

Épilepsie et dépression

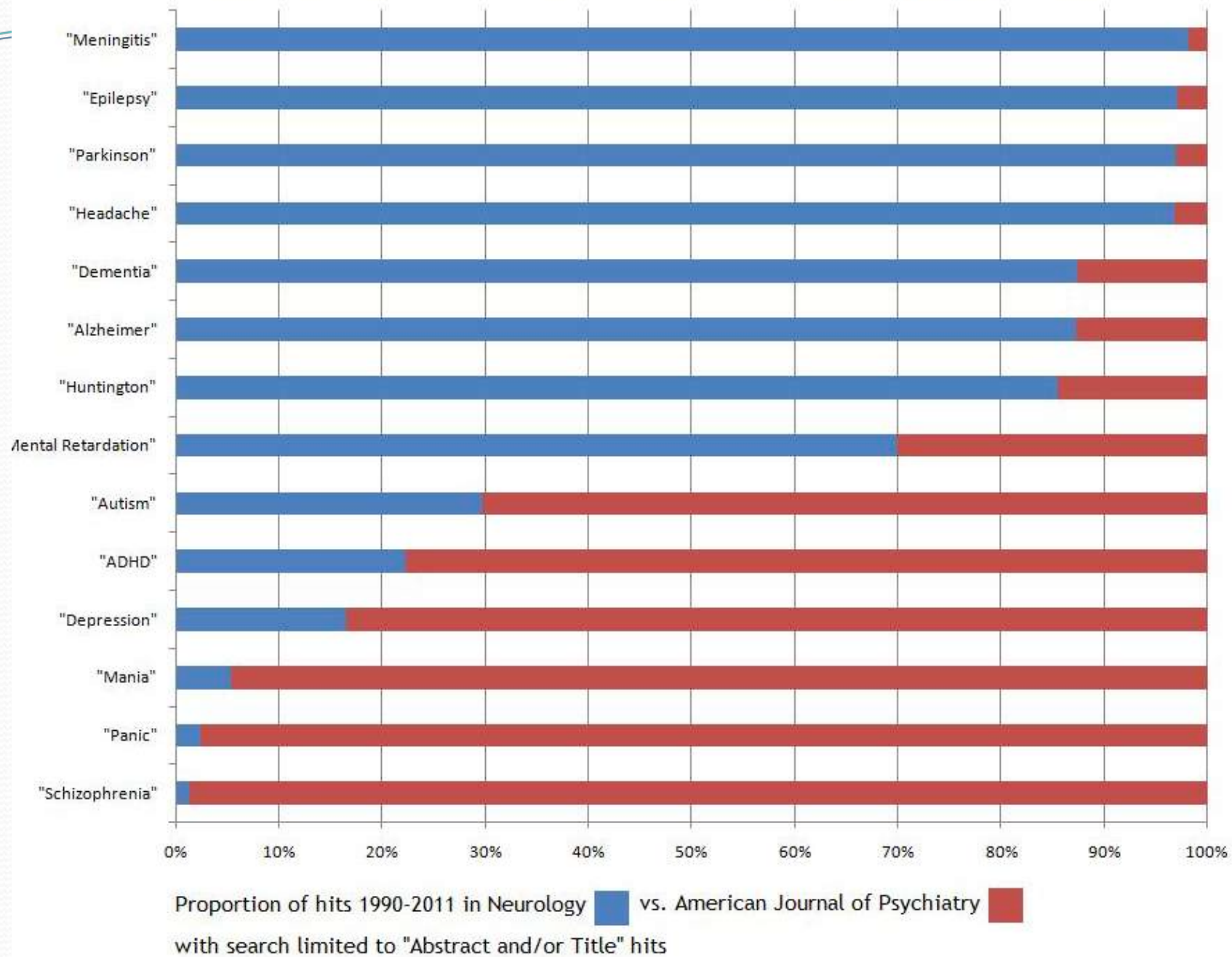
Dr Arnaud Biraben

CHU Rennes

Épilepsie et dépression se passent dans le cerveau

- Neurologues et psychiatres traitent le même organe!
- Une atteinte neurologique cérébrale retentit sur l'équilibre psychique
- Une atteinte psychique peut entraîner une (pseudo?)atteinte neurologique
- Quatre acteurs principaux : patient, entourage, neurologue et psychiatre

Which diseases are "neurological" and "psychiatric" ?



Relations épilepsie ↔ troubles psychiatriques

- Nombreux arguments
 - Troubles de l'humeur et accès psychotiques en rapport temporel avec les crises
 - Psychoses post critiques, intercritique ; normalisation forcée ;
 - Troubles de l'humeur post critiques ; dépression intercritique
 - Anxiété ...
 - Risque de récurrence des crises supérieur en présence de troubles psychiatriques
 - Pronostic post chirurgical de l'épilepsie influencé par les ATCD psychiatriques
 - Influence bidirectionnelle des traitements
 - Anti épileptiques influencent l'humeur, le psychisme 30% des troubles psychiques aigus dans l'épilepsie sont liés au traitement (Cockerell et al., 1996)
 - Anti psychotiques et anti dépresseurs peuvent influencer le seuil épileptogène

Patient, entourage

- Inconscient que sa **qualité de vie** est surtout influencée par son humeur plus que par ses crises
- S'il a une épilepsie ne veut pas reconnaître un trouble de l'humeur qui ne serait pas secondaire aux crises
- Ne veut pas, en plus d'être épileptique «être fou»
- Ne veut pas voir de psychiatre...ou prendre un autre médicament
- Pense que si l'épilepsie est guérie tout ira bien...

Neurologue

- Perçoit bien la souffrance morale du patient
- Cerne variablement la physiopathologie des troubles psychiatriques.
- Craint le suicide ou la SUDEP
- Sait que l'humeur est le facteur principal influençant la qualité de vie du patient
- Ne connaît pas les subtilités et différences entre les médicaments anti-dépresseurs et neuroleptiques, s'en méfie, interactions MAE, AD
- Les CNEP, ça n'est pas pour lui!

N'est habituellement pas psychiatre

Psychiatre

- Perçoit qu'il ne s'agit pas d'une présentation classique de pathologie psychiatrique
- Connaît très variablement la neurologie en général, l'épileptologie en particulier.
- Peut penser aussi que sans épilepsie tout irait bien
- Doute en cas de diagnostic de CNEP
- Se méfie des médicaments qu'il pourrait donner
- Interactions AD, MAE...

N'est habituellement pas neurologue

CHEZ LES PATIENTS ÉPILEPTIQUES

- Les **troubles de l'humeur** chez **40 à 60 %**
- Les **tentatives de suicide** estimées à 6 fois celles de la population non épileptique (25% IS vs 12%)
- L'**anxiété**, chez **13 à 30 %**
- Les **addictions**, chez **22 %**
- Le trouble avec déficit de l'attention (**TDAH**), chez **20% à 30%**
- Les **troubles somatoformes**, chez **20 à 30 %**
- Les **troubles psychotiques**, chez **7 à 10 %**,
- Les **troubles de la personnalité**, chez **0,7 à 2%**, dans épilepsie temporale de 13 à 35%

Kanner AM 2003, 2008 ,De Toffol B ,2003, Will T 2008 ,Mensah et al., 2007

Prévalence des troubles psychiatriques chez les patients épileptiques

- Dépression fréquente
- Risque de suicide augmenté

	Controls	Epilepsy
Major depressive disorder	10.7 (10.2-11.2)	17.4 (10.0-24.9)
Mood disorder	13.2 (12.7-13.7)	24.4 (16.0-32.8)
Anxiety disorder	11.2 (10.8-11.7)	22.8 (14.8-30.9)
Mood disorder, anxiety disorder, or dysthymia	19.6 (19.0-20.2)	34.2 (25.0-43.3)
Panic disorder or agoraphobia	3.6 (3.3-3.9)	6.6 (2.9-10.3)
Suicidal ideation	13.3 (12.8-13.8)	25.0 (17.4-32.5)
Any mental health disorder	20.7 (19.5-20.7)	35.5 (25.9-44.0)

Figures quoted as prevalence (95% CI). Patients without epilepsy (n=36727); patients with epilepsy (n=253). Adapted with permission from Blackwell Publishing.¹⁴

Table: Lifetime prevalence of psychiatric comorbidity in patients with epilepsy compared with the general population

Depression in epilepsy

A systematic review and meta-analysis



Kirsten M. Fiest, BSc
Jonathan Dykeman, BSc
Scott B. Patten, MD,
PhD
Samuel Wiebe, MD, MSc
Gilaad G. Kaplan, MD,
MSc
Colleen J. Maxwell, PhD

ABSTRACT

Objective: To estimate the prevalence of depression in persons with epilepsy (PWE) and the strength of association between these 2 conditions.

Methods: The MEDLINE (1948-2012), EMBASE (1980-2012), and PsycINFO (1806-2012) databases, reference lists of retrieved articles, and conference abstracts were searched. Content experts were also consulted. Two independent reviewers screened abstracts and extracted data. For inclusion, studies were population-based, original research, and reported on epilepsy and depression. Estimates of depression prevalence among PWE and of the association between

Results: Of 7,106 abstracts screened, 23 articles reported on 14 unique data sources. Nine studies reported on 29,891 PWE who had an overall prevalence of active (current or past-year) depression of 23.1% (95% confidence interval [CI] 20.6%-28.31%). Five of the 14 studies reported on 1,217,024 participants with an overall OR of active depression of 2.77 (95% CI 2.09-3.67) in PWE. For lifetime depression, 4 studies reported on 5,454 PWE, with an overall prevalence of 13.0% (95% CI 5.1-33.1), and 3 studies reported on 4,195 participants with an overall OR of 2.20 (95% CI 1.07-4.51) for PWE.

to be highly prevalent in PWE. These findings highlight the importance of proper identification and management of depression in PWE. *Neurology*® 2013;80:590-599

Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy

L.S. Boylan, MD; L.A. Flint, BA; D.L. Labovitz, MD, MS; S.C. Jackson, RN, MA; K. Starner, RN, MS; and O. Devinsky, MD

Abstract—Background: The two-thirds of patients with epilepsy who become seizure-free have a quality of life (QOL) similar to the general population. The major treatment challenge is patients with refractory epilepsy. Whereas neurologists typically focus on seizure reduction in the treatment of these patients, results of studies relating seizure frequency to QOL are conflicting. As depression is associated with reduced QOL in epilepsy and antiepileptic medications (AEDs) can cause depression, it is important to determine the relative roles of depression and seizure frequency in QOL in refractory epilepsy. **Methods:** Prospective evaluation was conducted of patients with refractory epilepsy being admitted to an inpatient video-EEG monitoring unit. The impact of clinical variables (age, sex, marital status, seizure frequency, duration and type of seizure disorder, seizure localization, number of AEDs, depression) on QOL was analyzed. **Results:** Depression was a powerful predictor of QOL ($n = 122$, $\beta = -35.8$, $p < 0.0001$). No other variable predicted QOL. Depression was common (54%), severe (19% with suicidal thoughts), underdiagnosed (37%), and largely untreated (17% on antidepressants). **Conclusions:** Treatment of depression may be inadequately prioritized in the management of intractable epilepsy.

Dépression et épilepsie

- N=122 (*Boylan et al., 2004*)
- Âge, sexe, état marital, fréquence des crises, durée d'évolution, nature du syndrome, localisation du foyer, nombre antiépileptiques, dépression
- Dépression, **seule** variable significative
- Dépression **fréquente** (54%), **sévère** (idées suicidaires chez 19%), **non diagnostiquée** (37%), **non** ou mal **traitée** (83%)

Dépression et épilepsie

- Prévalence de la symptomatologie dépressive en population générale: 10-20%
- Prévalence épisode dépressif caractérisé: 5-7%
- Dépression et pathologies neurologiques
 - Problème d'évaluation, certains items diagnostiques sont inutilisables
 - SEP (40-50%)
 - Parkinson (50%)
 - Post AVC (35%)
 - Épilepsie (20 à 80%)

ETIOPATHOGÉNIE ?

Cause ou conséquence?

- **L'approche psycho-sociale** : conséquences psychiques et sociales
- **L'approche causale** : répétition des crises d'épilepsie entraîne une dysfonction cérébrale durable qui serait à l'origine des manifestations psychiatriques
- **L'approche « comorbide »** : un organe, causes communes, deux conséquences ?

Modèles animaux

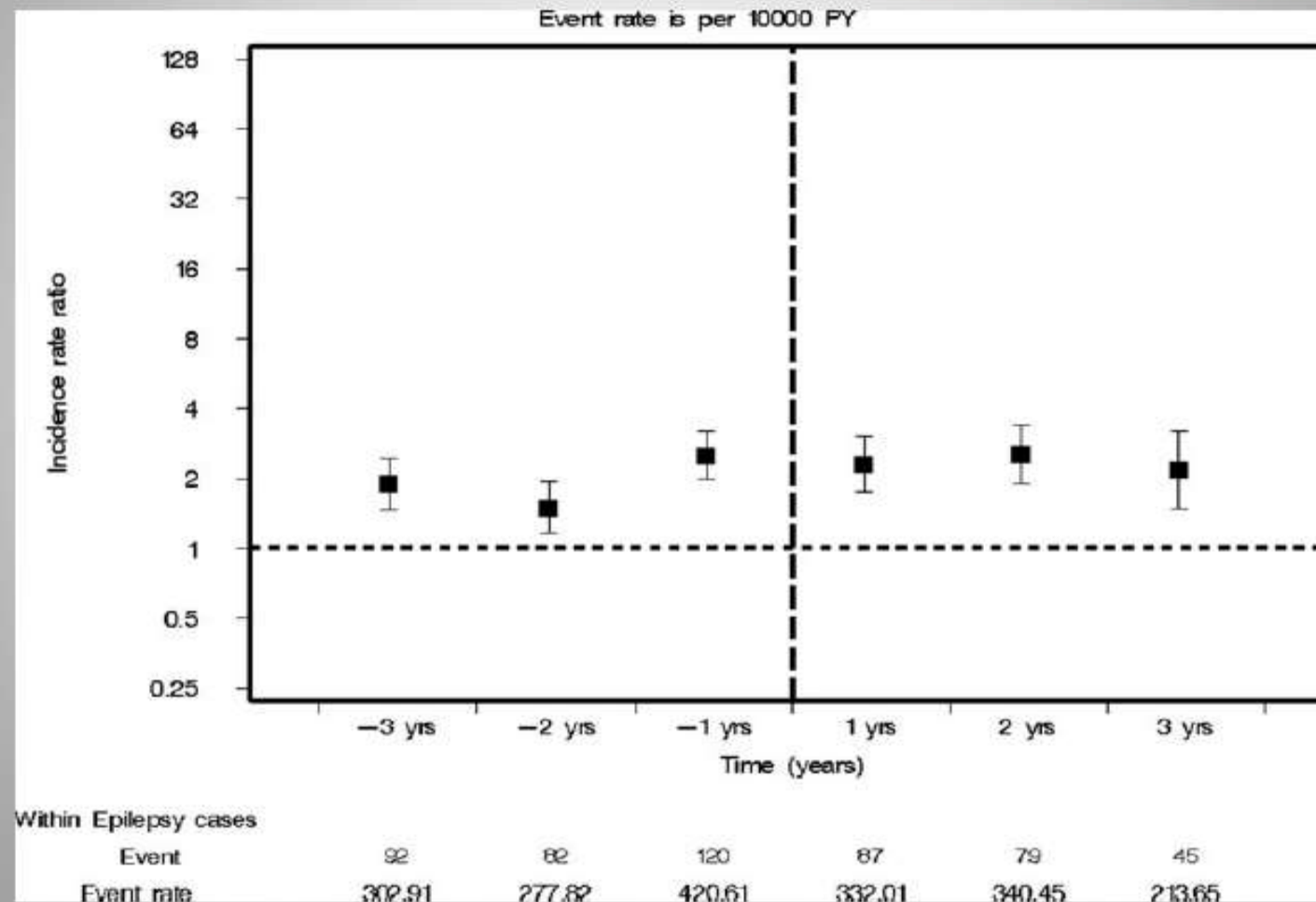
- Sur un modèle de rat épileptique chronique temporal on retrouve des mécanismes communs
 - L'épilepsie chronique met en jeu
 - **Mécanismes de l'inflammation** : le blocage des récepteurs hippocampiques aux interleukines 1 ont des effets « antidépresseurs » dans leur modèle animal, avec une amélioration des marqueurs comportementaux, endocrinologiques et biologiques de dépression, sans effet sur l'épilepsie elle-même.
 - D'où une dysrégulation du fonctionnement de l'**axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**, avec des taux élevé de corticostérone et une altération du test à la dexaméthasone
 - D'où une diminution de la **neurotransmission sérotoninergique** dans les voies liant le raphé médian et dorsal à l'hippocampe, possiblement liée à une up-régulation des autorécepteurs 5HT₁-A du raphé
 - Inversement la dépression
 - S'accompagne d'une diminution de neurotransmission sérotoninergique qui entraine une modification d'excitabilité corticale via les voies GLU et GABA favorisant l'émergence d'une épilepsie

Hypothèse bidirectionnelle

- Les pathologies psy précèdent souvent l'apparition des pathologies épileptiques :
 - Si ATCD de dépression : 3 à 7 x plus de risque
 - Si enfant avec TDAH : 3,5 x plus de risque
- Incidence des pathologies psy augmentée **après et avant** le diagnostic d'épilepsie

Trends in the incidence rate ratio for epilepsy versus controls with 95% confidence intervals for *depression* in the 3 years before and 3 years after epilepsy diagnosis.

Hesdorffer et al., Ann Neurol, 2012



Des spécificités

- Classifications internationales peu adaptées :
 - Critères rarement réunis
 - Pas de spécificité prise en compte
- Prise en compte des **rapports temporels** entre crise d'épilepsie et apparition des symptômes psychiatriques

Trouble dysphorique interictal

Le syndrome de Blumer

- **70% des patients** atteints d'une épilepsie partielle réfractaire
- Trouble chronique de l'humeur, **fluctuant** (au moins 3 épisodes de ce type)
- Durée : de **quelques heures à quelques jours**
- Au moins 3 sur 8 symptômes clés
- Possibles idées suicidaires, plaintes somatoformes
- **Sensible** rapidement aux antidépresseurs

Symptômes dysphorique

- **Les symptômes dépressifs :**
 - Humeur dépressive
 - Asthénie
 - Douleur
 - Insomnie
- **Les symptômes affectifs :**
 - Sentiment de peur et angoisse
- **Les « symptômes spécifiques» :**
 - Irritabilité
 - Euphorie
 - Instabilité thymique

Épilepsie et dépression

- Étiologie endogène commune de certaines épilepsies et dépressions

Déprilepsie

- Existence d'une dépression X 4 risque développement ultérieur d'une épilepsie (étude cas témoin, N=145 comparé à 290 contrôles), (*Hesdorffer et al., 2000*)



Impact pronostic négatif

- Comorbidités psychiatriques, facteur de risque de mauvaise réponse :
 - Aux antiépileptiques (Risque x 2,2)
 - Au traitement chirurgical de l'épilepsie : si absence d'ATCD psy, 13 x plus de chance d'efficacité complète de la lobectomie temporale
- Comorbidité dépressive associée :
 - À un contrôle des crises plus difficile
 - À des effets secondaires des antiépileptiques plus fréquents
 - À une moins bonne efficacité du traitement chirurgical
 - À une augmentation du risque de comportement suicidaire
 - À une qualité de vie diminuée
 - À une augmentation du coût de santé

Troubles psychiatriques iatrogènes

- **Les antiépileptiques ont des effets sur :**
 - Thymie
 - Anxiété
 - Psychose
 - Comportement
 - Cognition
 - Sommeil
- **Troubles psychiatriques de novo en post chirurgie :**
 - Dépression, anxiété, psychose
 - Prévalence entre 2 à 20%

molécule	dépression	psychose	autres
barbituriques	++	-	irritabilité, agressivité
carbamazépine	-	-	irritabilité
valproate	-	-	stupeur, coma
phénytoïne	++	+	sédation
lamotrigine	-	-	insomnie
gabapentine	-	-	-
levetiracetam	+	-	irritabilité, agressivité
topiramate	++	++	aphasie, lenteur
ethosuximide	-	++	
vigabatrin	++	++	agressivité
zonisamide	+	+	agitation

Tableau II. Effets psychiatriques des antiépileptiques

Épilepsie et dépression vue du neurologue

- **Sous diagnostiquée**

- parce que le cadre des dépressions majeures n'est pas adapté à l'épilepsie:
 - Une fois sur deux, pas de trouble caractérisé
 - Tableaux chroniques, fluctuants, entrecoupés de périodes d'amélioration transitoire anhédonie, fatigue, irritabilité, plus que tristesse durant plus de 15j
- parce que les symptômes sont inhabituels:
 - Préoccupations somatiques, douleurs, signes psychotiques, alternance de phases euphoriques brèves
- parce que la dépression est considérée comme un ajustement « normal » à la situation:
 - Chômage, solitude, fréquence des crises, absence de perspectives personnelles et professionnelles
- parce que la dépression est souvent confondue avec les effets secondaires du traitement
 - Perte d'appétit, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue, perte de concentration
- Parce que les neurologues ne la reconnaissent pas

- **Prise en charge?**

- Patient ne se sentant pas dépressif
- Dépression sous diagnostiquée, tableau fluctuant, chronique entrecoupé de périodes d'amélioration, interférences des MAE (pas toujours dans les cases du DSM...?)
- Refus de consulter le psychiatre «*je ne suis pas fou, mais épileptique*»
- Psychiatre et neurologue parfois gênés pour le traitement...

- Mais est-ce une épilepsie avec une comorbidité dépressive?

Ou

- une dépression avec comorbidité épileptique?

Il existe des moyens simples d'évaluation rapide

Validé en Français

- sensibilité 0,81,
- spécificité 0,90

Date de passation :

... / ... / 20 ...

Etiquette patient

Nom :

Prénom :

1 : jamais

2 : rarement

3 : parfois

4 : toujours ou souvent

Durant les 2 semaines écoulées :

(Mettez une réponse pour chaque item)

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

L'échelle *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy* (NDDI-E)¹, version Française², est une échelle validée de dépistage des épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) chez les patients avec une épilepsie.

Il s'agit d'un auto-questionnaire (rempli par le patient).

Le score total s'obtient en additionnant le score obtenu à chaque item.

Un score total supérieur strictement à 15 doit faire suspecter un épisode dépressif majeur.

La NDDI-E n'est pas une échelle de diagnostic de l'épisode dépressif majeur ni une échelle de sévérité de l'épisode. Il s'agit d'une échelle de dépistage. Si le score est $\geq$ à 15, il est donc conseillé de faire confirmer le diagnostic par une évaluation clinique psychiatrique.

¹ Gilliam et al., *The Lancet Neurology*, 2006

² Micoulaud-Franchi et al., *Epilepsy and Behavior*, 2015

Difficile à traiter? Idées reçues?

Review

Should antidepressant drugs of the selective serotonin reuptake inhibitor family be tested as antiepileptic drugs?

Hamada Hamid ^a Andres M. Kanner ^{b,*}

antidepressants of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) family not only **have been shown to be safe when used in patients with epilepsy (PWE)** but also **have been found to possess antiepileptic properties**

in animal models of epilepsy. In humans randomized to SSRIs vs. placebo for the treatment of major depressive episodes, the incidence of epileptic seizures was significantly lower among those treated with the antidepressants. These data raise the question of whether there is enough evidence that would support a randomized placebo-controlled trial to test antiepileptic effect of SSRIs in PWE. This article reviews the

Available online 8 February 2013

Keywords:

Temporal lobe epilepsy

Raphe nuclei

Intractable epilepsy

Genetically epilepsy-prone rats

antidepressants of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) family not only have been shown to be safe when used in patients with epilepsy (PWE) but also have been found to possess antiepileptic properties in animal models of epilepsy. In humans randomized to SSRIs vs. placebo for the treatment of major depressive episodes, the incidence of epileptic seizures was significantly lower among those treated with the antidepressants. These data raise the question of whether there is enough evidence that would support a randomized placebo-controlled trial to test antiepileptic effect of SSRIs in PWE. This article reviews the preclinical and clinical data to address this question.

ANTIDEPRESSEURS

- Meta analyse sur 75873 patients (tous les essais cliniques psychotropes vs placebo) :
 - IRS et IRSNA diminution de l'incidence des crises (RR=0,48)
 - Seul bupropion (Ziban®) et clomipramine (Anafranil®) augmentaient l'incidence
 - Risque de crise x 19 chez les patients dépressifs traités par placebo
- **Usage possible et même NECESSAIRE**
- IRS et IRSNA en première intention dose progressive :
 - Préférer Sertraline (Zoloft®), Citalopram (Seropram®)
 - Paroxétine (Deroxat®) , Fluoxétine (Prozac®)(monitorage si Tégrétol®)
- Augmentation des doses si inducteur enzymatique (Tégrétol® voire Epitomax®, Trileptal® à forte dose)
- EXPLICITER LA NOTICE

Patient, entourage

- Lit très bien les fiches des médicaments anti dépresseurs ou neuroleptiques...

Précautions d'emploi :

La surveillance du traitement par XXXX doit être renforcée :

- *Chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène ; la survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement ;....*

Habituellement n'est ni neurologue, ni psychiatre...

Neurologues et psychiatres

- Nécessité de collaborer
 - Prise en charge des patients épileptiques «rationnalisée»
- Nécessité d'améliorer nos pratiques
 - Essais thérapeutiques ? Anti dépresseurs, neuroleptiques
 - Evaluation pré et post chirurgicales
- Élaborer des recommandations, des guide lines ensemble
- Intégrer ces bonnes pratiques au parcours de soins des patients épileptiques