, voire de disparition complète de celles-ci chez des patients atteints d'épilepsie temporale ou de syndromes généralisés évoluant depuis au moins 15 ans.

Certains font alors le rapprochement avec le concept clinique de psychose alternante (alternance entre un état mental altéré sans crises et un état mental normal avec des crises) ou le concept d'électroencéphalogramme (EEG) de normalisation forcée (l'état psychotique s'accompagne d'une disparition des anomalies observées sur l'EEG intercritique habituel) [11].

### **b. Psychoses intercritiques chroniques**

Les psychoses intercritiques chroniques, totalement indépendants de tout épisode critique, sont caractérisées par une symptomatologie clinique semblable à une schizophrénie, d'où son appellation de « psychose schizophréniforme de l'épilepsie » par les anglo-saxons [43].

La présentation peut être résumée simplement par un tableau de schizophrénie, principalement de type paranoïde, comportant quelques nuances sémiologiques : apparition tardive des symptômes par rapport aux patients atteints de schizophrénie seule, absence de symptômes négatifs, un meilleur état prémorbide et une moindre détérioration de la personnalité [44].

## 6.4. Psychose alternative

La normalisation forcée est un concept évoqué en 1953 par Landolt après avoir observé le développement de symptômes psychotiques après la disparition des crises d'épilepsie chez des patients atteints d'épilepsie qui évolue depuis longtemps. En effet, il a été constaté que certains patients épileptiques dont l'EEG se normalisait, allaient paradoxalement très mal. Il propose, alors le terme de «normalisation forcée de l'EEG»: phénomène caractérisé par la survenue d'un épisode psychotique, normalisation de l'EEG avec disparition des décharges épileptiques et apparition d'un tracé « rigide », peu réactif, avec de nombreux rythmes rapides. Pour décrire ce phénomène, Tellenbach introduit le terme de psychose alternative et Wolf celui de « normalisation paradoxale » [33].

Sa prévalence serait de 1% chez les patients épileptiques, et les manifestations psychotiques apparaissent après une évolution de 15 ans. Landolt et Wolf ont décrit une présentation clinique caractérisée par une psychose de type paranoïaque sans altération de la conscience avec une richesse des symptômes thymiques [44].

La psychose alternative affecte particulièrement les patients, adolescents ou adultes, présentant une épilepsie généralisée idiopathique, le plus souvent ancienne, associant des crises généralisées tonico-cloniques et des absences jusqu'alors mal contrôlées par le traitement. Plus rarement, il s'agit de patients présentant une épilepsie focale avec des crises partielles complexes.

Roger et al., ont mentionné la responsabilité de l'Ethosuximide dans la genèse de ces psychoses avec dans ce cas, une grande fréquence d'idées de transformation corporelle et de morcellement du corps. Depuis, d'autres médicaments antiépileptiques ont été incriminés : carbamazépine, valproate de sodium, Clobazam, clonazépam, Vigabatrin, topiramate, Tiagabine. Il semble par ailleurs ne pas s'agir d'un effet toxique lié aux doses des médicaments, car certains cas ont été observés avec des doses faibles, infra-thérapeutiques. A l'arrêt

du médicament, l'épisode psychotique régresse et les anomalies EEG inter-critiques réapparaissent. La physiopathologie demeure mystérieuse et différentes hypothèses sont proposées. Une des plus séduisantes, basée sur le fait que l'insomnie est un signe majeur de cette psychose, est qu'il existerait une hyperactivité des systèmes réticulés activateurs [33].

## 6.5. Psychoses affectives

Selon Betts, sur une population admise dans des services de psychiatrie, les psychoses affectives représentaient le type le plus fréquent d'états psychotiques. Les manifestations délirantes sont également fréquentes. Le risque de passage à l'acte suicidaire est important. Quant aux formes bipolaires, elles sont très rares.

Dongier a collecté 25 épisodes maniaques parmi 536 épisodes psychotiques (4,7%) survenant chez 516 épileptiques. Roger et al ont rapporté 13 observations de psychose maniaco-dépressive. 8 ont été recueillies sur un échantillon de 30 ans de suivi épiléptologique et psychiatrique et 5 ont été recueillis en reprenant tous les cas de psychose maniaco-dépressive (plusieurs centaines) du service psychiatrique d'isolement de l'hôpital de Grenoble [33].

## 6.6. Psychoses postopératoires

Le traitement chirurgical de l'épilepsie est de plus en plus courant, ce qui permet de mieux en mieux d'observer les troubles psychiatriques post-cortectomie curatrice [31]. On note des rémissions de troubles psychiatriques préexistants, en particulier en cas de suppression complète des crises, mais aussi des aggravations ou poursuite de troubles préexistants et même des troubles psychiatriques.

Environ 30 à 40% des patients opérés présenteraient un trouble psychiatrique caractérisé dans les trois mois qui suivent l'intervention [45]. Les troubles de l'humeur sont les plus fréquents, suivis des troubles anxieux et des troubles psychotiques [46].

On estime que, 7% des sujets opérés pour épilepsie résistante du lobe temporale, présenteront des symptômes psychotiques dans les 6 mois suivant l'acte opératoire [47].

La présentation clinique de ce groupe est caractérisée par la prévalence syndrome délirant (de persécution) et de syndrome hallucinatoire. Des explorations d'imagerie cérébrales ont signalé la présence d'anomalie cérébrale (par ex : asymétrie du volume de l'amygdale) chez ces patients [48].

## **6.7. Psychose épisodique médicamenteuse**

Il est bien connu que la plupart des antiépileptiques ont des effets thérapeutiques intrinsèques sur les troubles psychotiques ou de l'humeur et qu'ils peuvent en modifier la sémiologie. Les antiépileptiques peuvent vraisemblablement non seulement induire des troubles mentaux mais également influencer leur présentation clinique. La fréquence des psychoses médicamenteuses est estimée de 2 à 5%. Cockerell et al., 1986 ont rapporté, dans leur étude prospective destinée à mesurer l'incidence des troubles psychiatriques aigus en Angleterre, la survenue de 64 cas de troubles psychiatriques observés au sein d'une cohorte de 473 épileptiques inclus en une année dont 19 troubles psychiatriques inter-critiques considérés comme étant d'origine médicamenteuse. Dix observations correspondaient à des troubles psychotiques et cinq à des troubles de l'humeur ou à une anxiété. La durée moyenne des troubles est de 14jours [22].

Le tableau clinique est variable et peut comporter un délire aigu polymorphe avec ou sans confusion. Des hallucinations et un trouble de l'humeur

sont associés en proportion variable. Des psychoses paranoïaques avec ou sans hallucinations auditives sont aussi notées. Un tableau de catatonie a été rapporté avec le Lévétiracétam.

La durée de la psychose varie de quelques jours à deux ou trois mois avec une durée moyenne de 14 jours. Le délai d'apparition de la psychose par rapport à l'introduction d'une molécule anti épileptique est variable, de quelques heures à plusieurs semaines.

Des observations de troubles psychotiques ont été rapportées avec les antiépileptiques de première génération: phénobarbital, phénytoïne, Primidone [22]. Plusieurs études prospectives portant sur de larges effectifs sont disponibles pour les nouvelles molécules antiépileptiques. Le Vigabatrin est de loin le plus incriminé dans la genèse de la psychose. D'autres molécules sont aussi incriminées tels que le topiramate, le Lévétiracétam, la lamotrigine, la carbamazépine et le valproate de sodium.

Un tableau résumé d'une revue de la littérature de J.-F. Visseaux mise à jour, avec les molécules récentes, synthétise les effets psychotropes négatifs et positifs des médicaments antiépileptiques (MAE) [49].

**Tableau 2 : Effets psychotropes positifs et négatifs des antiépileptiques [49]**

	<b>Effets psychotropes négatifs</b>	<b>Effets psychotropes positifs</b>
<b>Thymie</b>	<p><b>Dépressogène :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PB (adultes/enfants) avec idéations suicidaires</li> <li>• PHT</li> <li>• VGB (si antécédents de dépression)</li> <li>• TPM (si polythérapie, titration rapide, ATCD psychiatriques) avec troubles cognitifs</li> <li>• FBM</li> <li>• TGB (peu de données), avec possiblement troubles cognitifs et psychose</li> <li>• LEV (si antécédents de dépression)</li> <li>• ZNS</li> </ul>	<p><b>Thymorégulateur :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PHT (non confirmé)</li> <li>• CBZ (thymorégulateur et antimaniaque)</li> <li>• VPA (thymorégulateur, antimaniaque, antidépresseur)</li> <li>• GBP</li> <li>• LTG (thymorégulateur, antidépresseur)</li> <li>• OXC (non confirmé)</li> </ul>
<b>Comportement</b>	<p><b>Agitation, agressivité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PB : syndrome de désinhibition (dès faibles doses, adultes/enfants, sur retard mental)</li> <li>• PHT (enfants surtout)</li> <li>• BZD : réaction paradoxale</li> <li>• VGB, FBM (surtout enfants avec troubles des apprentissages)</li> <li>• GBP (adultes/enfants, sur retard mental)</li> <li>• LTG (rare, sur retard mental)</li> <li>• LEV (sur épilepsie avec risque majoré chez les enfants) possible passage à l'acte hétéro-agressif</li> </ul>	<p><b>Sédation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PB</li> <li>• PHT (effet dose-dépendant)</li> <li>• CBZ (moindre)</li> <li>• BZD</li> <li>• VPA (moindre)</li> <li>• GBP</li> <li>• ZNS</li> </ul> <p><b>Effet anti-impulsif :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBZ</li> <li>• VPA (pour troubles de personnalité, hors démences)</li> <li>• TPM (pour troubles de personnalité et patients institutionnalisés)</li> </ul>
<b>Anxiété</b>	<p><b>Anxiogène :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LTG (rare, avec symptômes obsessionnels compulsifs)</li> <li>• FBM</li> <li>• LEV (surtout si trouble anxieux préexistant)</li> </ul>	<p><b>Anxiolytique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PB</li> <li>• CBZ</li> <li>• BZD</li> <li>• GBP (anxiété généralisée et trouble panique)</li> <li>• TGB (anxiété généralisée)</li> <li>• PGB (anxiété sociale)</li> </ul>
<b>Psychose</b>	<p><b>Propsychothique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PHT (effet dose-dépendant)</li> <li>• VGB (en post-ictal ou lors du sevrage), surtout si épilepsie sévère</li> <li>• TPM (adultes/enfants, si polythérapie)</li> </ul>	<p><b>Antipsychothique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VPA (pour schizophrénie résistante)</li> <li>• BZD, CBZ, LTG (à un degré moindre)</li> </ul>

	et antécédents psychiatriques, et même hors pathologie épileptique) • LEV • ZNS	Toujours en association à un neuroleptique pour renforcer son activité antipsychotique
<b>Cognition</b>	<b>Altération cognitive :</b> • PB (dose-dépendant) • PHT • CBZ (modéré) • BZD • VPA (modéré) • TPM (dose-dépendant, épilepsie ou non) avec ralentissement, perplexité, troubles de concentration et du langage • ZNS (modéré)	<b>Amélioration cognitive :</b> • LTG • FBM
<b>Sommeil</b>	<b>Insomnie :</b> • LTG (avec anxiété et irritabilité) • FBM (augmentation des capacités de veille et d'attention)	<b>Hypnotique :</b> • PB • BZD
<b>Autres</b>	<b>Confusion :</b> • PB • PHT (possible encéphalopathie chronique) • BZD sur sevrage • VPA (encéphalopathie, effet dose-dépendant)	<b>Anorexigène :</b> • FBM • TPM • ZNS

PB (barbituriques) ; PHT (phénytoïne) ; CBZ (carbamazépine) ; BZD (benzodiazépines) ; VPA (valproate) ; VGB (vigabatrin) ; GBP (gabapentine) ; LTG (lamotrigine) ; FBM (felbamate) ; TGB (tiagabine) ; TPM (topiramate) ; OXC (oxcarbazépine) ; LEV (lévétiracétam) ; PGB (pregabaline) ; ZNS (zonisamide).

## 6.8. Concept de personnalité épileptique

La relation entre l'épilepsie et les troubles de personnalité a été reconnue depuis plusieurs années et cette relation a suscité beaucoup de débat.

Le concept de «personnalité épileptique» était basé sur l'observation des patients institutionnalisés atteints d'épilepsie chronique et sévère au début du 20e siècle [50].

D'une part, on considèrerait que les changements de personnalité observés chez les patients épileptiques seraient liés au substratum biologique de l'épilepsie en particulier les lésions du lobe temporal. Et d'autre part ces changements seraient la conséquence des traumatismes crâniens récurrents, de la stigmatisation sociale, et/ou de la prise à long terme des antiépileptiques [51].

Plusieurs études ont tenté d'évaluer les modifications de personnalité chez les patients épileptiques et de les comparer aux sujets sains. Le MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) a été largement utilisé dans ce domaine [52]. Bear et Fedio [52], ont décrit certains traits de personnalité caractéristiques de l'épilepsie du lobe temporal à savoir l'intérêt pour la religiosité et la philosophie, la conviction que la personne a une signification particulière dans le monde ou une mission messianique, l'hypergraphie (une tendance à l'écriture extensive et souvent compulsive), un sens de morale et d'éthique excessif, une tendance à l'ordre, dépendance affective, une irritabilité, une émotivité accrue, une tristesse, une obsessionnalité ainsi qu'une perturbation de la sexualité [52].

L'épilepsie myoclonique juvénile débutant à l'adolescence a été également associée à certains changements de comportements, en effet, Janz et Christian en 1957, ont fait une description pour la première fois d'un profil de comportement spécifique à l'épilepsie myoclonique juvénile, dont les principaux traits sont les suivants : l'instabilité, une tendance aux comportements impulsifs, le manque de discipline, l'indifférence par rapport à la maladie, la distractibilité, l'irresponsabilité, une image de soi instable, le manque de détermination, de patience et de persévérance. Un dysfonctionnement du réseau thalamo-fronto-cortical a été mis en évidence dans ce type d'épilepsie et qui serait impliqué dans les processus cognitifs, émotionnels et comportementaux spécifiques de ces patients [53].

Alonso et al [54], ont étudié les caractéristiques de la personnalité et les paramètres cliniques chez 100 patients atteints d'épilepsie du lobe temporal avec sclérose hippocampique et l'épilepsie myoclonique juvénile et les ont comparés à

100 sujets témoins. Les résultats ont montré que certains traits de personnalité spécifiques étaient liés à chaque type de maladie épileptique ainsi que l'importance de prendre en compte ces caractéristiques dans la prise en charge des patients.

L'altération du système limbique, en particulier l'amygdale, a été impliquée dans la physiopathologie de l'agressivité. Cette région serait endommagée chez les patients épileptiques ce qui pourrait expliquer la tendance à l'agressivité observée chez ces derniers. Certains facteurs de risque de comportement agressifs ont été identifiés par Hermann et Whitman, à savoir la présence de lésion cérébrale organique, une mauvaise éducation ainsi qu'un faible niveau socio-économique [51].

L'identification des troubles de personnalité chez les patients épileptiques demeurent importante pour une prise en charge optimale de ces malades.

## 7) Démarche diagnostic

Le diagnostic et la prise en charge de la psychose de l'épilepsie peut présenter un défi pour les cliniciens et nécessite une approche multidisciplinaire [10].

### 7.1. Poser le diagnostic et identifier la catégorie du trouble

Les psychoses de l'épilepsie sont actuellement classées selon leur relation temporelle avec les événements ictaux: psychose ictale, psychose post-critique et psychose interictale. La classification de la psychose est importante car elle peut influencer la prise en charge aiguë et à long terme.

À l'aide de l'interrogatoire du patient, de son entourage et de l'agenda des crises, il convient d'identifier dans quelle catégorie de trouble se situe la symptomatologie du patient : est-ce un trouble interictal, péri-ictal ou iatrogène ? Puis il s'agit de le diagnostiquer précisément.

### 7.2. Evaluation clinique complète

Le clinicien doit entreprendre une évaluation détaillée, en commençant par un la prise de l'historique du patient et un examen clinique complet [10].

Les questions clés sont les suivantes:

1. Le patient a-t-il un diagnostic d'épilepsie établi ou des antécédents de crises d'épilepsie récentes?

2. Y a-t-il eu une non stabilisation de l'épilepsie avec survenue d'une ou de plusieurs crises avant l'apparition des symptômes psychotiques?
3. Y a-t-il eu une mauvaise observance du traitement antiépileptique ?
4. Un nouveau médicament a-t-il été prescrit pour des convulsions ou pour une autre indication?
5. Y a-t-il des antécédents d'abus de drogues ou d'alcool?
6. Quels sont les symptômes psychotiques présents (délires, troubles de la pensée, hallucinations visuelles ou auditives) et leurs modalités d'apparition (aiguë, subaiguë ou chronique)?
7. Les symptômes psychotiques sont-ils associés à une conscience altérée ou fluctuante?
8. Y a-t-il des symptômes d'agressivité ou d'agitation associés?
9. Y a-t-il des symptômes d'un trouble de l'humeur sous-jacent?
10. Y a-t-il eu un déclin cognitif?
11. Y a-t-il eu des symptômes systémiques (p. Ex. Perte de poids, altération de l'appétit et fièvre)?
12. Le patient est-il immunodéprimé (statut VIH)?
13. Y a-t-il des antécédents de voyages à l'étranger?
  - L'examen physique général doit rechercher des signes d'abus d'alcool ou de drogue, de maladie métabolique ou de malignité.
  - Un examen neurologique doit inclure une évaluation de l'épilepsie, d'un processus expansif ou d'un trouble neuro-dégénératif.

- L'examen de l'état mental devrait inclure une évaluation du niveau de vigilance, de l'orientation, de la mémoire et, si possible, une évaluation cognitive, telle que l'examen cognitif d'Addenbrooke révisé, en plus d'examen psychiatrique complet.
- Il faut également évaluer le potentiel suicidaire au cours de l'entretien, on peut utiliser le module suicidalité du questionnaire Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).

### 7.3. Investigation complémentaires

L'investigation nécessite une approche systématique et elle est guidée par la présentation clinique [10].

- ❖ Dans le contexte aigu, tous les patients doivent bénéficier d'un bilan sanguin biochimique et hématologique de routine ainsi qu'une toxicologie urinaire pouvant inclure: l'alcool, les amphétamines, le cannabis, les benzodiazépines, les opiacés et les substances psychoactives.
- ❖ Une tomodensitométrie cérébrale avec contraste en situation d'urgence ou, idéalement, une IRM cérébrale doit être organisée pour exclure un processus expansif ou un événement cérébro-vasculaire.
- ❖ Une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), est nécessaire si une encéphalite limbique infectieuse est suspectée.
- ❖ L'électroencéphalographie de base peut aider à caractériser les événements ictaux pour exclure l'état de mal épileptique non convulsif. Une surveillance EEG peut être nécessaire chez les patients dont l'évolution clinique ne s'améliore pas, ou lorsque le contrôle des crises est problématique nécessitant une anesthésie.

## 7.4. Diagnostics différentiels

Pour poser le diagnostic, il faut considérer les autres causes potentielles de psychose, en effet cette dernière peut survenir dans le contexte de d'autres conditions médicales [10] :

- ❖ Les encéphalites limbiques (infectieuses ou auto-immunes) : les causes infectieuses sont généralement virales et comprennent le virus de l'herpès simplex de type 1, le virus varicelle-zona, les entérovirus et le virus du Nil occidental. Il est important de connaître le statut VIH du patient et ses antécédents de voyage dans des zones endémiques. Les encéphalites auto-immunes sont de plus en plus reconnues comme un groupe de troubles se manifestant à la fois par des convulsions et des symptômes psychiatriques.
- ❖ Psychose transitoire aiguë liée à la consommation d'alcool ou de drogues : l'alcool, la Phencyclidine, les inhalants, la cocaïne, les psychostimulants, et le cannabis. Ces composés peuvent entraîner une réduction de la transmission synaptique du GABA et provoquer une psychose, une agitation et des convulsions.
- ❖ État de mal épileptique non convulsif.
- ❖ Démence neuro-dégénérative (maladie d'Alzheimer) : Les symptômes psychotiques et les convulsions sont également des caractéristiques cliniques reconnues de la maladie d'Alzheimer. Les crises d'épilepsie ne sont pas signalées dans la démence à corps de Lewy.
- ❖ Il existe également plusieurs conditions psychiatriques en plus de la schizophrénie où la psychose peut se manifester; par exemple, dépression sévère, trouble de la personnalité limite et une manie délirante.
- ❖ La psychose et les crises peuvent également faire partie des symptômes liés au déficit en thiamine dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff.

## 8) Prise en charge thérapeutique

### 8.1. Moyens

#### a. L'information et l'appui de base

Le composant essentiel du traitement pour n'importe quel patient inclue une explication convenable des conditions, des indicateurs complémentaires de l'information, et la fourniture davantage d'appui.

Le degré d'information demandé changera considérablement d'un patient à l'autre. Une raison de la nécessité de considérer ceci comme étant obligatoire est que la perception du besoin est souvent sous-estimée par le personnel.

Le rôle de plusieurs de ces éléments, en particulier la « psychoéducation, » est finalement examiné dans des essais randomisés et de telles interventions peuvent être exécutées dans la communauté, la clinique, ou des arrangements de groupe [55].

#### b. Consultation et psychothérapie avancées

Pour les patients qui ont besoin de plus que l'information de base, le soutien, et la réassurance, des interventions psychologiques plus avancées sont utiles.

En fait, la thérapie cognitive et comportementale (TCC) peut assurer des bénéfices aussi bien physiques que psychologiques, y compris, parfois même, une réduction de la fréquence des crises.

Des stratégies psychothérapeutiques peuvent être combinées avec des traitements pharmacologiques, mais un traitement réussi peut exiger une collaboration étroite entre l'épileptologiste et le psychothérapeute [55].

La psychothérapie est utilisée pour traiter les expériences de vie, y compris la stigmatisation, la confrontation à la démoralisation ou d'autres problèmes de relations interpersonnelles, et l'amélioration de la situation et du bien-être général. Un certain nombre de méthodes psychothérapeutiques de personne, de groupe, et de famille peuvent être utiles pour les patients atteints d'épilepsie.

La psychothérapie individuelle peut impliquer des approches cognitives, comportementales, interpersonnelles.

La thérapie de soutien doit être offerte à tous les patients, elle comprend l'éducation, le conseil, l'orientation et de réassurance.

Les thérapies cognitives et comportementales sont souvent utilisées pour traiter les troubles d'humeur et les troubles anxieux, elles visent à identifier les pensées négatives et déformées et les remplacer par des idées plus positives. Le biofeedback, la gestion du stress ou les techniques de relaxation peuvent également être utiles pour les syndromes anxieux.

La thérapie interpersonnelle essaie d'améliorer le fonctionnement interpersonnel et social par l'augmentation de la capacité de faire face au stress, s'occuper du physique, les conséquences personnelles et sociales de l'épilepsie et d'autres problèmes de la vie et rétablir le moral.

La thérapie familiale constitue un moyen pour faire face aux conséquences de l'épilepsie sur la famille, ainsi que les effets dynamiques de la famille sur les patients épileptiques et le bien-être général. La thérapie de groupe aide les patients à apprendre les uns des autres, rendent compte que d'autres partagent leurs problèmes, déchargent leurs frustrations, et encouragent l'acceptation de soi. Les groupes de soutien offrent un fonctionnement simple et sont un point de départ pour l'éducation des patients [56].

### **c. Traitement médicamenteux : les antipsychotiques**

Les propositions thérapeutiques restent largement empiriques. Quel soit épileptiques ou non, la prise en charge de ces troubles repose sur les antipsychotiques. En général, la psychose est mieux gérée si un traitement a été instauré précocement. Un consensus récent de la ILAE (Ligue internationale contre l'épilepsie) stipule que les psychoses peuvent être traités par les antipsychotiques [57].

Les antipsychotiques sont généralement classés dans la première génération et la deuxième génération. Les antipsychotiques de première génération (par exemple : Chlorpromazine, Halopéridol, Cyamémazine, Lévomépromazine, Flupentixol, Loxapine, Zuclophenthixol), bloquent principalement les récepteurs D2. Ils ne sont pas sélectifs pour les quatre principales voies dopaminergiques et peuvent donc provoquer une gamme d'effets secondaires, en particulier les symptômes extrapyramidaux et l'augmentation du taux sérique de la prolactine. Les antipsychotiques de deuxième génération (appelés atypiques) agissent sur une gamme de récepteurs et ont des profils cliniques plus distincts que les médicaments de première génération, notamment en ce qui concerne les effets secondaires. A titre d'exemple : l'Olanzapine, la Risperidone, la Quétiapine, l'Amisulpride, la Lurasidone, l'Aripiprazole et la clozapine [10].

Le choix de l'antipsychotique dépend de son efficacité et sa tolérance.

Le Tableau 3 met en évidence certains des effets indésirables les plus fréquemment associés à certains médicaments antipsychotiques.

**Tableau 3 : Principaux antipsychotiques de première et de deuxième génération [10]**

<b>Antipsychotique</b>	<b>Dose</b>	<b>Effets secondaires les plus fréquents</b>
<b>Amisulpride</b>	50-800 mg	Hyperprolactinémie
<b>Aripiprazole</b>	5-30 mg	Insomnie, agitation
<b>Clozapine</b>	12.5-900 mg	Hypotension, myocardite, agranulocytose, hypersalivation
<b>Halopéridol</b>	0.5-20 mg	Effet extrapyramidal, allongement de l'espace QT
<b>Olanzapine</b>	2.5-20 mg	Prise de poids, hyperglycémie
<b>Quétiapine</b>	25-750 mg	Hypotension, hyperglycémie
<b>Risperidone</b>	0.5-16 mg	Effet extrapyramidal, hyperprolactinémie

Il existe des preuves très limitées concernant l'efficacité et l'innocuité des antipsychotiques chez les patients souffrant de psychose épileptique. Une revue Cochrane publiée a inclus un essai contrôlé randomisé comparant l'Olanzapine (10 mg / jour) à l'halopéridol (12 mg / jour) chez 16 personnes souffrant de psychose de l'épilepsie de type schizophrénique. Treize participants ont terminé l'étude. Une amélioration significative a été associée à l'utilisation de l'Olanzapine [10].

Des études non contrôlées chez des patients sans épilepsie ont suggéré un risque dose-dépendant de convulsions avec des antipsychotiques compris entre 0,1% et 1,5%. La clozapine semble être associée au risque le plus élevé de convulsions [58].

Selon Alper et al [59], l'incidence des traitements antipsychotiques sur le risque épileptique varie selon les molécules. Les molécules avec un risque similaire au placebo sont la Risperidone et l'Aripiprazole, qui doivent donc être choisies préférentiellement. En revanche, par ordre décroissant, la clozapine, l'Olanzapine puis la quétiapine présentent un risque augmenté de crise. Ainsi, il faut être attentif au choix de la molécule lors du traitement des troubles psychotiques lorsqu'il existe une épilepsie comorbide.

*Tableau 4 : Risque de crise d'épilepsie avec les antipsychotiques [60]*

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

Un allongement de l'intervalle QTc peut survenir avec les médicaments antipsychotiques, en particulier avec les antipsychotiques de première génération. L'ECG doit faire partie du bilan initial des patients atteints d'épilepsie et de psychose, et l'intervalle QTc doit être évalué avant et pendant le traitement.

#### **d. Interactions des antipsychotiques avec les antiépileptiques**

Des interactions entre les médicaments antiépileptiques et les antipsychotiques a été démontré, en effet certains antiépileptiques semble entrainer une baisse de la concentration plasmatique des antipsychotiques (par augmentation de leur métabolisme), ce qui pourrait entraver l'efficacité thérapeutique de ces derniers, d'où l'intérêt d'une surveillance et d'une adaptation des doses.

Les antiépileptiques aux propriétés inductrices (c'est-à-dire phénytoïne, carbamazépine, barbituriques) réduisent les taux sanguins de tous les antipsychotiques et cette interaction est particulièrement évidente pour la quétiapine, qui est principalement métabolisée par le CYP 3A4, conduisant à des taux sanguins de quétiapine indétectables même à doses de 700 mg par jour en association avec la carbamazépine [61].

L'oxcarbazépine est un cétoanalogue de la carbamazépine mais semble être un modeste inducteur du CYP 3A4 et pour cette raison, des interactions pharmacocinétiques avec les antipsychotiques ne sont généralement pas cliniquement pertinents. Bien que le valproate soit généralement considéré comme un inhibiteur, il n'y a pas de rapport d'augmentation des taux sanguins d'antipsychotiques lorsqu'ils sont prescrits en association.

En ce qui concerne tous les autres antiépileptiques, ils ne semblent pas avoir un impact majeur sur le métabolisme des antipsychotiques atypiques mais des différences individuelles dans la réponse au traitement sont à considérer attentivement, en particulier pour les médicaments comme l'Olanzapine et la clozapine qui ont un métabolisme complexe avec de multiples voies enzymatiques impliquées [62].

Tous les antipsychotiques ne semblent pas avoir d'influence majeure sur les voies enzymatiques des antiépileptiques et pour cette raison, ils ne semblent pas affecter leurs taux sanguins. Le traitement combiné avec la carbamazépine et la clozapine n'est pas recommandé en raison du risque accru d'agranulocytose, il est recommandé d'être cliniquement vigilant pour une éventuelle leucopénie, même pour l'association valproate avec clozapine ou Olanzapine [62].

*Tableau 5 : Effet des antiépileptiques sur les concentrations plasmatiques des antipsychotiques [63]*

<b>Antiépileptique</b>	<b>Antipsychotique</b>	<b>Effet sur le taux plasmatique</b>
<b>Carbamazépine</b>	-Aripiprazole	-Diminution de 64-88%
	-Clozapine	-Diminution de 50%
	-Olanzapine	-Diminution de 36-71%
	-Palipéridone	-Diminution de 37-65%
	-Quétiapine	-Diminution de 80-87%
	-Rispéridone	-Diminution de 40-80%
	-Ziprasidone	-Diminution de 36%
	-Asénapine	-Pas des données probantes
<b>Lamotrigine</b>	-Clozapine	-Pas de changement
	-Olanzapine	-Pas de changement ou une augmentation minimale de 15%
	-Quétiapine	-Diminution minimale de 17%
	-Rispéridone	-Pas de changement
<b>Phénobarbital</b>	-Clozapine	-Diminution de 35%
<b>Phénytoïne</b>	-Quétiapine	-Diminution de 80%
<b>Oxcarbazépine</b>	-Clozapine	-Pas de changement
	-Olanzapine	-Pas de changement
	-Rispéridone	-Pas de changement
<b>Topiramate</b>	-Clozapine	-Pas de changement
	-Olanzapine	-Pas de changement
	-Quétiapine	-Pas de changement
	-Rispéridone	-Pas de changement
<b>Valproate</b>	-Aripiprazole	-Diminution de 23-24%
	-Clozapine	-Résultats contradictoires (pas de changement, augmentation ou diminution minimale (0-20%), ou diminution de 27-41%)
	-Olanzapine	-Diminution de 18-50%
	-Quétiapine	-Résultats contradictoires (pas de changement ou augmentation de 77%)
	-Rispéridone	-Pas de changement

## **e. L'électroconvulsivothérapie**

Le traitement de la schizophrénie repose en première intention sur l'utilisation des antipsychotiques, cependant malgré l'efficacité démontrée de l'électroconvulsivothérapie dans la prise en charge de cette maladie, son indication demeure limitée aux formes résistantes après échec d'un traitement par clozapine [64].

Parmi les autres indications de l'électroconvulsivothérapie on cite : le traitement des troubles dépressifs sévères, des états maniaques résistants ainsi que le syndrome malin des neuroleptiques.

L'électroconvulsivothérapie semble également indiquer dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante. D'une part, les crises induites par l'ECT peuvent provoquer une rechute de l'épilepsie; cependant, d'un autre côté, l'ECT semble avoir un effet antiépileptique en augmentant de manière significative le seuil épileptique (Coffey et al, 1995). L'ECT pourrait donc être une option thérapeutique efficace dans le traitement des psychoses épileptiques en agissant à la fois sur les symptômes psychiatriques et sur les crises épileptiques [65].

Lunde et al [66], ont traité 43 patients épileptiques par ECT ; une réduction modérée à marquée des symptômes psychiatriques a été noté chez ces patients sans ajustement de la dose des médicaments antiépileptiques. Sur la base de leur expérience, ils ont élaborées certaines recommandations pour un usage optimum de l'ECT dans cette indication : Le diagnostic d'épilepsie ne devrait pas être une contre indication à l'électroconvulsivothérapie en particulier si troubles psychiatriques associées. Une collaboration avec le neurologue traitant est indispensable pour obtenir des conseils sur la gestion optimale de la maladie épileptique. La neuro-imagerie et l'électroencéphalographie ne sont pas indiqués uniquement pour l'ECT à moins qu'il n'y ait une autre indication. Poursuivre le traitement antiépileptique. Si une réduction des doses est envisagée, elle ne se fera

qu'après évaluation de l'occurrence des crises d'épilepsie à la fin du traitement par ECT.

## **8.2. Indication**

### **a. Stratégies pour les Psychoses ictales et péri-ictales**

Il s'agit avant tout de bien les caractériser et de les diagnostiquer précisément en s'appuyant sur l'agenda des crises. Le traitement principal est celui de l'épilepsie : en effet, si le patient ne fait plus de crises, il ne souffrira plus de ces symptômes péri-ictaux [67].

Les traitements symptomatiques à type de benzodiazépine peuvent être une option pour l'anxiété. Il semble que les anti-dépresseurs aient assez peu d'effets sur les troubles de la lignée anxieuse ou dépressive.

Un élément principal va être aussi la psychoéducation ; le fait d'expliquer ces troubles au patient est extrêmement rassurant et thérapeutique en tant que tel. Les psychothérapies classiques ont peu d'impact sur ces troubles péri-ictaux.

Dans les très rares cas où un trouble psychotique est présent, un neuroleptique (halopéridol, le plus souvent), est proposé en association avec le traitement antiépileptique. Mais il n'est pas à poursuivre au long cours si la rémission est rapide et si le patient ne souffre pas de psychose interictale [31].

### **b. Stratégies pour les Psychoses post-ictales**

Les épisodes de psychose postictales peuvent nécessiter une hospitalisation dans une structure de santé mentale et le retard de prise en charge thérapeutique peut être associé à un risque accru de comportements auto et hétéro-agressifs.

Dans la plupart des cas, les auteurs recommandent qu'une sédation efficace soit priorisée.

Chez les patients sans symptômes sévères, l'administration de benzodiazépines peut suffire. Cependant, si une excitabilité croissante apparaît dans les 24h suivantes, une administration supplémentaire d'antipsychotiques peut être nécessaire car les benzodiazépines seules ne pourront pas assurer une sédation rapide des patients violents ou agités aux urgences psychiatriques.

Paradoxalement, l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (TMS) ont été rapportées comme efficaces pour mettre fin aux épisodes violents des psychoses postictales dans des cas exceptionnels [68].

### **c. Stratégies pour les psychoses inter-ictales**

La prise en charge comprend une dimension neurologique et une dimension psychiatrique. La survenue d'un trouble psychotique est l'occasion de repenser le traitement antiépileptiques en envisageant le sevrage des antiépileptiques les plus à risque de troubles psychotiques (lévétiracétam, Zonisamide, Topiramate) et en évaluant l'effet des antiépileptiques inducteurs enzymatiques éventuellement prescrits sur l'équilibre général du traitement.

La décision d'introduire un antipsychotique est prise à ce stade. Les antipsychotiques sont plus efficaces sur les symptômes positifs que sur les symptômes négatifs. Il est important d'associer des interventions psychosociales (psychoéducation, remédiation cognitive, réinsertion sociale. . .) [69].

Il apparaît logique de suivre la stratégie générale de prise en charge d'une schizophrénie en tenant compte de l'épilepsie : prescription en première intention d'antipsychotiques atypiques ; intérêt des traitements à longue durée d'action quel que soit le stade de la maladie ; prise en compte des effets secondaires (métaboliques, extrapyramidaux, cardiovasculaires et hormonaux) et du profil de

tolérance dans le choix de la molécule. Le choix de l'antipsychotique tiendra compte des interactions entre ce dernier avec les médicaments antiépileptiques ainsi que sur le risque d'abaissement du seuil épiléptogène (Aripiprazole ou la Risperidone). On peut aussi, une fois la dose adéquate déterminée, prescrire les traitements équivalents à longue durée d'action.

En cas de psychose réfractaire et résistante la clozapine reste le traitement de choix avec une bonne couverture antiépileptiques [31].

#### **d. Stratégies pour les troubles iatrogènes**

Lorsque l'imputabilité iatrogène semble être confirmée, du fait d'une relation temporelle forte et de la cohérence avec les effets secondaires de la molécule, il est souhaitable de diminuer la dose ou d'arrêter si possible la molécule, ou au contraire de la reprendre si c'est secondaire à son arrêt. Le dosage plasmatique peut être utile [31].

Le choix du changement d'antiépileptique doit se faire selon les stratégies d'optimisation décrites ci-dessous.

- Pour un patient épileptique présentant une comorbidité psychiatrique de type dépression : il convient d'éviter les antiépileptiques dépressiogènes, et plus particulièrement le phénobarbital, le Vigabatrin, la Tiagabine, le topiramate et préférer la lamotrigine.
- En cas de comorbidité de type psychotique, on évitera les antiépileptiques propsychotiques, et plus particulièrement le Vigabatrin, le topiramate, la phénytoïne ; et il convient de porter une attention particulière en cas d'usage du lévétiracétam et du Pérampnel. On préfère utiliser le valproate, possiblement en association à un antipsychotique si la clinique psychiatrique l'exige.
- En cas d'anxiété associée, on évite les antiépileptiques à effet anxiogène et plus particulièrement la lamotrigine, le Felbamate et le Lévétiracétam, au profit des

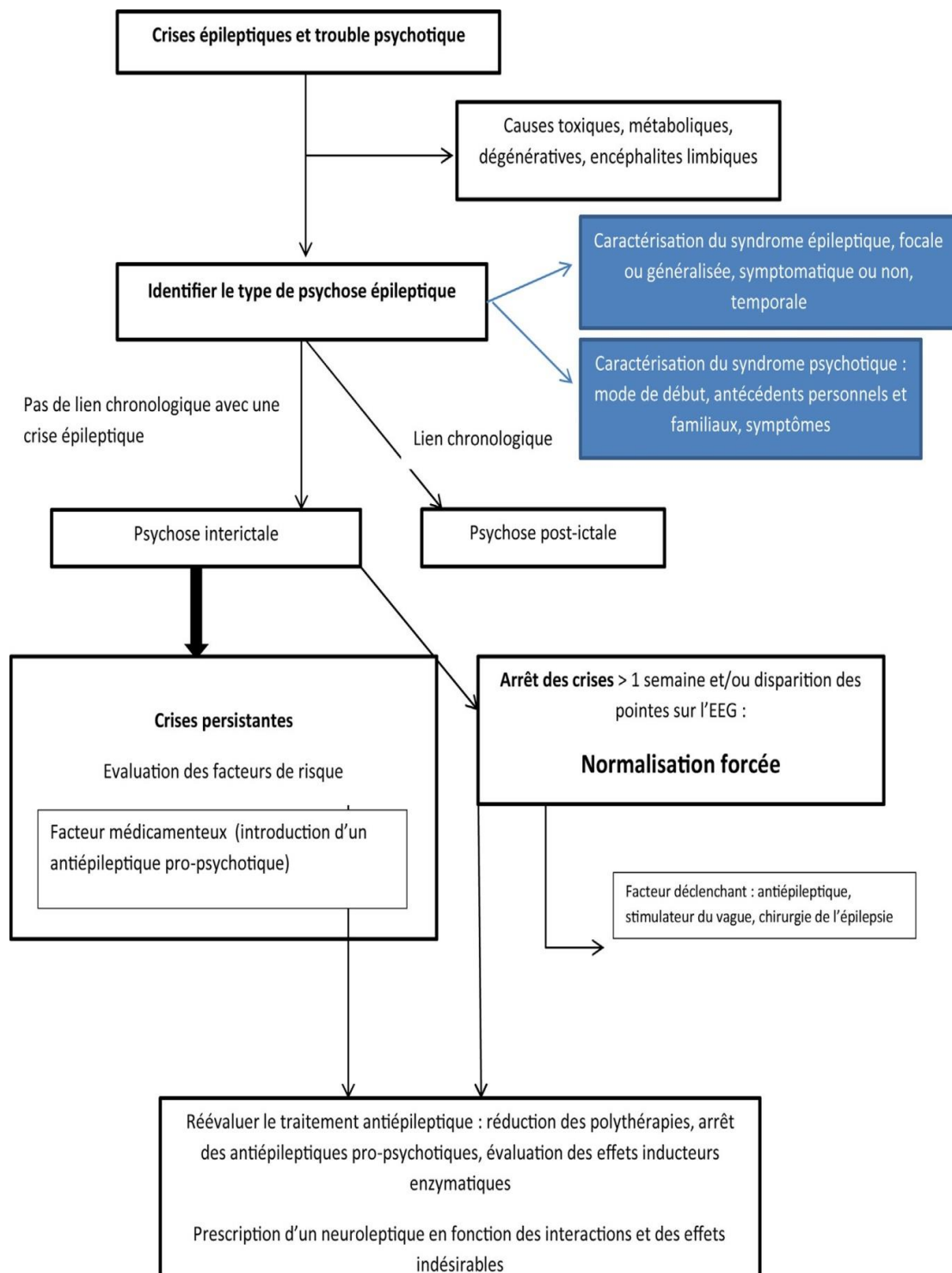
antiépileptiques anxiolytiques, à savoir les benzodiazépines, la Gabapentine et le Prégabalin.

- Enfin, en cas d'agitation et de trouble du comportement, on évite l'usage du Lévétiracétam et du Pérampantel de nature à déclencher des passages à l'acte violents ainsi que la lamotrigine pouvant entraîner insomnie, anxiété, voire hypomanie. On préfère dans ce cas le valproate pour ses effets sédatifs et anti-impulsifs, et ce plus particulièrement s'il coexiste un trouble de la personnalité sous-jacent.

### **e. Traitement chirurgical de l'épilepsie et troubles psychotiques**

Le traitement chirurgical de l'épilepsie réalisé chez 9 patients porteurs d'une psychose inter-ictale pré-chirurgicale a permis la réduction des symptômes chez 8 patients/9 avec un contrôle complet des crises chez 7 patients deux ans après la chirurgie [70].

L'existence d'un trouble psychotique ne doit pas être considérée comme une contre indication a priori du traitement chirurgical.



**Figure 2 : Algorithme de prise en charge d'une psychose interictale [69]**

# **III- PARTIE PRATIQUE**

# 1) Objectifs de l'étude

Les objectifs de notre travail consistent en :

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients atteints de schizophrénie et d'épilepsie ayant été admis à l'hôpital Ar-Razi de salé.
- Décrire les principales comorbidités somatiques et psychiatriques des patients
- Évaluer l'impact de l'épilepsie sur l'évolution et le pronostic de la schizophrénie.
- Evaluer le risque suicidaire
- Décrire les principes de prise en charge des patients
- Décrire les motifs d'admission au service psychiatrique ainsi que la durée moyenne de séjour
- Comparer les données recueillies à celles de la littérature.

## 2) Méthodologie et protocole de l'étude

### 2.1. Type et durée de l'étude

Notre étude est de type transversal descriptif rétrospectif portant sur une période de 5 ans, allant du 01 janvier 2017 au 31 Mars 2021.

## **2.2. Échantillon de l'étude**

L'étude a porté sur les dossiers médicaux des patients atteints de schizophrénie comorbide à une épilepsie ayant été hospitalisés à l'hôpital psychiatrique universitaire Ar-Razi de Salé.

## **2.3. Critères d'inclusion**

- Les malades hospitalisés au service de psychiatrie adulte de l'hôpital psychiatrique universitaire Ar-Razi de Salé.
- Diagnostiqués atteints de schizophrénie (selon les critères du DSM 5) comorbide à une épilepsie.
- Age : pas de limite d'âge
- Le respect de l'anonymat et la confidentialité des données.

## **2.4. Critères d'exclusion**

- Dossiers incomplets et manque de données

## **2.5. Outils d'évaluation**

Le support utilisé pour recueillir les informations est un questionnaire qualitatif à choix de réponses uniques. Nous avons opté pour ce type de questionnaire pour sa simplicité et sa brièveté, ce qui permet de collecter les informations nécessaires à notre étude dans un laps de temps

Le questionnaire comporte les informations concernant :

- Les données sociodémographiques : sexe, âge, profession, niveau socio-économique, niveau d'instruction, situation sociale
- Antécédents :
  - Personnels : psychiatriques, nombre d'hospitalisation, conduites addictives, antécédents médicochirurgicaux et judiciaires.
  - Familiaux : de psychose, d'épilepsie, conduites addictives et de troubles de l'humeur.
- Caractéristiques de l'épilepsie et de la schizophrénie
- Traitements antipsychotiques et antiépileptiques reçus
- Motifs d'admission au service de psychiatrie et durée d'hospitalisation.

## **2.6. Analyse statistique**

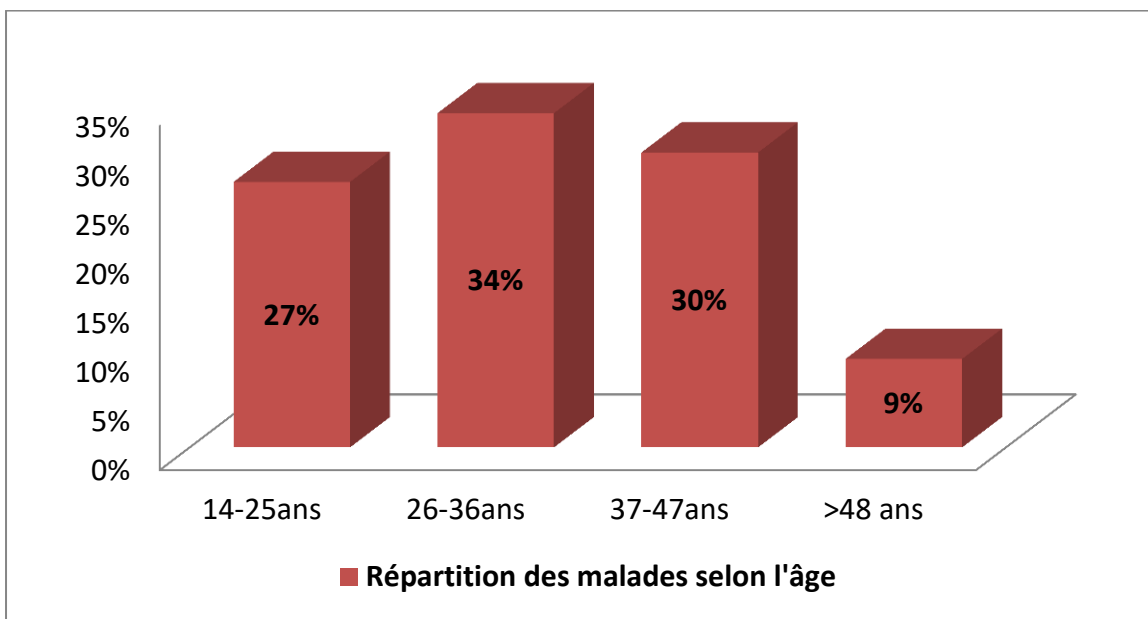
L'analyse des données a été effectuée grâce au logiciel SPSS 20

### 3) Résultats

#### 3.1. Données sociodémographiques

##### a. Age

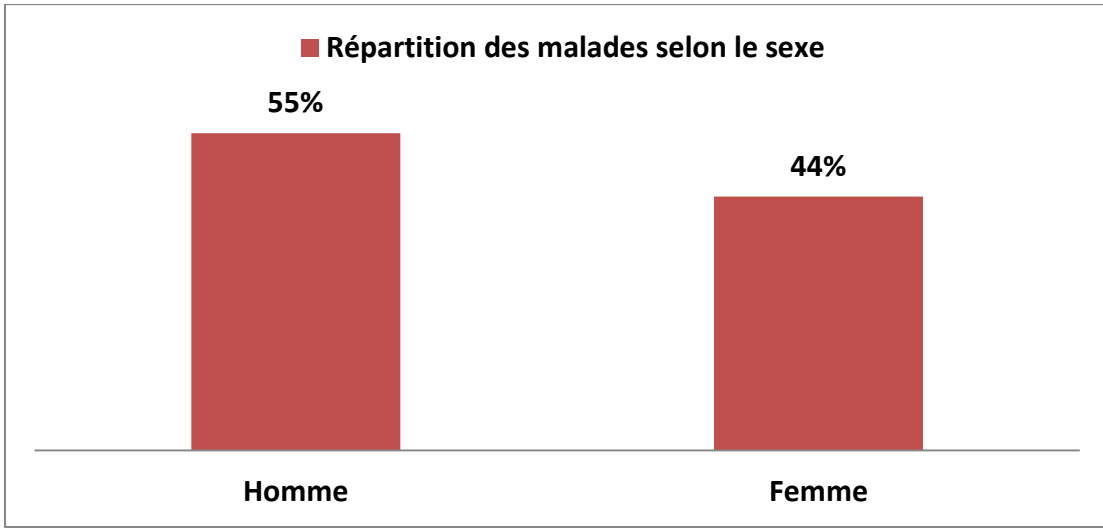
- L'âge moyen des malades est : 33,07 ans +/- 9,83.
- Le pic de fréquence de l'âge des patients hospitalisés se situe entre 26 et 36 ans ; avec un taux de 34 % pour cette tranche d'âge.
- La répartition en tranche d'âge est représentée dans le graphique suivant:



*Figure 3 : Répartition des malades selon l'âge*

##### b. Sexe

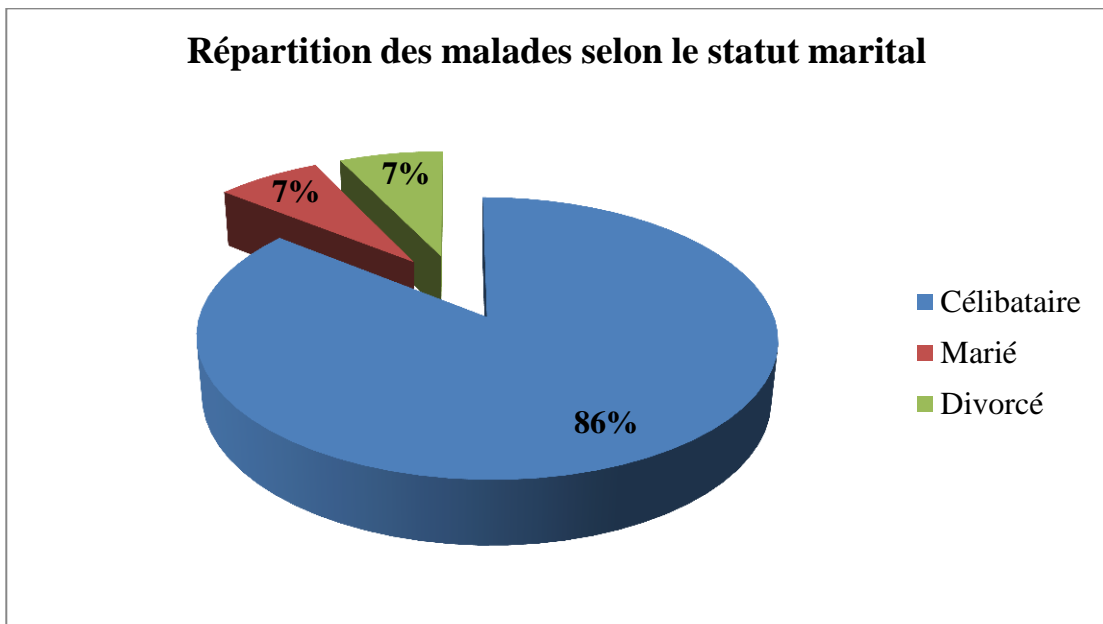
Les hommes étaient majoritaires par rapport aux femmes avec un pourcentage de 55%.



*Figure 4 : Répartition des malades selon le sexe*

### **c. Statut marital**

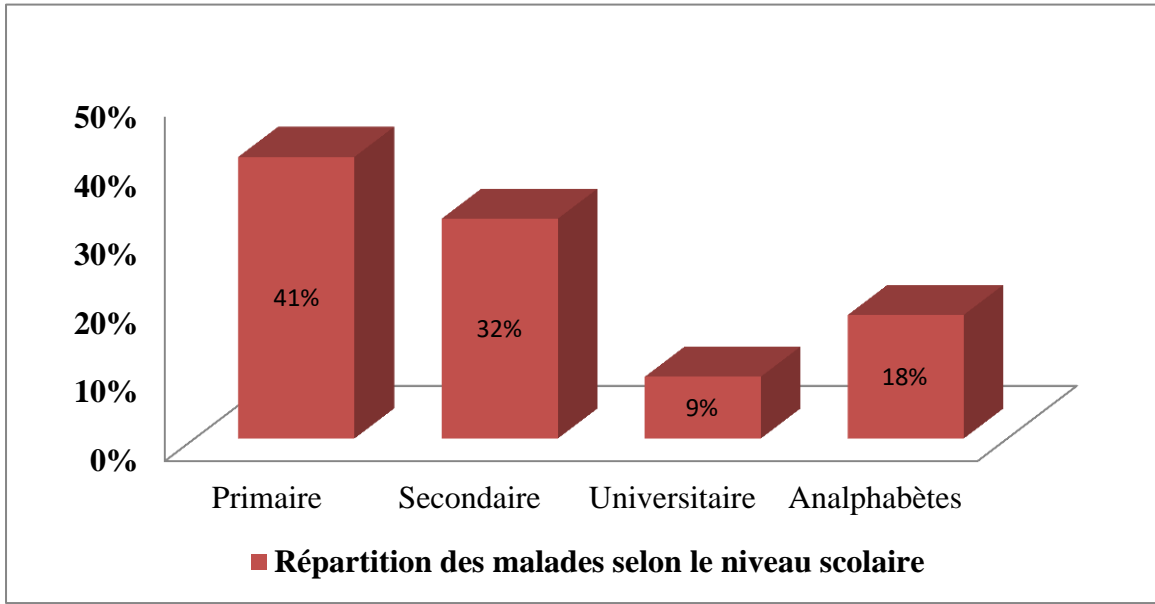
Plus que la moitié des patients de notre échantillon étaient célibataires (73,5%), alors que 25 % étaient mariés et seulement 1.5 % étaient divorcés.



*Figure 5 : Répartition des malades selon le statut marital*

#### **d. Niveau d'instruction**

41% de nos patients avaient un niveau d'étude secondaire, 32% primaire, 9% universitaire alors que 18% étaient analphabètes.



*Figure 6 : Répartition des malades selon le niveau scolaire*

#### **e. Activité professionnelle**

88% de nos patients n'avaient pas d'activités professionnelles alors que 12% avaient une profession régulière.

#### **f. Lieu de résidence**

89% de nos patients résidaient en milieu urbain et 11% en milieu rural.

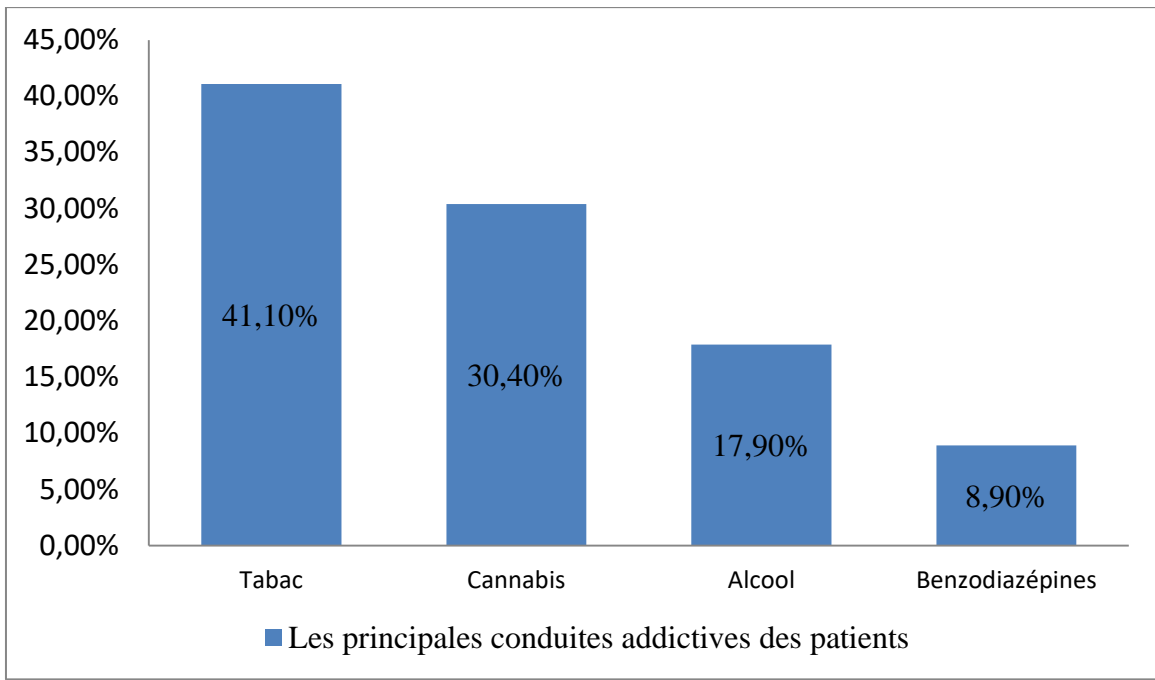
#### **g. Niveau socio-économique**

46% de notre échantillon étaient de niveau socio-économique moyen, 42% bas et 12% de niveau aisé.

## 3.2. Antécédents personnels et familiaux

### a. Personnels

- Parmi nos patients, 53,6% avaient un suivi psychiatrique depuis plus de 5ans.
- 50% avaient déjà fait une tentative de suicide
- 25% avaient des antécédents d'épisode dépressif, 16% d'épisode maniaque.
- 41,1% avaient un trouble de l'usage de substance.
- 14,3% avaient des antécédents judiciaires.
- 26,78% avaient des antécédents médicaux en dehors de l'épilepsie (15 patients), repartis comme suit :
  - Syndrome malin des neuroleptiques : 5 patients
  - Diabète : 3 patients
  - Asthme : 3 patients
  - Hypertension artérielle : 2 patients
  - Purpura thrombopénique idiopathique : 1 patiente
  - Angiome cérébral : 1 patient



*Figure 7 : Les principales conduites addictives des patients*

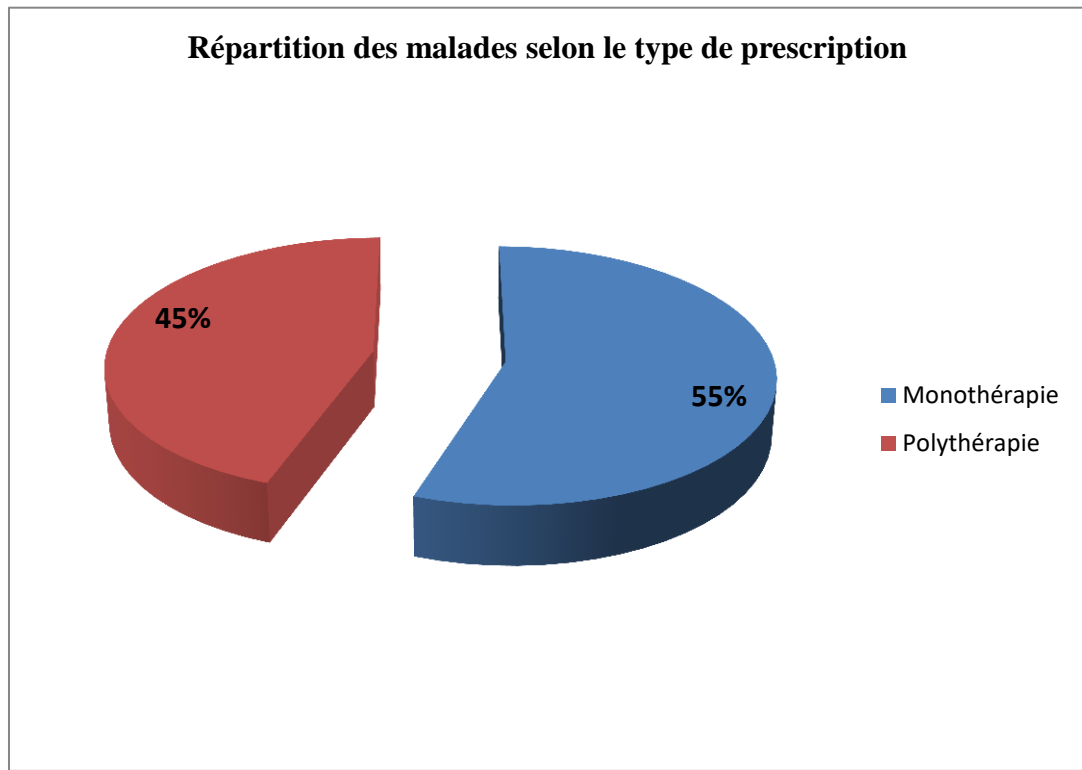
### **b. Familiaux**

- 26,8 % avaient des antécédents familiaux de psychose.
- 7,1 % avaient des antécédents familiaux de trouble de l’humeur.
- 16,1 % avaient des antécédents familiaux d’épilepsie.

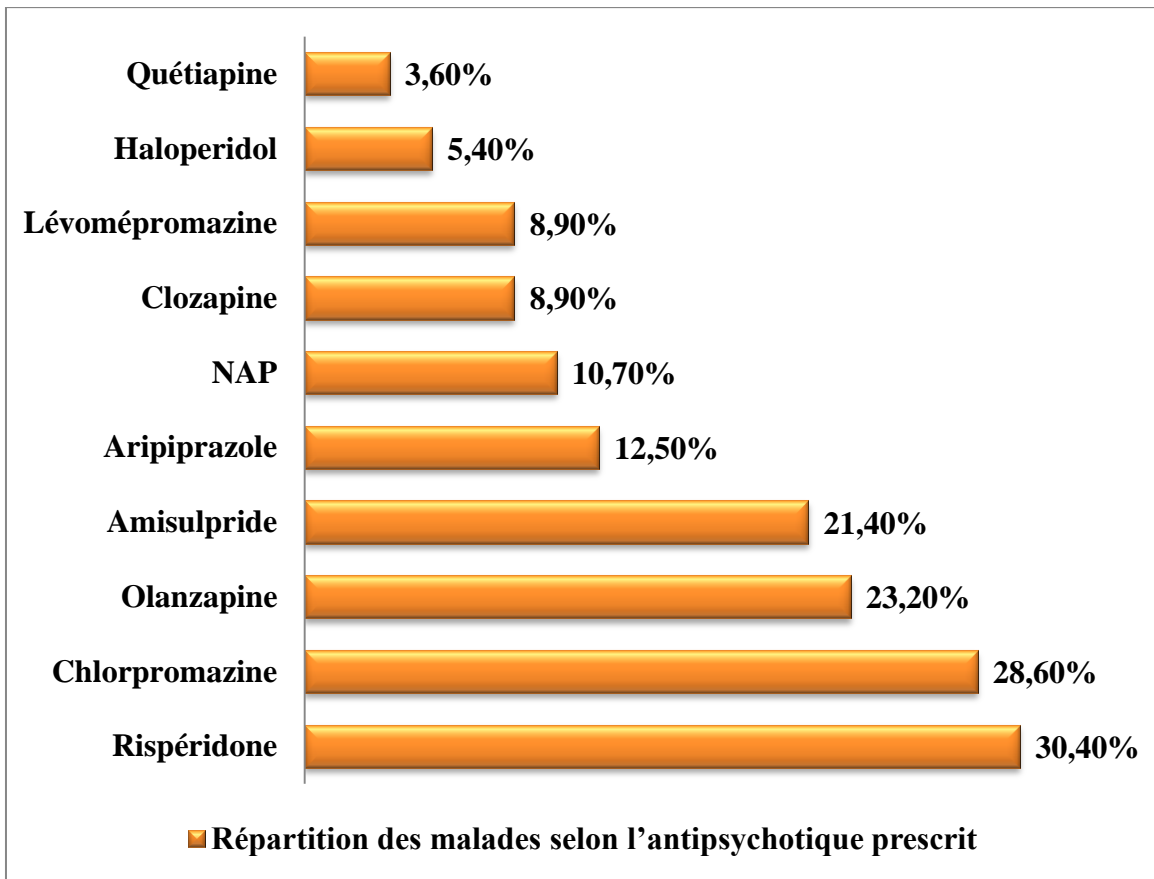
### **3.3. Schizophrénie**

- Dans notre échantillon, l’âge moyen de survenue des symptômes de la schizophrénie est de 23,3 ans +/- 5,62.
- La durée moyenne d’évolution de la schizophrénie était de 9,18 ans +/- 7,68.

- 55,4% de nos patients étaient sous monothérapie et 66% avaient une bonne observance thérapeutique.
- 8,9% des patients avaient une schizophrénie résistante et ont été mis sous clozapine.

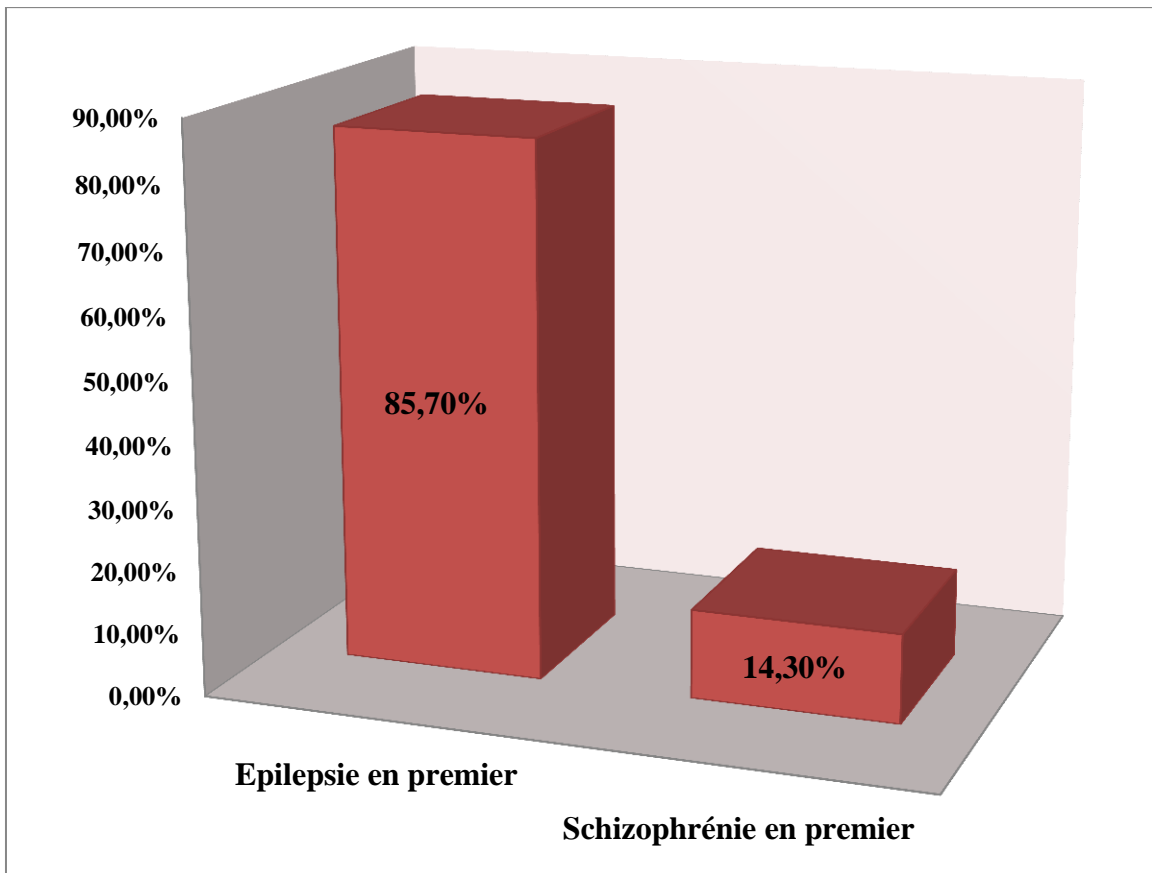


*Figure 8 : Répartition des malades selon le type de prescription*



*Figure 9 : Répartition des malades selon l'antipsychotique prescrit*

- 85,7% de nos patients ont développés la schizophrénie sur une épilepsie préexistante.
- Le délai d'apparition de la schizophrénie par rapport à l'épilepsie était de 11,08 ans +/-7,71.
- 14,3% de nos patients ont présenté une épilepsie au cours de l'évolution de leur schizophrénie, après un délai moyen d'apparition de 9,29 ans +/-8,59.

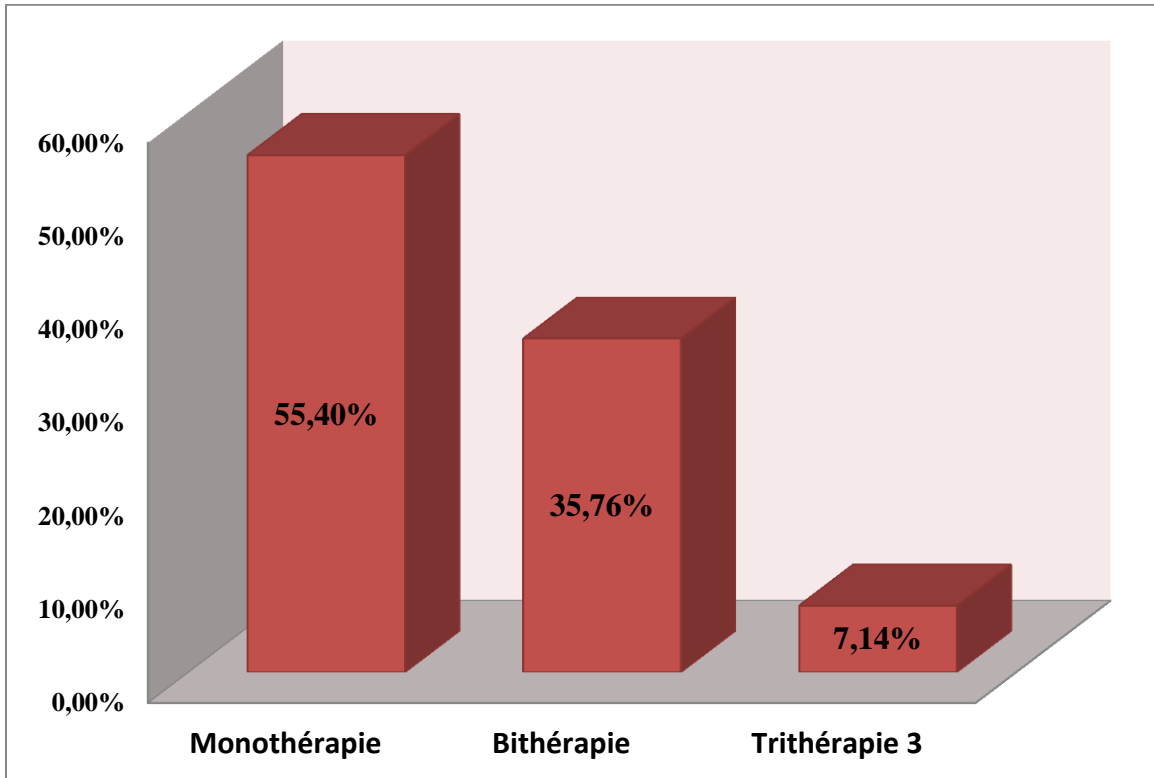


*Figure 10 : Répartition des malades selon le trouble présenté en premier*

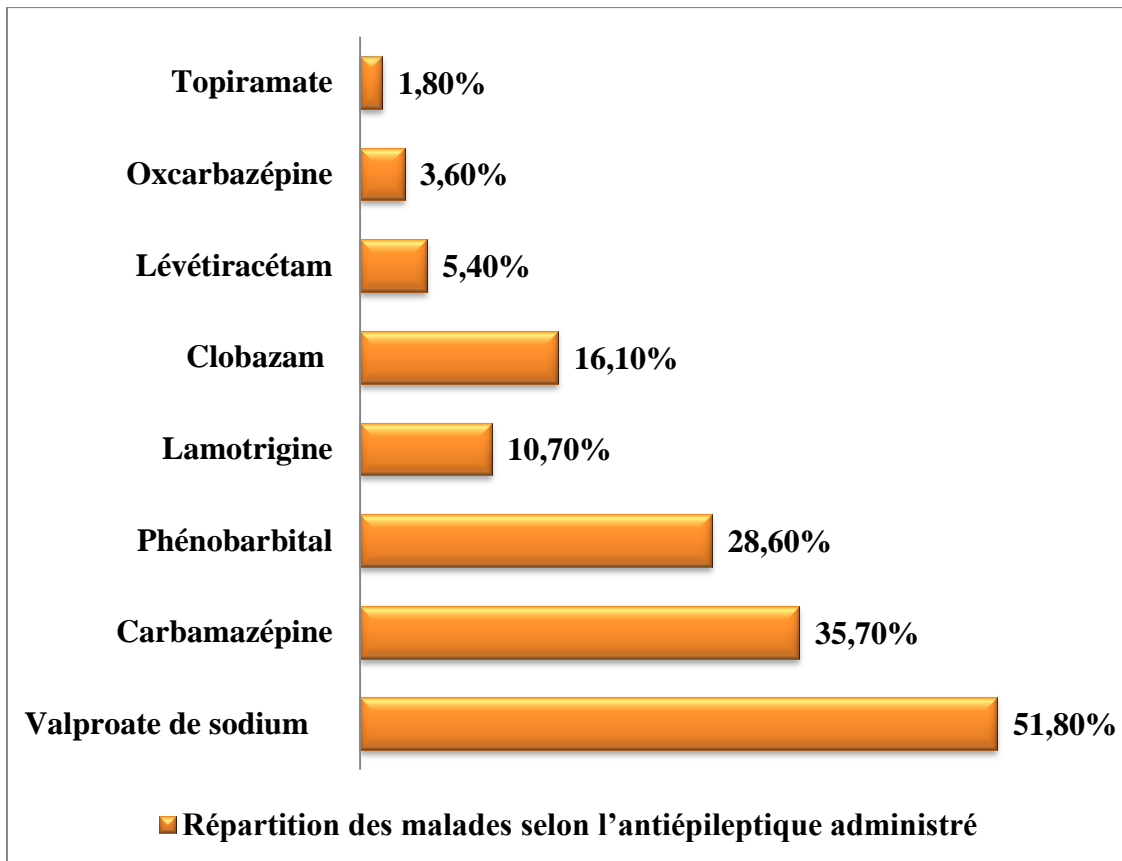
### 3.4. Maladie épileptique

- L'âge moyen de début de l'épilepsie est de 14,73 ans avec un intervalle de 1 an à 48 ans.
- La plupart de nos patients (84 %) ont une épilepsie généralisée.
- 14,3 ont développés l'épilepsie sur une schizophrénie préexistante.
- La monothérapie est prescrite chez 55,4% de nos patients, alors que la bithérapie était prescrite chez 35,76% et seulement 7,14% prenaient une trithérapie vue la persistance des crises en monothérapie.

- 75% de nos patients avaient une épilepsie stabilisée et 66,1% sont suivis régulièrement dans un service de neurologie pour leur épilepsie.



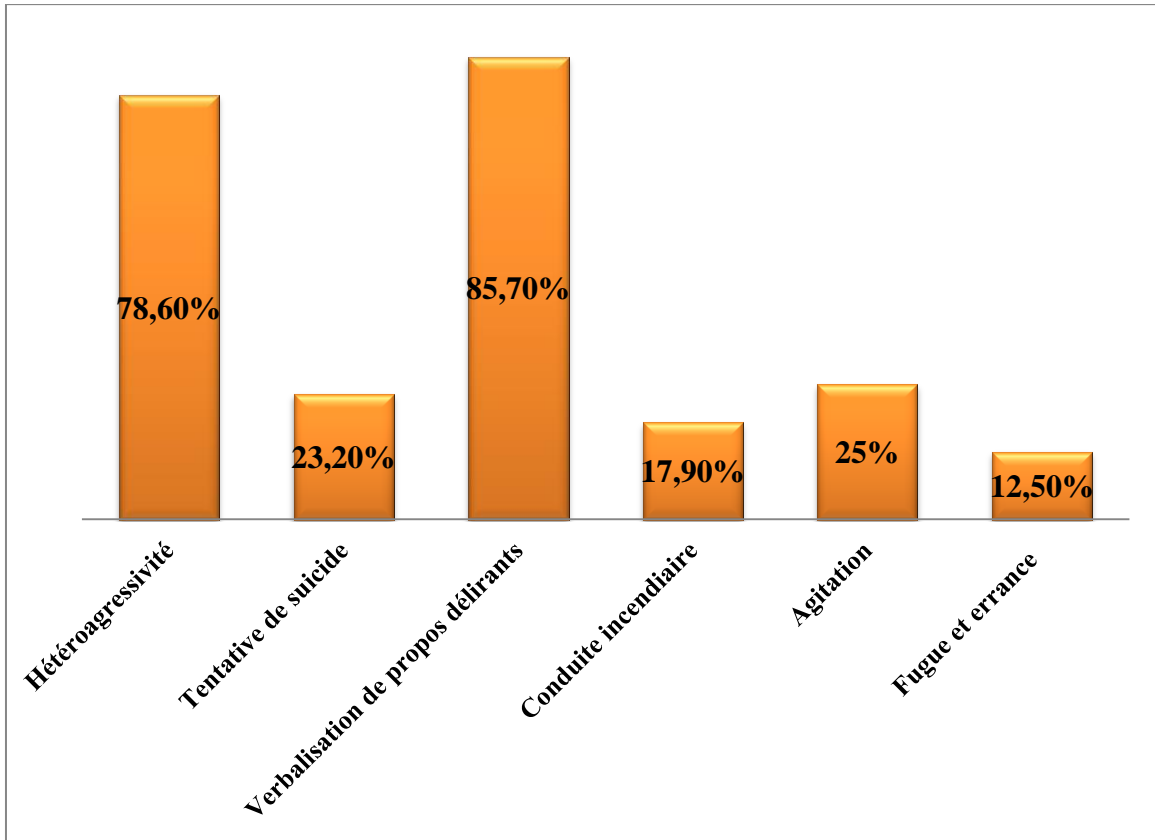
*Figure 11 : Répartition des malades selon la thérapeutique prescrite*



*Figure 12 : Répartition des malades selon l'antiépileptique prescrit*

### 3.5. Hospitalisation au service de psychiatrie

- La durée de séjour moyenne au service de psychiatrie est de 42 jours avec un minimum de 5 jours (sortie contre avis médical) et un maximum de 180 jours.
- La fréquence moyenne des hospitalisations dans un service de psychiatrie est de 2 hospitalisations avec un minimum d'une hospitalisation et un maximum de 8.
- Les motifs d'admission au service de psychiatrie figurent dans le graphique suivant :



*Figure 13 : Répartition des malades selon le motif d'hospitalisation*

**Tableau 6 : Comparaison des principales caractéristiques des deux groupes de patients :**

	<b>Epilepsie en premier</b>	<b>Schizophrénie en premier</b>
<b>Nombre</b>	48 (85,7 %)	8 (14,3 %)
<b>Age</b>	33,15	32,63
<b>Sexe :</b>		
Homme	26 (83,9 %)	5(16,1 %)
Femme	22(88 %)	3(12 %)
<b><u>ATCD personnels</u></b>		
Tentative de suicide	25 (89,3 %)	3 (10,7 %)
Conduite addictive	20 (87 %)	3 (13 %)
Judiciaire	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)
Médicaux	11 (84,6 %)	2 (15,4 %)
<b><u>ATCD familiaux</u></b>		
De psychose	14 (93,3 %)	1 (6,7 %)
D'épilepsie	9 (100 %)	0 (0 %)
De trouble de l'humeur	3 (75 %)	1 (25 %)
<b><u>Schizophrénie</u></b>		
Age de début (an)	23,5	22,13
Durée d'évolution (an)	8,96	10,5
Monothérapie	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)
Polythérapie	20 (80 %)	5 (20 %)
<b><u>Epilepsie</u></b>		
Age de début (an)	12,5	28,13
Monothérapie	25 (83,9 %)	6 (19,4 %)
Polythérapie	23 (83,9 %)	2 (8,3 %)
<b>Durée moyenne de séjour (jours)</b>	40,94	50,63
<b>Nombre d'hospitalisation</b>	2,27	2,13

## 4) Discussion

Notre étude vise à dresser un profil sociodémographique et psychopathologique des patients présentant une comorbidité schizophrénie-épilepsie ainsi que d'évaluer le risque suicidaire, les motifs d'admission en structure psychiatrique, la durée moyenne de séjour et les principes de prise en charge thérapeutique.

Notre échantillon a porté sur 56 patients. L'âge moyen des malades inclus dans notre étude est de 33 ans +/- 9,83, cette valeur est proche de celle retrouvée dans la littérature, notamment celle de Kimiskidis KV et al (32,2 ans +/- 10) et celle de Souza EAP et al (32,43 ans +/- 6 ; 61) [71]. 55 % de nos patients sont de sexe masculin, ceci concorde avec l'étude de Kimiskidis KV et al [57].

41% de nos patients avaient un niveau d'étude secondaire et 88% n'avaient pas d'activités professionnelles en revanche seulement 12% exerçaient une profession régulière, ce résultat est différent de celui retrouvé par Nubukpo P et al. (13,2 %) [57].

Dans notre échantillon, 50% des patients avaient déjà fait une tentative de suicide ce qui expliquerait la mortalité élevée chez cette catégorie de patients. En effet, la mortalité des personnes atteintes d'épilepsie et de schizophrénie est très élevée; plus d'une personne sur quatre atteintes des deux troubles est décédée entre l'âge de 25 et 50 ans. L'étude menée par l'équipe d'Andersen [72] au Danemark a retrouvé un taux de mortalité des patients atteints de schizophrénie et d'épilepsie était de 4,4 pour les personnes épileptiques, de 6,6 pour les personnes atteintes de schizophrénie et de 12,8 pour les personnes présentant les deux troubles, par rapport aux personnes sans ces troubles. Ce qui indique que ces patients nécessitent une attention clinique particulière.

Dans notre étude la prescription d'une monothérapie était adoptée chez 55,4% de nos malades, ces résultats sont similaires de ceux indiqués par l'étude de Kimiskidis VK et al (50,2 %) [31].

Dans notre échantillon, l'âge moyen d'apparition de la schizophrénie est de 23,3 ans +/- 5,62 et 85,7% de nos patients ont développé la schizophrénie sur une épilepsie préexistante, le délai d'apparition de la schizophrénie par rapport à l'épilepsie était de 11,08 ans +/-7,71.

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature. En effet, le délai qui sépare l'apparition de l'épilepsie et la survenue du trouble psychotique a été particulièrement étudié dans les psychoses épileptiques chroniques d'allure schizophrénique (schizophrenia-like psychoses) à partir des travaux de Slater et al [84]. Les auteurs anglo-saxons avaient attiré l'attention sur l'âge de début du trouble psychotique qui était de 29,8 ans en moyenne. Un délai de 14,1 ans séparait le début de l'épilepsie de la survenue de la schizophrénie. L'analyse de l'âge de début du trouble psychotique a été précisée dans des travaux ultérieurs en fonction du diagnostic syndromique de l'épilepsie : il est d'autant plus tardif que l'épilepsie est focale et réfractaire, qu'elle s'accompagne d'un trouble cognitif et qu'il existe des antécédents familiaux ; il est d'autant plus précoce que l'épilepsie est généralisée et qu'une composante génétique est présente, qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux et que l'intelligence est normale [69].

Une étude réalisée par (Vuilleumier et Jallon, 1998) a montré que 4,7 à 9,7% des patients hospitalisés en psychiatrie sont épileptiques et que 1,9 à 9,7% des admissions psychiatriques urgentes concernent des épileptiques avec la répartition suivante : états confusionnels ou délirants (22 à 26%), troubles du comportement (17 à 21%), tentatives de suicide (18 à 19%).

Ceci concorde avec les résultats de notre étude, où le nombre d'hospitalisation moyen était de 2 avec un maximum de 8 hospitalisations. Les

motifs d'admission étaient les suivant : Hétéroagressivité 78,6%, verbalisation de propos délirants 85,7% et tentative de suicide 23,2%.

Pour ce qui est de la prise en charge, elle repose sur un traitement médicamenteux à base d'antipsychotiques, une aide psychothérapeutique et psycho-éducative ainsi qu'à un accompagnement social. Certains antipsychotiques sont recommandés d'après les données de la littérature : Aripiprazole, Rispéridone ou Amisulpride. Par ailleurs, la majeure partie de nos patients a été traité par les antipsychotiques atypiques : Rispéridone 30,4%, Amisulpride 21,4% et l'Aripiprazole 12,5%. Un traitement à longue durée d'action peut être envisagé en cas de nécessité [31].

## 5) Limites de l'étude

A notre connaissance, notre étude est la première qui évalue la comorbidité schizophrénie et épilepsie, cependant elle présente quelques limites :

- La conception rétrospective.
- La faible taille de l'échantillon.
- Le manque de suivi des patients pour mieux évaluer l'évolution et l'impact des deux troubles sur leur fonctionnement, sur le pronostic de la maladie ainsi que sur leur qualité de vie.
- Le défaut d'utilisation des échelles validées pour évaluation de la schizophrénie, ou des autres psychiatriques.
- Le manque de données concernant le suivi neurologique de l'épilepsie, des résultats de l'électroencéphalogramme ou des explorations radiologiques.
- La difficulté de diagnostic différentiel entre les symptômes de la schizophrénie et les symptômes psychiatriques de l'épilepsie.
- La durée des traitements n'a pas été précisée.

Malgré ces limites, cette étude a permis de mettre en évidence les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients atteints de schizophrénie et d'épilepsie admis à l'hôpital psychiatrique universitaire Ar-Razi de Salé ainsi que les modalités de leur prise en charge.

# **IV- CONCLUSION**

L'épilepsie est l'une des affections neurologiques les plus courantes. Elle se caractérise par une prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie spontanées et entraîne de nombreuses conséquences neurobiologiques, cognitives et psychosociales, rendant plus difficile la prise en charge de la maladie.

La comorbidité entre ce trouble neurologique et la schizophrénie, a été décrites depuis longtemps sous plusieurs nominations. En effet, la prévalence des psychoses chez les patients épileptiques est située entre 2 et 7%. A ce jour, plusieurs hypothèses ont été soumises pour expliquer cette comorbidité ou établir un lien causal entre ces différents troubles.

Sur un plan plus théorique, ces psychoses devraient donner lieu à des réflexions sur la classification de ces troubles, en effet, ces troubles ne figurent pas dans le DSM-5 dans un chapitre à part entière mais ils sont notés dans la catégorie des Troubles psychotiques dû à une autre affection médicale.

L'absence d'individualisation des psychoses épileptiques dans les classifications internationales complique la prise en charge de troubles situés à la frontière entre la neurologie et la psychiatrie, qui sont mal reconnus aussi bien par les neurologues que par les psychiatres.

De ce fait leurs connaissances et leurs reconnaissances en pratique clinique sont donc d'une importance capitale. D'autres études sont nécessaires afin de mettre en place un traitement bien codifié pour ces troubles sans oublier que leur prise en charge se base sur une approche neuropsychiatrique globale.

# V- RESUME

## RESUME

**Titre :** Schizophrénie et épilepsie : liens cliniques et psychopathologiques

**Auteur :** BENZAHRA Siham

**Mots-clés :** Schizophrénie-Epilepsie-Antipsychotiques-Antiépileptiques

**Introduction :** Compte tenu de l'incidence plus élevée des troubles psychotiques chez les patients atteints d'épilepsie, plusieurs neurologues et psychiatres ont tenté d'expliquer cette comorbidité controversée. Ainsi, plusieurs hypothèses ont été émises mais aucun lien n'a pu être établi avec certitude jusqu'à nos jours.

**Objectifs :** dresser un profil sociodémographique et psychopathologique des patients présentant une comorbidité schizophrénie-épilepsie ainsi que d'évaluer le risque suicidaire, la prise en charge, les motifs d'admission et la durée d'hospitalisation.

**Méthodologie :** nous avons mené une étude transversale rétrospective sur dossiers médicaux des patients atteints de schizophrénie et d'épilepsie ayant été hospitalisés à l'hôpital psychiatrique universitaire Ar-Razi de Salé entre le 01 janvier 2017 et le 31 Mars 2021.

**Résultats :** Notre étude a comporté 56 patients. L'âge moyen était de 33 ans, 55 % de sexe masculin. 50 % avaient déjà fait une tentative de suicide et 25 % avaient des antécédents d'épisode dépressif, 41,1 % avaient des conduites addictives et 26,8 % avaient des antécédents familiaux de psychose. 85,7 % ont développés la schizophrénie sur épilepsie préexistante, le délai d'apparition de la schizophrénie par rapport à l'épilepsie était de 11,08 ans avec un âge moyen d'apparition de 23,3 ans, 8,9 % avaient une schizophrénie résistante mis sous clozapine. L'âge moyen de début de l'épilepsie est de 14,73 ans. La durée moyenne de séjour est de 42 jours. Les motifs d'admission étaient les suivants : hétéro-agressivité 78,6 %, verbalisation de propos délirants 85,7 % et tentative de suicide 23,2 %. La majeure partie de nos patients a été traitée par antipsychotiques atypiques.

**Conclusion :** La cooccurrence épilepsie schizophrénie suggère l'existence d'éventuels facteurs étiopathogéniques communs. La gestion de cette comorbidité impose une collaboration pluridisciplinaire entre neurologue et psychiatre, afin d'affirmer le diagnostic et proposer un algorithme de prise en charge tenant compte des deux pathologies.

## Abstract

**Title:** Schizophrenia and epilepsy: clinical and psychopathological links

**Author:** BENZAHRA Siham

**Keywords:** Schizophrenia-Epilepsy-Antipsychotics-Antiepileptics

**Background:** Given the higher incidence of psychotic disorders in patients with epilepsy, several neurologists and psychiatrists have attempted to explain this controversial comorbidity. Thus, several hypotheses have been put forward but no link has been established with certainty until today.

**Objectives:** The aim of our work is to draw up a socio-demographic and psychopathological profile of patients with schizophrenia-epilepsy comorbidity as well as to assess the risk of suicide, the management, the reasons for admission and the length of hospitalization.

**Methodology:** We conducted a retrospective cross-sectional study on medical records of patients with schizophrenia and epilepsy who were hospitalized at the Ar-Razi University Psychiatric Hospital in Salé between January 01, 2017 and March 31, 2021.

**Results:** Our study included 56 patients. The average age was 33, 55% male. 50% had already attempted suicide and 25% had a history of depression, 41.1% had addictive behaviors and 26.8% had a family history of psychosis. 85.7% developed schizophrenia from pre-existing epilepsy, the time to onset of schizophrenia compared to epilepsy was 11.08 years with a mean age of onset of 23.3 years, 8.9% had resistant schizophrenia who were on clozapine. The average age of onset of epilepsy is 14.73 years. The average length of stay is 42 days. The reasons for admission were as follows: hetero-aggression 78.6%, verbalization of delusional words 85.7% and suicide attempt 23.2%. Most of our patients have been treated with atypical antipsychotics.

**Conclusion:** The co-occurrence of schizophrenia epilepsy suggests the existence of possible common etiopathogenic factors. The management of this comorbidity requires a multidisciplinary collaboration between neurologist and psychiatrist, in order to confirm the diagnosis, establish a good therapeutic approach and propose a management algorithm taking into account the two pathologies.

## ملخص

**العنوان:** الفصام والصرع: الروابط السريرية والنفسية المرضية

**من طرف:** بنزهرة سهام

**الكلمات المفتاحية:** الفصام - الصرع - مضادات الذهان - مضادات الصرع

**مقدمة:** نظراً لارتفاع معدل حدوث الاضطرابات الذهانية لدى مرضى الصرع ، حاول العديد من أطباء الأعصاب والأطباء النفسيين شرح هذا المرض المصاحب المثير للجدل. وهكذا ، تم طرح العديد من الفرضيات ولكن لم يتم إثبات أي ارتباط على وجه اليقين حتى اليوم.

**الأهداف:** الهدف من عملنا هو رسم ملف اجتماعي - ديموغرافي ونفسي باثولوجي للمرضى المصابين بمرض مصاحب للفصام والصرع بالإضافة إلى تقييم مخاطر الانتحار ، والإدارة ، وأسباب الدخول ، وطول فترة الاستشفاء .

**المنهجية:** أجرينا دراسة مقطعية بأثر رجعي على السجلات الطبية لمرضى الفصام والصرع الذين تم نقلهم إلى مستشفى جامعة الرازي للطب النفسي في سلا بين 1 يناير 2017 و 31 مارس 2021.

**النتائج:** شملت دراستنا 56 مريضا. كان متوسط العمر 33 ، 55% ذكور. 50% حاولوا الانتحار بالفعل و 25% لديهم تاريخ من الاكتئاب ، و 41.1% لديهم سلوكيات إدمانية و 26.8% لديهم تاريخ عائلي من الذهان. 85.7% أصيبوا بالفصام من الصرع الموجود مسبقاً ، وكان وقت ظهور الفصام مقارنة بالصرع 11.08 عامًا بمتوسط عمر يبدأ من 23.3 عامًا ، وكان 8.9% مصابًا بالفصام المقاوم الذين كانوا يتناولون كلوزابين. متوسط عمر بداية الصرع هو 14.73 سنة. يبلغ متوسط مدة الإقامة 42 يومًا. كانت أسباب الدخول إلى المستشفى كالتالي: العدوانية غير المتجانسة 78.6% ، النطق بالكلمات الوهمية 85.7% ، محاولة الانتحار 23.2%. تم علاج معظم مرضانا بمضادات الذهان غير التقليدية.

**الخلاصة:** إن التواجد المشترك لصرع الفصام يشير إلى وجود عوامل مسببة للأمراض شائعة محتملة. تتطلب إدارة هذا المرض المشترك تعاونًا متعدد التخصصات بين طبيب الأعصاب والطبيب النفسي ، من أجل تأكيد التشخيص ، وإنشاء نهج علاجي جيد واقتراح نظام إدارة مع مراعاة المرضى.

# **VI- BIBLIOGRAPHIE**

- [1] World Health Organization. Epilepsy. Fact sheet N° 999. May 2015.
- [2] Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet*, 393(10172), 689-701.
- [3] Nubukpo, P., Clément, J. P., & Preux, P. M. (2003, May). Conséquences psychopathologiques de l'épilepsie. À partir de l'analyse de 10 observations. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 161, No. 4, pp. 272-282). Elsevier Masson.
- [4] Kanner, A. M. (2003). When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other?. *Epilepsy & Behavior*, 4(6), 597-601.
- [5] Kwan, P., & Brodie, M. J. (2001). Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *The Lancet*, 357(9251), 216-222.
- [6] Forsgren, L. (1992). Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia*, 33(3), 450-458.
- [7] Gudmundson, G. (1966). Epilepsy in Iceland: a clinical and epidemiological investigation. *Acta Neurol Scand Suppl*, 25, 1-124.
- [8] Gélisse, P., Samuelian, J. C., & Genton, P. (2002). Les psychoses de l'épilepsie. *Revue neurologique (Paris)*, 158(6-7), 661-668.
- [9] 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.
- [10] Maguire, M., Singh, J., & Marson, A. (2018). Epilepsy and psychosis: a practical approach. *Practical neurology*, 18(2), 106-114.
- [11] de Toffol, B. (2001). *Syndromes épileptiques et troubles psychotiques*. John Libbey Eurotext.
- [12] Morel, B. A. (1860). D'une forme de delire, suite d'une surexcitation nerveuse se rattachant a une variete non encore decrite d'épilepsie (épilepsie larvae). *Gaz Hebdomadaire Med Chir*, 7, 836-841.
- [13] Remy, C. (2001). Psychose et épilepsie. *La lettre du neurologue*, 5(9), 377-379.

- [14] American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, et al. DSM 5. American Psychiatric Association, 2013, vol. 70.
- [15] Trimble, Michael R. The psychoses of epilepsy. Raven Press, Publishers, 1991.
- [16] Mendez, M. F., Grau, R., Doss, R. C., & Taylor, J. L. (1993). Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables. *Neurology*, 43(6), 1073-1073.
- [17] Adelöw, C., Andersson, T., Ahlbom, A., & Tomson, T. (2012). Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology*, 78(6), 396-401.
- [18] Chang, Y. T., Chen, P. C., Tsai, I. J., Sung, F. C., Chin, Z. N., Kuo, H. T., ... & Chou, I. C. (2011). Bidirectional relation between schizophrenia and epilepsy: a population-based retrospective cohort study. *Epilepsia*, 52(11), 2036-2042.
- [19] Qin, P., Xu, H., Laursen, T. M., Vestergaard, M., & Mortensen, P. B. (2005). Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *Bmj*, 331(7507), 23.
- [20] 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.
- [21] Cascella, N. G., Schretlen, D. J., & Sawa, A. (2009). Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility?. *Neuroscience research*, 63(4), 227-235.
- [22] Dravet, C. (2002). Troubles comportementaux des épileptiques. *Revue neurologique (Paris)*, 158(5), 4S33-4S38.
- [23] Gandhi, P., Ogunyemi, B., MacDonald, A., & Gadit, A. (2012). Psychosis in temporal lobe epilepsy: atypical presentation. *Case Reports*, 2012, bcr1120115169.
- [24] Bragatti, J. A., Bandeira, I. C., de Carvalho, A. M., Abujamra, A. L., Leistner-Segal, S., & Bianchin, M. M. (2014). Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene polymorphisms and psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 32, 59-63.
- [25] 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.

- [26] de Toffol, B., Trimble, M., Hesdorffer, D. C., Taylor, L., Sachdev, P., Clancy, M., ... & Kanemoto, K. (2018). Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy & Behavior*, 88, 54-60.
- [27] Thomas, P. (2000). États de mal épileptiques à symptomatologie confusionnelle. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 30(3), 147-154.
- [28] Ring, H., Zia, A., Lindeman, S., & Himlok, K. (2007). Interactions between seizure frequency, psychopathology, and severity of intellectual disability in a population with epilepsy and a learning disability. *Epilepsy & Behavior*, 11(1), 92-97.
- [29] Visseaux, J. F., & Thiriaux, A. (2014). Effets psychotropes des antiépileptiques Risques et bénéfiques. *Neurologies*, 17(168), 1-7.
- [30] Weintraub, D., Buchsbaum, R., Resor Jr, S. R., & Hirsch, L. J. (2007). Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 10(1), 105-110.
- [31] C. Hingray. Troubles psychiatriques et épilepsies. EMC – Neurologie. Volume 15, n°1, janvier 2017
- [32] De Toffol, B. (2004). Troubles psychopathologiques associés aux épilepsies partielles pharmaco-résistantes. *Revue Neurologique*, 160, 288-300.
- [33] Gélisse, P., Samuelian, J. C., & Genton, P. (2002). Les psychoses de l'épilepsie. *Revue neurologique (Paris)*, 158(6-7), 661-668.
- [34] De Toffol B. Épilepsies et psychoses. *Psychosis in epilepsy. Lett Psy- chiatre* 2016; XII : 96–8.
- [35] Thomas, P. (2000). États de mal épileptiques à symptomatologie confusionnelle. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 30(3), 147-154.
- [36] Cleary, R. A., Thompson, P. J., Thom, M., & Foong, J. (2013). Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy: risk factors and postsurgical outcome?. *Epilepsy research*, 106(1-2), 264-272.
- [37] Logsdail, S. J., & Toone, B. K. (1988). Post-ictal psychoses: a clinical and phenomenological description. *The British Journal of Psychiatry*, 152(2), 246-252.

- [38] Lancman, M. E., Craven, W. J., Asconapé, J. J., & Penry, J. K. (1994). Clinical management of recurrent postictal psychosis. *Journal of Epilepsy*, 7(1), 47-51.
- [39] Akanuma, N., Kanemoto, K., Adachi, N., Kawasaki, J., Ito, M., & Onuma, T. (2005). Prolonged postictal psychosis with forced normalization (Landolt) in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 6(3), 456-459.
- [40] Tarulli, A., Devinsky, O., & Alper, K. (2001). Progression of postictal to interictal psychosis. *Epilepsia*, 42(11), 1468-1471.
- [41] Kanemoto, K., Kawasaki, J., & Mori, E. (1999). Violence and epilepsy: a close relation between violence and postictal psychosis. *Epilepsia*, 40(1), 107-109.
- [42] Van Elst, L. T., Woermann, F. G., Lemieux, L., Thompson, P. J., & Trimble, M. R. (2000). Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study of the amygdala. *Brain*, 123(2), 234-243.
- [43] Farooq, S., & Sherin, A. (2008). Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- [44] Farooq, S., & Sherin, A. (2008). Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- [45] Wrench, J. M., Rayner, G., & Wilson, S. J. (2011). Profiling the evolution of depression after epilepsy surgery. *Epilepsia*, 52(5), 900-908.
- [46] Yron-di, A., Arbus, C., Valton, L., & Schmitt, L. (2017). Troubles de l'humeur et chirurgie de l'épilepsie: une revue de la littérature. *L'Encéphale*, 43(2), 154-159.
- [47] de Araújo Filho, G. M., Mazetto, L., Gomes, F. L., Marinho, M. M., Tavares, I. M., Caboclo, L. O. S. F., ... & Yacubian, E. M. T. (2012). Pre-surgical predictors for psychiatric disorders following epilepsy surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Epilepsy research*, 102(1-2), 86-93.
- [48] Shaw, P., Mellers, J., Henderson, M., Polkey, C., David, A. S., & Toone, B. K. (2004). Schizophrenia-like psychosis arising de novo following a temporal lobectomy: timing and risk factors. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(7), 1003-1008.

- [49] Visseaux, J. F., & Thiriaux, A. (2014). Effets psychotropes des antiépileptiques Risques et bénéfiques. *Neurologies*, 17(168), 1-7.
- [50] Devinsky, O., & Najjar, S. (1999). Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology*, 53(5 Suppl 2), S13-25.
- [51] Trimble, M. (2013). Treatment issues for personality disorders in epilepsy. *Epilepsia*, 54, 41-45.
- [52] Bear, D. M., & Fedio, P. (1977). Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Archives of neurology*, 34(8), 454-467.
- [53] Janz, D. (2002). The psychiatry of idiopathic generalized epilepsy. *The neuropsychiatry of epilepsy*, 41-61.
- [54] Alonso, N. B., de Albuquerque, M., Vidal-Dourado, M., Cavicchioli, L. H., Mazetto, L., de Araújo Filho, G. M., ... & Yacubian, E. M. T. (2019). Revisiting personality in epilepsy: Differentiation of personality in two epilepsies starting in adolescence. *Epilepsy & Behavior*, 97, 75-82.
- [55] Beyenburg, Stefan et Damsa, Cristian. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Bulletin de la Societe des sciences medicales du Grand-Duche de Luxembourg*, 2005, no 3, p. 283-292.
- [56] Marsh, L., & Rao, V. (2002). Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Research*, 49(1), 11-33.
- [57] Nubukpo, P., Houinato, D., Preux, P. M., Avodé, G., & Clément, J. P. (2004). Anxiété et dépression chez les épileptiques en population générale au Bénin (Afrique de l'Ouest). *L'Encéphale*, 30(3), 214-219.
- [58] Lertxundi, U., Hernandez, R., Medrano, J., Domingo-Echaburu, S., García, M., & Aguirre, C. (2013). Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals?. *Seizure*, 22(2), 141-143.
- [59] Alper, K., Schwartz, K. A., Kolts, R. L., & Khan, A. (2007). Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biological psychiatry*, 62(4), 345-354.

- [60] Williams, A. M., & Park, S. H. (2015). Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS drugs*, 29(2), 101-111.
- [61] Nickl-Jockschat, T., Paulzen, M., Schneider, F., & Grözinger, M. (2009). Drug interaction can lead to undetectable serum concentrations of quetiapine in the presence of carbamazepine. *Clinical neuropharmacology*, 32(1), 55.
- [62] de Leon, J., Santoro, V., D'Arrigo, C., & Spina, E. (2012). Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 8(3), 311-334.
- [63] Desseilles, M., Masson, A., De Nayer, A., Domken, M. A., Delatte, B., Gillain, B., ... & Detraux, J. (2016). Epilepsie et psychose. *Neurone*, 21(6 Suppl.).
- [64] Scott, A. I. (2005). College guidelines on electroconvulsive therapy: an update for prescribers. *Advances in Psychiatric Treatment*, 11(2), 150-156.
- [65] Ruppert, E., Lalanne, L., Foucher, J., Zimmermann, M. A., Hirsch, E., & Vidailhet, P. (2013). Electroconvulsive therapy for psychosis in a patient with epilepsy related to hypothalamic hamartoma. *Epileptic disorders*, 15(3), 347-351.
- [66] Lunde, M. E., Lee, E. K., & Rasmussen, K. G. (2006). Electroconvulsive therapy in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 9(2), 355-359.
- [67] Kerr, M. P., Mensah, S., Besag, F., De Toffol, B., Ettinger, A., Kanemoto, K., ... & Wilson, S. J. (2011). International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy.
- [68] de Toffol, B., Trimble, M., Hesdorffer, D. C., Taylor, L., Sachdev, P., Clancy, M., ... & Kanemoto, K. (2018). Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy & Behavior*, 88, 54-60.
- [69] de Toffol, B., Adachi, N., Kanemoto, K., El-Hage, W., & Hingray, C. (2020). Les psychoses épileptiques interictales. *L'Encéphale*, 46(6), 482-492.
- [70] Buranee, K., Teeradej, S., Chusak, L., & Michael, M. (2016). Epilepsy-related psychoses and psychotic symptoms are significantly reduced by resective epilepsy surgery and are not associated with surgery outcome or epilepsy characteristics: a cohort study. *Psychiatry research*, 245, 333-339.

[71] de Souza, E. A. P., & Salgado, P. C. B. (2006). A psychosocial view of anxiety and depression in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 8(1), 232-238.

[72] Andersen, K. M., Petersen, L. V., Vestergaard, M., Pedersen, C. B., & Christensen, J. (2019). Premature mortality in persons with epilepsy and schizophrenia: A population-based nationwide cohort study. *Epilepsia*, 60(6), 1200-1208.