



Université Lille 2  
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude des risques de dépression chez 39 patients épileptiques  
traités par LEVETIRACETAM**

Présentée et soutenue publiquement le 26/06/2014 à 16 heures  
au **Pôle Recherche**  
Par **Alice CAHN**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Louis VALLEE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre DELION**

**Monsieur le Docteur Renaud JARDRI (MCU-PH)**

**Madame le Docteur Roseline CAUMES**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Louis VALLEE**

---

## Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
CDRS	Children's Depression Rating Scale
CIM10	Classification Internationale des Maladies, troubles mentaux et troubles du comportement, dixième édition
CFTMEA	Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent
CSP	Catégorie Socioprofessionnelle
DISC-R	Diagnostic Interview Schedule for Children-Revised
DSM	Manuel Diagnostique et Statistique
GABA	Acide Gamma Amino Butyrique
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
Kiddie-SADS	Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
PET	Tomographie par Emission de Positons
QI	Quotient intellectuel

# TABLE DES MATIERES

Introduction .....	1
.I. Epilepsie .....	1
A. Généralités .....	1
B. Traitements antiépileptiques .....	2
C. Troubles cognitifs et épilepsie .....	3
.II. Dépression chez l'enfant.....	6
A. Généralités .....	6
B. Outils d'évaluation de la dépression .....	7
C. Traitements de la dépression .....	9
D. Dépression et troubles cognitifs.....	10
.III. Epilepsie et Dépression .....	11
A. Physiopathologie .....	11
B. Généralités .....	13
C. Facteurs de risque .....	14
D. Traitements de la dépression chez l'enfant épileptique .....	15
.IV. Traitements antiépileptiques et dépression.....	16
A. Généralités .....	16
B. Levetiracetam .....	17
.V. Objectifs de l'étude.....	19
Matériel et méthode.....	21
.I. Population étudiée.....	21
A. Critères d'inclusion .....	21
B. Critères d'exclusion .....	21
.II. Recueil de données.....	22
A. Facteurs de risque sociodémographiques .....	22
B. Facteurs neurobiologiques : .....	23
.III. Evaluation de la dépression.....	24
.IV. Critères d'évaluation de l'étude .....	25
.V. Ethique et suivi des patients .....	26
.VI. Analyses statistiques .....	26
Résultats.....	28
.I. Population générale.....	28

A.	Description sociodémographique.....	28
B.	Données cliniques de la population.....	28
.II.	Taux de dépression .....	29
A.	Selon l'échelle CIM 10 .....	29
B.	Selon l'échelle CDI .....	29
C.	Selon les deux échelles.....	30
.III.	Etude des facteurs de risque liés à la dépression:.....	30
A.	Facteurs sociodémographiques.....	30
B.	Facteurs cliniques : .....	32
.IV.	Comparaison entre les deux échelles de diagnostic.....	35
A.	Résultats concordants .....	35
B.	Résultats discordants.....	38
.V.	Evaluation neuropsychologique.....	40
	DISCUSSION.....	41
.I.	Dépression et LEVETIRACETAM .....	41
.II.	Dépression et échelles d'évaluation. ....	46
A.	Méthodes d'évaluation dans notre étude .....	46
B.	Echelles et dépression des patients épileptiques, comparées à la littérature .....	48
C.	Dépression et Facteurs de risques.....	52
	CONCLUSION.....	59
	BIBLIOGRAPHIE .....	62
	Annexe 1 .....	68
	Annexe 2 .....	70
	Annexe 3 .....	73

# INTRODUCTION

## **.I. Epilepsie**

### **A. Généralités**

Une crise épileptique est définie, selon la Commission de la Classification de la Terminologie de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie, comme la survenue transitoire de signes cliniques et symptômes en réponse à une activité anormale excessive et synchrone du cerveau.(1)

Selon la définition datant de 1989, la maladie épileptique est définie par la survenue d'au moins deux crises épileptiques séparées de 24 heures.

Selon la version révisée de la Commission de 2005, l'épilepsie est un trouble du fonctionnement cérébral caractérisé par une prédisposition aux crises d'épilepsie, et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, sociales et psychologiques que cela entraîne.

La nouvelle définition de l'épilepsie est la survenue d'au moins une crise d'épilepsie associée à un trouble de l'adaptation du fonctionnement cérébral, pouvant être responsable d'autres crises d'épilepsie. (2)

La prévalence générale de l'épilepsie chez les enfants varie de 3 à 6 /1000. (3)  
Mais on note de grandes variabilités, en fonction des pays, des caractéristiques démographiques des populations, et de la difficulté à harmoniser les définitions. (4)

Il existe différentes façons de classer ou de regrouper les types d'épilepsie.

Une épilepsie peut être classée en fonction de la cause sous-jacente, ou de son point de départ, responsable de l'hyperactivité neuronale.

Une épilepsie est dite idiopathique comme n'ayant pas de cause sous-jacente, en dehors d'une cause génétique (5), et symptomatique comme ayant une cause sous-jacente, lésionnelle.

Les crises épileptiques généralisées débutent à un endroit qui peut différer d'une crise à l'autre, mais mettent en jeu rapidement des réseaux bilatéraux de neurones. Les crises épileptiques focales ou partielles débutent au sein de réseaux limités à tout ou une partie d'un seul des deux hémisphères, selon la Commission.

On parle de syndrome électroclinique lorsque l'ensemble des signes cliniques et électroencéphalographiques représentent une entité clinique distincte et reconnaissable. (2) Ces signes cliniques sont définis par l'examen clinique et le retentissement cognitif, l'âge de début des crises, le ou les types de crises, le caractère idiopathique ou non de l'épilepsie, les anomalies électroencéphalographiques critiques et intercritiques. (6)

## **B. Traitements antiépileptiques**

Les traitements antiépileptiques agissent sur le système nerveux central en bloquant la synchronisation, la dépolarisation et l'excitabilité neuronale.

Ils peuvent soit diminuer le système excitateur par l'intermédiaire du récepteur au glutamate, soit majorer le système inhibiteur par l'intermédiaire du récepteur GABA (7), soit agir sur la membrane, par action sur les canaux sodiques et calciques.

Mais ils peuvent également agir sur d'autres localisations et altérer d'autres fonctions, à l'origine de leurs effets secondaires.(8)

Le choix d'un traitement antiépileptique se fait en fonction du syndrome épileptique, du type de crise, de la pharmacologie du médicament antiépileptique (forme galénique, métabolisme, biodisponibilité) et des potentiels effets secondaires.(6)

Les troubles neurologiques les plus fréquents rapportés sont : fatigue, somnolence, sensation d'étourdissement, dysarthrie, ataxie, diplopie, céphalées. Les troubles psychologiques les plus fréquemment rapportés sont : irritabilité, agitation, anxiété, dépression, psychose. (8)

Ces effets secondaires sont liés à la dose, à la tolérance, à la durée d'introduction du traitement. (9)

Après deux années de traitement, lorsque des crises invalidantes persistent malgré l'utilisation de trois antiépileptiques, seuls ou en association, on parle de pharmacorésistance.

Plus le nombre de traitements antiépileptiques est grand, plus le risque d'avoir un effet secondaire d'un traitement ou de l'interaction de deux traitements est grand. (10)

### **C. Troubles cognitifs et épilepsie**

Les enfants épileptiques ont plus de risques de développer des troubles cognitifs, dont des troubles de l'attention, de la concentration, de mémorisation. Ceux-ci peuvent être à l'origine de difficultés scolaires. (11)

Ces troubles cognitifs sont dus à plusieurs facteurs, notamment le type de syndrome, l'âge de début des crises, le type et la fréquence des crises, les traitements antiépileptiques, l'environnement psychosocial et familial. (9,12)

S'il existe une lésion à l'origine des crises, en fonction de sa localisation, d'autres troubles plus spécifiques peuvent apparaître :

Les troubles du langage sont fréquents chez les enfants épileptiques (13), surtout dans les épilepsies symptomatiques d'une lésion touchant l'hémisphère gauche (si l'enfant est droitier), zone où se développe le langage. Ces troubles du langage sont à l'origine d'une baisse de l'estime de soi et peuvent favoriser l'apparition de symptômes anxieux ou dépressifs. (13)

S'il existe une lésion du lobe pariétal, d'autant plus si la lésion est localisée au niveau de l'hémisphère droit, des troubles visuoconstructifs se développent, suite à l'atteinte de la perception spatiale. (14)

L'étiologie de l'épilepsie joue un rôle important : les patients ayant une épilepsie symptomatiques et /ou focale ont plus de risques de développer des troubles cognitifs que les patients ayant une épilepsie idiopathique. (9)

La fréquence des crises entre en compte, mais même lorsque les crises semblent contrôlées, des décharges épileptiques interictales peuvent majorer, ou être à l'origine de troubles cognitifs.

Ainsi, dans l'épilepsie bénigne rolandique, la fréquence des décharges intercritiques est corrélée à l'importance des troubles neuropsychologiques, tels que des troubles mnésiques et du langage.

Ceci est dû à l'atteinte temporelle et aux décharges interictales qui altèrent la synaptogénèse et l'homéostasie, par interférence des décharges avec les ondes lentes normalement présentes durant le sommeil. Ceci altère la plasticité neuronale qui est nécessaire à l'apprentissage. (12)

Les troubles cognitifs peuvent également être dus aux traitements antiépileptiques: en effet, certains entraînent des troubles de l'attention et des fonctions exécutives, mais aussi des troubles des fonctions mnésiques et du langage. (15)

Des troubles du comportement tels qu'une irritabilité, une faible tolérance à la frustration, une impulsivité, sont parfois dus aux traitements, ainsi que certains troubles de l'humeur, dont la dépression. Ces troubles sont d'autant plus importants qu'il s'agit d'une polythérapie. (16)

En effet, les traitements antiépileptiques peuvent entraîner des troubles cognitifs en diminuant l'excitabilité neuronale et en interférant avec le réseau neuronal normal. (9)

Enfin, concernant le niveau socioéconomique des parents, il apparaît comme un des facteurs les plus importants dans le développement de l'intelligence (par mesure du QI) chez les enfants épileptiques, dans certaines études.(17,18)

## **.II. Dépression chez l'enfant**

### **A. Généralités**

La dépression de l'enfant présente, par rapport à celle de l'adulte, des caractéristiques sémiologiques qui lui sont propres, et qui ont été reconnues depuis le congrès de l'union européenne des pédopsychiatres de Stockholm en 1971.

La prévalence de la dépression chez l'enfant varie de 0.5% à 2-3% dans la population générale (19), de 4 à 8% chez les adolescents(20)(21). En population clinique (enfants consultants, hospitalisés), la fréquence peut atteindre 20 à 25% de la population. (19,22)

Il existe une grande variabilité de symptômes chez l'enfant déprimé, parfois peu spécifiques, ce qui peut rendre le diagnostic complexe. (21)

Selon la conférence de consensus de l'épisode dépressif de l'enfant de 1995 (23), il existe des éléments qui doivent alerter. D'une part dans son discours, on retrouve des aspects négatifs tels qu'une anhédonie, une aboulie, une perte de l'estime de soi, un sentiment de dévalorisation, d'impuissance, de culpabilité, de désespoir.

D'autre part, sur le plan de son comportement une irritabilité, une agitation, une excitation, une opposition, ou à l'inverse des moments de repli, d'isolement et d'inertie sont retrouvés. Il peut également être perçu une amimie, avec un visage peu souriant et parfois l'impression d'un enfant indifférent au monde extérieur. (24)

Sur le plan des conduites instinctives, des troubles du comportement alimentaire peuvent être associés tels qu'une anorexie (chez les plus jeunes) ou au contraire une boulimie (chez les enfants plus grands ou pré pubères).

Souvent sont associés des troubles du sommeil avec refus ou difficultés d'endormissement, et parfois des cauchemars.

Sur le plan cognitif il s'y associe des troubles de l'attention, de la concentration et de la mémorisation aboutissant parfois à des difficultés, voire un échec scolaire, (24) pouvant majorer à leur tour les troubles dépressifs ou anxieux. (21)

Enfin, des troubles somatoformes sont parfois au premier plan chez l'enfant comme des douleurs abdominales, des céphalées, à l'origine parfois des difficultés de diagnostic.

Selon l'âge, les symptômes présentés peuvent être différents. Une irritabilité, une excitabilité, alternant avec des phases de repli et d'inertie motrice sont plus rapportés chez l'enfant. Chez l'adolescent, on retrouve plus de troubles des conduites, de troubles oppositionnels, et parfois une auto agressivité avec risques de passage à l'acte suicidaire. (23)

## **B. Outils d'évaluation de la dépression**

Les classifications diagnostiques internationales (CIM 10) et américaines (DSM IV) reprennent les caractéristiques communes des symptômes dépressifs chez l'enfant et chez l'adulte, et y ajoutent quelques spécificités de l'enfant.

Selon la classification américaine DSM IV, le diagnostic d'épisode dépressif majeur d'un enfant ou d'un adolescent repose sur un changement d'humeur durant au moins deux semaines, et comprends une diminution de l'humeur ou une irritabilité et/ou une diminution de l'intérêt ou du plaisir, associé à d'autres symptômes :

idées suicidaires, troubles du sommeil ou de l'appétit, baisse de concentration, d'énergie, sentiment de culpabilité exagéré. (20)

La CIM 10 classe, en fonction du nombre et de la sévérité des symptômes, différents degrés de dépression : léger, moyen et sévère, avec ou sans symptômes psychotiques, avec ou sans symptômes somatiques (équivalents de mélancoliques).

Les symptômes doivent exister depuis au moins deux semaines et sont divisés en symptômes typiques : abaissement de l'humeur, diminution de l'intérêt ou du plaisir, diminution de l'énergie ; et atypiques : diminution de l'attention et de la concentration, diminution de l'estime de soi, idées de culpabilité ou de dévalorisation, attitude pessimiste face à l'avenir, idées ou actes auto agressifs ou suicidaires, perturbation du sommeil, diminution de l'appétit. (Annexe 1)

Une dépression est retenue si le patient présente au moins deux symptômes typiques et au moins deux autres symptômes atypiques.

La Classification Française CFTMEA, classification de référence en pédopsychiatrie, retient l'idée d'une spécificité chez l'enfant et l'adolescent, comme une perspective dynamique et multifactorielle de l'enfant, pouvant se modifier en fonction des soins proposés.

Cette classification a récemment établi des correspondances avec la CIM 10, permettant leur usage concomitant, et ainsi de tenter d'harmoniser les différentes classifications.

Il existe par ailleurs des entretiens standardisés, remplis par les parents ou par les enfants. Les plus connus sont Kiddie-SADS et DISC-R, les échelles CDI et CDRS-R (23).

L'échelle CDI, Children Depression Inventory, a été développée en 1985 par Kovacs, en s'inspirant de l'échelle adulte BDI. (Beck Depression Inventory) (25)

Il s'agit d'une échelle d'autoévaluation, utilisée fréquemment comme échelle de dépistage chez l'enfant entre 7 et 18 ans, et recommandée par l' HAS. (26) C'est l'outil d'autoévaluation le plus utilisé pour la dépression chez l'enfant. Elle évalue l'intensité de la dépression et comprend 27 items, évaluant 3 degrés de sévérité pour chaque proposition (Annexe 2). Le score peut aller de 0 à 54.

Elle évalue différents aspects de la dépression comme le sentiment de tristesse, les relations sociales, le sentiment de d'inutilité, la dévalorisation, l'anhédonie. (21) Elle prend également en compte les difficultés scolaires que peuvent rencontrer ces enfants, qui sont secondaires à la dépression, et qui peuvent eux-mêmes majorer leurs troubles. (25) Enfin, les difficultés relationnelles qui peuvent être rencontrées sont recherchées. (27)

Un score supérieur à 15 correspond à une dépression d'intensité sévère, selon les recommandations françaises.

### **C. Traitements de la dépression**

Selon la conférence de consensus (23) sur les troubles dépressifs de l'enfant, et selon les recommandations de l'AFSSAPS de 2008, le traitement de première intention repose sur la psychothérapie.

Le soutien familial et les thérapies familiales ont également leur importance dans la prise en charge globale de l'enfant. Les traitements antidépresseurs apparaissent en seconde ligne de traitement chez l'enfant, en l'absence d'amélioration.

Pour les adolescents, selon l'AFSSAPS, le traitement par psychothérapie est recommandé en première intention, sauf si l'épisode dépressif, caractérisé par la classification de la CIM10 ou du DSM IV, est d'intensité sévère. Il pourra alors se justifier en première intention, ou en seconde intention, en cas d'inefficacité de la psychothérapie seule.

Le traitement antidépresseur recommandé est un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine.(13, 26,27)

Du fait du risque de levée d'inhibition, suite à l'introduction du traitement antidépresseur, une surveillance étroite du risque suicidaire est nécessaire, les premières semaines de traitement.

#### **D. Dépression et troubles cognitifs**

Une dépression peut majorer les difficultés d'apprentissage, qui peuvent eux même causer ou majorer les symptômes dépressifs. (30–32)

Ces troubles des apprentissages sont liés aux difficultés de concentration, d'attention et de mémorisation que peut entraîner une dépression. (33) Ceci peut être aggravé par les troubles du sommeil souvent présents lors d'une dépression (34), ou aux comorbidités parfois associées telles que les troubles déficits de l'attention avec hyperactivité (31), ou à l'anxiété générée par ces difficultés. (35)

L'échec ou les difficultés scolaires sont à l'origine de troubles du comportement et des interactions sociales (33), qui conduisent parfois à un isolement.

Par ailleurs, les traitements antidépresseurs, en particuliers les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, peuvent parfois entraîner aussi des troubles mnésiques et des troubles de la vigilance, de l'attention. (36,37)

Enfin, les patients ayant un retard mental ont de plus hauts risques de développer des troubles psychopathologiques, tels que l'anxiété ou la dépression (allant de 20 à 40%). (21) Ces risques sont liés à d'autres facteurs notamment des facteurs biologiques, neurologiques (cause et sévérité du retard mental) et psychosociaux. (16)

### **.III. Epilepsie et Dépression**

#### **A. Physiopathologie**

Chez les patients présentant une épilepsie partielle temporale, une dépression est plus fréquemment retrouvée que dans les autres types d'épilepsie. (38,39) Ceci a également été démontré pour les épilepsies partielles frontales. (8,40)

De même, chez les patients dépressifs, des études par neuroimagerie et neuropsychologie ont démontré des dysfonctionnements au niveau des lobes frontaux et temporaux. (41,42) Ceci a été démontré chez l'adulte.

On retrouve un lien bidirectionnel entre épilepsie et dépression. En effet, si les patients épileptiques ont plus de risques de développer une dépression, les patients aux antécédents de dépression ou de tentative de suicide, ont également plus de risque de devenir épileptiques que dans la population générale. (40) Parfois même, des signes de dépression sont présents avant la première crise d'épilepsie. (43)

Il semble donc exister des mécanismes physiopathologiques communs entre épilepsie et dépression. (21)

Chez l'adulte, il a été démontré qu'il existe en effet une diminution de la fonction sérotoninergique, qui a un impact important dans le développement de la dépression, et semble également jouer un rôle dans l'épilepsie. (38)

La sérotonine, ou 5-hydrotryptamine, est synthétisée par les neurones sérotoninergiques, dont les noyaux se trouvent notamment au niveau des structures limbiques (cortex préfrontal, hippocampe, thalamus, hypothalamus et noyaux amygdaliens), jouant un rôle dans les émotions. Elle possède différents récepteurs, jouant un rôle différent en fonction de leur type ou de leur localisation. Les récepteurs 5-HT 1 sont des autorécepteurs, situés au niveau des neurones sérotoninergiques.

Le récepteur 5-HT 1A, semble en particulier impliqué dans les mécanismes de développement de la dépression. Celui-ci a été retrouvé en diminution au niveau du lobe temporal, à la fois chez les patients présentant une épilepsie temporale, et chez les patients présentant une dépression. (38)

De plus, des anomalies structurelles et fonctionnelles des cortex temporaux et frontaux ont été mises en évidence chez les patients atteints d'épisode dépressif majeur sur les imageries standards (IRM et PET scanner). Ceci a également été démontré chez l'enfant.(44,45)

Même si des anomalies au niveau des lobes temporaux et frontaux ont été mis en évidence chez les enfants et adolescents suivis pour épisodes dépressifs majeurs, et que les enfants ayant une épilepsie temporale semblent plus susceptibles de développer des dépressions,(21,46,47) peu de données existent sur le mécanisme physiopathologique précis entre ces deux pathologies, chez l'enfant.

On peut supposer tout de même qu'une origine génétique développementale commune existe entre ces deux pathologies. (41)

## **B. Généralités**

Dans 28.6% des cas, il existe, chez les enfants épileptiques, des troubles psychiatriques associés contre 6.6% des enfants de la population générale. (48)

Ces troubles psychiatriques sont retrouvés jusque 60% des cas, lorsque l'épilepsie est symptomatique, et de manière plus importantes (2 à 6 fois plus) que dans les autres maladies chroniques ne touchant pas le système nerveux central, comme le diabète ou l'asthme par exemple. (16,49) (50,51)(48,52,53)

Les troubles psychiatriques le plus souvent retrouvés chez les patients épileptiques sont les troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité ( surtout chez patients présentant une épilepsie idiopathique), (48)les troubles du comportement avec troubles oppositionnels, la dépression, l'anxiété, et parfois des troubles psychotiques, notamment les troubles envahissant du développement. (50,54)

La prévalence de la dépression chez les enfants épileptiques varie de 23 à 26% (55)(56), avec un taux pouvant s'élever jusque 55% en fonction des études, avec des risques de suicide pouvant être jusque cinq fois plus importants que dans la population générale. (57)

Les patients épileptiques semblent intérioriser plus que les autres enfants, et sont donc plus à risque de présenter des plaintes somatiques, de développer des symptômes anxieux ou dépressifs. (48)

Des symptômes anxieux, ainsi que des troubles de l'attention sont souvent associés à la dépression chez les patients épileptiques. (21,50,58)

Les présentations cliniques de la dépression peuvent être soit typiques de patients non épileptiques, soit atypiques avec peu de troubles du sommeil et de l'appétit, mais plus de ruminations, d'idées négatives sur eux-mêmes, leur famille, leurs amis et plus d'irritabilité. (51)

Le risque d'idées suicidaires chez les patients épileptiques n'est pas négligeable, et plus important que dans la population générale : 20% d'idées suicidaires ont été retrouvées chez des enfants de 5 à 16 ans présentant une épilepsie, sans trouble cognitif associé (taux estimé à 5.2% dans la population générale de 9 à 17 ans). (50,59)

### **C. Facteurs de risque**

De nombreux facteurs de risque associés à la dépression chez les patients épileptiques ont été mis en évidence. (51)

Sur le plan clinique, on retrouve l'âge de début des crises, les troubles cognitifs tel que le retard mental, la durée de l'épilepsie, la fréquence et la sévérité des crises, le type d'épilepsie : partielle ou généralisées, le nombre et le type de traitements antiépileptiques. (60)

Sur les plan des facteurs socio démographiques (61) : on retrouve les facteurs associés tels que l'âge, le sexe, le niveau socioéducatif, (47) les antécédents personnels ou familiaux de dépression.

D'autres facteurs psychosociaux entrent en jeu comme : la peur des crises, la perception de la maladie, par l'enfant lui-même et par ses pairs, la stigmatisation des crises, l'anxiété liée au caractère imprévisible des crises, (48) l'anxiété et les troubles psychiatriques familiaux, (56) le support social (61) et familial, les difficultés d'intégration, (13) l'isolement social, les troubles et difficultés d'apprentissage, (53) les évènements de vie négatif ou stressant. (62)

## **D. Traitements de la dépression chez l'enfant épileptique**

La dépression chez l'enfant épileptique est souvent sous diagnostiquée et peu traitée. (41)

Plusieurs raisons peuvent l'expliquer : le manque de sensibilité des praticiens à cette approche de la maladie épileptique, la présentation atypique des symptômes, ou la crainte de voir apparaître une recrudescence de crises convulsives. (57)

Or, en termes de bénéfice-risque, en raison du lien bidirectionnel décrit, le traitement de la dépression chez le patient épileptique, ainsi que la prise en charge des autres facteurs de risque associés, diminue la fréquence des crises.

Le traitement par inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine est le traitement de référence pour ces patients(50,57).

De plus, le traitement antidépresseur par inhibiteurs de recapture de la sérotonine possède un faible potentiel épiléptogène, (57) et pourrait même avoir un rôle protecteur vis-à-vis des crises. (63) Ceci s'explique par le mécanisme physiopathologique commun associé à une baisse de sérotonine, en particulier au niveau du lobe temporal, chez les patients épileptiques et dépressifs.

La prise en charge de la dépression chez ces patients permet également de mieux contrôler les crises, en favorisant l'observance des traitements. (57) Elle permet enfin d'améliorer leur qualité de vie, notamment en améliorant les troubles du sommeil associés.

Peu d'études ont cependant été réalisées pour le traitement de l'épisode dépressif de ces enfants, en terme de psychothérapie, (13,64) mais il semble que les thérapies cognitivo comportementales, thérapies de soutien, psychoéducation et méthodes de relaxation puissent être bénéfiques voire nécessaires pour certains patients, et devraient être associées aux traitements proposés. (50,63)

## **.IV. Traitements antiépileptiques et dépression**

### **A. Généralités**

En agissant sur le système nerveux central, de nombreux antiépileptiques peuvent entraîner des troubles cognitifs et des dépressions. (21)

Les épilepsies dites pharmacorésistantes sont le plus souvent associées à des troubles cognitifs, (65) comme par exemple certains syndromes épileptiques sévères, comme le syndrome de Lennox Gastaut. (60)

Parmi les traitements antiépileptiques, les traitements GABAergiques tels que les benzodiazepines et les barbituriques, PHENYTOINE ou PHENOBARBITAL, peuvent entraîner des troubles cognitifs tels que troubles de l'attention, de la concentration et troubles mnésiques. (52,62,66)

Les nouveaux antiépileptiques, tels qu'OXACARBAZEPINE, LAMOTRIGINE, ou LEVETIRACETAM, semblent, eux, entraîner moins de troubles cognitifs. (11,17,67)

Les troubles cognitifs et de l'humeur étant liés, les traitements antiépileptiques de première génération, tels que PHENYTOINE ou PHENOBARBITAL, peuvent également entraîner des dépressions. (52,62,66)

A l'inverse, les traitements antiépileptiques par LAMOTRIGINE ou CARBAMAZEPINE ont un effet positif sur l'humeur, (68) par action au niveau amygdalien.

Le traitement par LAMOTRIGINE est parfois utilisé dans les troubles bipolaires chez l'adulte, surtout en prévention des épisodes dépressifs. (69) Il pourrait avoir un intérêt chez les enfants épileptiques présentant une dépression, ou à haut risque de dépression. (50)

ETHOSUXIMIDE est un traitement antiépileptique, utilisé dans l'épilepsie absence de l'enfant. Il agit par l'intermédiaire de canaux calciques au niveau du thalamus, et entraîne peu d'effet secondaire, notamment peu de troubles cognitifs. (54,70)

Très rarement peuvent apparaître, après un traitement antiépileptique ou chirurgical ayant permis un arrêt complet des crises, des troubles psychiatriques tels qu'une dépression ou une psychose. (66) (47, 49)

Il s'agit du phénomène de normalisation forcée. Celui-ci apparaît le plus souvent pour des patients ayant déjà des antécédents psychologiques. (63)

## **B. Levetiracetam**

Le Levetiracetam est un nouvel antiépileptique, introduit sur le marché en 2007, indiqué en monothérapie chez les patients de plus de seize ans, pour le traitement des épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire. (7,71,72)

Chez l'enfant de plus de quatre ans et l'adolescent, il est indiqué pour les épilepsies partielles réfractaires, (73) mais aussi pour les enfants de plus de douze ans, sur les épilepsies généralisées idiopathiques et l'épilepsie myoclonique juvénile, souvent en seconde ligne de traitement. (72,73)

Il est de plus utile car ces épilepsies touchent souvent les adolescents, et, compte tenu du risque tératogène du VALPROATE, il apparaît comme une alternative thérapeutique pour les jeunes filles en âge de procréer. (74)

Enfin, son interaction est très faible avec les autres traitements antiépileptiques. (11)

Sur le plan moléculaire, son effet antiépileptique est particulier : il n'agit ni directement sur les récepteurs GABA, ni sur les récepteurs GLUTAMATE, ni sur les canaux calciques ou sodiques. (73)

Il interagit avec une vésicule synaptique SV 2 A, protectrice contre les crises. (7,74) Son effet psychotrope précis n'a cependant pas encore été élucidé.

La dose pédiatrique usuelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg/jour. (73)

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés chez l'enfant sont : somnolence (environ 20%), céphalées (18.4%), troubles digestifs tels que vomissements, anorexie (environ 20%), rhinopharyngite (11%), fièvre (9.2%), malaise (8.3%).(75)

Des troubles psychologiques ont été également rapportés chez l'enfant : troubles du comportement, tels qu'une agressivité (12%), nervosité (10%), des troubles de la personnalité (8%), labilité émotionnelle (6%), dépression (7.4%), agitation (6%), anxiété (3.2%) (11,74–77).

Des effets secondaires similaires sont retrouvés chez l'adulte. (78–80)

Ces effets secondaires apparaissent majoritairement pendant les quatre premières semaines de traitement.(71,72)

Concernant la dépression, des risques de suicides ont été rapportés sous LEVETIRACETAM chez l'adulte (0.5% contre 0% sous placebo).(80)

## **.V. Objectifs de l'étude**

L'impact des troubles psychiatriques chez les patients épileptiques a souvent été négligé. (7)

Parmi ces troubles, la dépression, chez les enfants suivis pour épilepsie, est souvent difficile à reconnaître et sous diagnostiquée. La prise en charge en est donc souvent retardée. (58)

Leur origine est multifactorielle : elle est liée au patient, à l'épilepsie et aux traitements antiépileptiques reçus. (7)

Or, de récentes études ont montré l'importance de leur reconnaissance et de leur prise en charge, afin d'éviter le risque de suicides que cela implique et d'améliorer leur qualité de vie. (7,21)

De plus, les troubles psychiatriques, comme la dépression, entraînent un risque plus important de pharmacorésistance et de pseudocrises. (65)

Leur prise en charge permet donc aussi de mieux contrôler l'épilepsie. (50)

Enfin, dépister une dépression précocement chez ces enfants a également pour but de diminuer les risques d'apparition de troubles de l'humeur, en particuliers dépressifs, à l'âge adulte. (64)

Les différents effets secondaires psychologiques ou comportementaux du traitement antiépileptique par LEVETIRACETAM, recensés après mise en route sur le marché, et considérés comme possiblement sous-estimés par la phase clinique, ont bien été étudiés chez l'adulte.(72)

Les effets secondaires des traitements antiépileptiques chez l'enfant ont fait l'objet d'études antérieures, mais peu se sont centrées sur ce domaine concernant l'enfant épileptique traité par LEVETIRACETAM. (73,81,82)

L'objectif principal de notre étude est d'étudier le taux de dépression chez les enfants épileptiques sélectionnés, traités par LEVETIRACETAM, en utilisant deux types d'échelle : une échelle d'hétéro évaluation et une échelle d'auto évaluation.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les facteurs de risque de dépression associés.

Notre étude a également pour objectif de comparer les deux échelles, afin d'évaluer les différences qui pourraient exister entre elles, ou de démontrer l'intérêt de les associer.

# MATERIEL ET METHODE

## **.I. Population étudiée**

### **A. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus, de manière rétrospective et prospective, des patients âgés de 7 à 18 ans, suivis en consultation au CHRU de Lille entre Novembre 2012 et avril 2014, pour une épilepsie traitée par LEVETIRACETAM, sans déficience intellectuelle.

### **B. Critères d'exclusion**

#### **1. Age**

Les patients âgés de moins de 7 ans ont été exclus de l'étude.

#### **2. Type d'épilepsie**

Les patients présentant une épilepsie évolutive, c'est-à-dire dont l'étiologie était métabolique ou tumorale (avant traitement chirurgical), n'ont pas été inclus dans l'étude

#### **3. Profil neuro cognitif**

Les patients considérés comme déficients ont été exclus de l'étude. Une déficience était diagnostiquée, et retenue comme un critère de non inclusion, lorsqu'après un bilan neuropsychologique réalisé par la neuropsychologue de notre service, le QI était calculé comme inférieur à 70, selon l'échelle de Wechsler.

S'il n'était pas possible d'avoir un test cognitif récent, un sujet était considéré comme déficient :

Si la scolarité ordinaire était suivie avec plus de deux ans de retard, avec ou sans PPS (projet personnalisé de scolarisation)

Ou si une scolarité adaptée était suivie de type SEGPA (Section d'Enseignement Général ou Professionnel Adapté), CLIS (Classe pour L'Inclusion Scolaire) ou IME (Institut Médico Educatif).

## **.II. Recueil de données**

Les données ont été recueillies par lecture du dossier, de manière rétrospective, et complétées si les données étaient manquantes, par téléphone avec les patients.

### **A. Facteurs de risque sociodémographiques**

#### **1. Age**

L'âge était calculé par rapport à la date d'évaluation.

Nous avons regroupé les patients par tranches d'âge : de 7 à 12ans, de 12 à 16ans, et de plus de 16ans.

#### **2. Sexe**

Féminin ou masculin.

### **3. Antécédents psychologiques**

Ont été retenus les antécédents psychologiques personnels et familiaux.

Nous n'avons pas indiqué quel était le type d'antécédent psychologique, mais uniquement s'il en existait un, ou si un suivi psychologique avait déjà eu lieu pour l'enfant ou un proche de sa famille.

### **4. Niveau socioéconomique**

La profession des parents a été précisée, et étudiée en fonction des catégories Socioprofessionnelles selon la nomenclature de l'Insee en 8 catégories allant de 0 à 8 (Annexe 3)

## **B. Facteurs neurobiologiques :**

### **1. Type d'épilepsie**

Les types d'épilepsie étaient séparés en épilepsie généralisée ou partielle.

Pour les épilepsies partielles, il était indiqué s'il s'agissait d'une épilepsie partielle temporale, ou non temporale.

### **2. Fréquence des crises**

La fréquence des crises était considérée comme fréquente si l'enfant avait plus d'une crise par mois, ou non fréquente s'il en avait moins d'une par mois.

### **3. Durée de l'épilepsie**

La durée de l'épilepsie correspondait au temps compris entre la date de début de la première crise, et le moment de l'évaluation.

#### **4. Traitement de l'épilepsie**

Il était précisé si l'enfant était traité par LEVETIRACETAM en monothérapie, ou par une polythérapie.

Si l'enfant recevait une polythérapie, les autres traitements antiépileptiques étaient précisés.

La dose totale de LEVETIRACETAM reçue (en mg/kg/jours), était indiquée, au moment de l'évaluation, ainsi que la durée de traitement, c'est-à-dire le délai entre la date d'introduction du traitement et la date d'évaluation.

### **.III. Evaluation de la dépression**

L'évaluation des signes de dépression était réalisée, de deux manières.

Elle était réalisée d'une part par hétéro évaluation. Les critères diagnostiques de l'épisode dépressif selon la CIM 10 étaient alors utilisés pour le diagnostic de dépression.

Le questionnaire était effectué soit lors d'une consultation avec un neuropédiatre au CHRU de Lille entre Novembre 2013 et Mai 2014, soit par téléphone si cette évaluation n'était pas possible en consultation, avec l'un des deux parents.

Si les questions étaient mal comprises, les différents items étaient reformulés de manière standardisée.

Au même moment était réalisée une autoévaluation, grâce à l'échelle CDI.

Cette autoévaluation était réalisée par l'enfant pendant la consultation de Neuropédiatrie, après le questionnaire de CIM 10.

Si cela n'était pas possible par consultation, il était réalisé avec l'enfant par téléphone.

Si besoin, de l'aide était apportée pour la compréhension par les parents ou moi-même.

Dernière possibilité : le questionnaire était envoyé aux parents, pour que l'enfant le remplisse, avec l'aide ou non de ses parents.

Les résultats étaient, à la demande ou non des parents, donnés.

Deux recueils de données étaient alors effectués : le diagnostic ou non de dépression sévère, c'est-à-dire un score supérieur ou égal à 15, et le score total du questionnaire CDI.

#### **.IV. Critères d'évaluation de l'étude**

Le critère de jugement principal était de déterminer le taux de dépression chez les enfants épileptiques sélectionnés et de les comparer à ceux observés dans la littérature.

Ce taux de dépression était mesuré par l'échelle d'autoévaluation la CDI (score total supérieur ou égal à 15), par l'échelle d'hétéro évaluation CIM10, et par les deux échelles combinées.

Les critères de jugement secondaires étaient de chercher un lien entre certains facteurs, et une dépression diagnostiquée chez ces patients épileptiques, en les comparants au score total de l'échelle CDI obtenu.

Nous avons également cherché à savoir si les deux échelles étaient concordantes, en comparant les résultats obtenus.

## **.V. Ethique et suivi des patients**

Si une dépression était diagnostiquée, par au moins une des deux échelles, ou les deux, sous LEVETIRACETAM au moment de l'évaluation, un rendez-vous à plus bref délai était demandé avec le neuropédiatre référent de l'enfant.

Le médecin averti jugeait s'il était nécessaire d'arrêter le traitement par LEVETIRACETAM, ou de le remplacer par une autre molécule.

De plus, un suivi psychologique était systématiquement demandé, s'il n'était pas encore mis en place.

Certains enfants étaient dans ce cas, évalués rapidement par la neuropsychologue du service.

## **.VI. Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été effectuées avec l'aide de l'Unité de Biostatistique du Pôle de Santé publique de la Maison Régionale de la Recherche Clinique de Lille.

Les variables continues (sexe, âge, antécédents psychologiques, niveau socioéconomique, type d'épilepsie, fréquence des crises, durée de l'épilepsie, traitements, durée de traitement, dose) ont été comparées au score de CDI par le test de U de Mann Whitney.

Le score CDI étant une variable ordinale, il s'agit de tests non paramétriques, s'interprétant donc en fonction de la médiane.

Un facteur de risque était retenu comme lié à la dépression sous LEVETIRACETAM si  $p < 0.05$ .

Des études de relation étaient possibles grâce au test de corrélation des coefficients de Pearson (forte corrélation négative si proche de -1, forte corrélation positive si proche de 1).

Le délai d'apparition de dépression sous LEVETIRACETAM a été étudié par une courbe de KAPLAN MEIER de survie.

# RESULTATS

## **.I. Population générale**

### **A. Description sociodémographique**

39 patients ont été inclus entre Novembre 2013 et Avril 2014.

Les patients étaient âgés de 7 à 18ans :

20 patients avaient entre 7 et 12ans, 11 patients entre 12 et 16ans, et 7 patients entre 16 et 18 ans. La moyenne d'âge était de 12.3 (+/- 3) ans

La population était majoritairement composée de filles à 63% (24 garçons, et 14 filles)

3 patients avaient des antécédents psychologiques personnels (7.9%).

Des antécédents psychologiques familiaux étaient retrouvés chez 8 des patients (soit 21%).

Le niveau socioéconomique familial majoritaire était représenté par des employés (18 patients, soit 47%). Leur répartition est répertoriée dans le tableau 1.

Pour un des patients sur les 39 inclus, il n'a pas été possible d'avoir les réponses concernant l'échelle CDI.

### **B. Données cliniques de la population**

26 patients, soit 68% des patients présentaient une épilepsie partielle contre 12 une épilepsie généralisée (soit 31.6%).

Parmi les 26 patients présentant une épilepsie partielle, 11 avaient une épilepsie partielle temporale.

31 patients avaient moins d'une crise par mois (soit 81.5%), 7 en avaient plus d'une par mois (soit 18%).

La moyenne de durée de l'épilepsie, depuis le diagnostic, était de 5.7 ans (+/- 3.5)

La durée moyenne de traitement par LEVETIRACETAM était de 27 mois (+/- 18), pour une dose moyenne de 28 mg/kg/jours (+/- 10).

33 patients étaient traités par LEVETIRACETAM seul (soit 86.9%), 5 patients étaient traités par LEVETIRACETAM et un autre antiépileptique (soit 13.16%).

Parmi les patients traités par d'autres antiépileptiques pouvant avoir des effets psychologiques, un patient était traité en plus par LAMOTRIGINE.

Deux patients étaient traités par ETHOSUXIMIDE.

## **.II. Taux de dépression**

### **A. Selon l'échelle CIM 10**

Selon l'échelle d'hétéro évaluation CIM 10 : 4 patients, soit 10.53%, avaient un diagnostic de dépression (Intervalle de Confiance compris entre 2.9% et 24.8%)

Parmi ces patients : 3 avaient un diagnostic de dépression sévère, soit 7.9%, dont un avec symptômes somatiques. Un seul avait une dépression moyenne, soit 2.6%.

Aucun n'avait de dépression légère.

### **B. Selon l'échelle CDI**

Selon l'échelle d'autoévaluation CDI : 5 patients avaient un diagnostic de dépression sévère (score supérieur à 15), soit 13.5 % avec un intervalle de confiance compris entre 4.5% et 28%.

Le score moyen de dépression selon la CDI était de 8 (+/-5) sur 54.

### **C. Selon les deux échelles**

En utilisant les deux échelles de dépression CIM 10 et CDI, nous avons trouvé 7 enfants présentant une dépression, soit un taux de 18.42 % (intervalle de confiance à 95% entre 7.7et 34%)

## **.III. Etude des facteurs de risque liés à la dépression:**

### **A. Facteurs sociodémographiques**

#### **1. Age**

Aucune différence significative n'était retrouvée entre l'âge et le score CDI (p=0.1839)

La médiane du score de CDI pour les patients âgés de 7 à 12 ans était de 6, de 12 à 16ans la médiane était de 9, de 16 à 18ans elle était de 9 également.

Il n'y avait pas de différence significative par tranche d'âge en fonction du score de CDI (p=0.12)

#### **2. Sexe**

La médiane du score de CDI pour les filles était de 7.

La médiane du score de CDI pour les garçons était de 9.

On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux sexes (p=0.89)

### 3. Antécédents psychologiques

La médiane du score de CDI pour les patients n'ayant pas d'antécédents psychologiques personnels était de 8.

La médiane du score CDI pour les patients ayant des antécédents psychologiques personnels était de 14.

Pour les patients ayant des antécédents psychologiques familiaux, la médiane du score de CDI était de 8.

Elle était également de 8 pour les patients n'ayant pas d'antécédents psychologiques familiaux.

On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes de patients avec et sans antécédents psychologiques familiaux ( $p= 0.89$ ).

### 4. Niveau socioéconomique

La médiane du score de CDI en fonction des catégories socioprofessionnelles est regroupée dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Caractéristiques et médianes du score CDI selon les catégories**

**socioprofessionnelles**

CSP	Nombre de patients	Médiane du score CDI
2	4	15
3	5	5
4	5	8
5	18	6.5
6	4	9.5
8	1	8

*CSP : Catégorie Socioprofessionnelle*

En comparant la catégorie socioprofessionnelle la plus représentée, c'est-à-dire celle des employés, au reste des catégories socioprofessionnelles, il n'y avait pas de différence significative ( $p=0.07$ ).

## **B. Facteurs cliniques :**

### **1. Type d'épilepsie**

Les médianes du score de CDI en fonction du type d'épilepsie sont répertoriées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Médiane du score de CDI en fonction du type d'épilepsie**

Type d'épilepsie	Médiane du score de CDI
Généralisée	10.5
Partielle non temporale	8
Partielle temporale	6.5

Aucune différence n'était constatée lorsqu'on comparait le score de CDI du patient atteint d'épilepsie partielle temporale par rapport aux autres ( $p=0.12$ ).

On ne retrouvait pas non plus de différence significative lorsqu'on comparait les scores des patients atteints d'épilepsie généralisée par rapport aux autres ( $p=0.43$ ), ni ceux atteints d'épilepsie partielle non temporale par rapport aux autres ( $p=0.53$ ).

### **2. Fréquence des crises**

La médiane du score de CDI chez les patients ayant moins d'une crise par mois était de 8, tandis que celle des patients ayant plus d'une crise par mois était de 7.

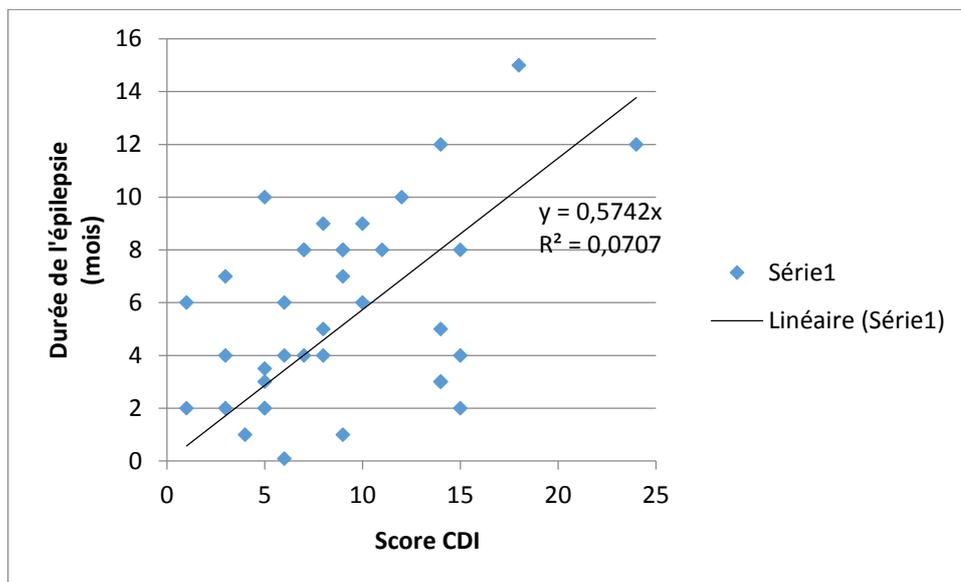
Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes ( $p=0.68$ ).

### 3. Durée de l'épilepsie

Nous avons retrouvé une relation significative ( $p=0.0029$ ) entre la durée d'épilepsie et le score de CDI.

Cette relation pouvait être interprétée, selon de coefficient de Pearson (0.47) tel quel : plus la durée de l'épilepsie était élevée, plus le score de CDI était grand.

**Figure 1 : Durée de l'épilepsie en fonction du score CDI**



#### 4. Traitement

La médiane du score de CDI pour les patients traités par monothérapie par LEVETIRACETAM était de 7, tandis que la médiane des patients traités par polythérapie était de 14.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre la durée de traitement par LEVETIRACETAM et le score de CDI ( $p= 0.85$ ).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre la dose de LEVETIRACETAM reçue et le score de CDI ( $p=0.07$ ), mais une tendance pouvait être notée : plus la dose de LEVETIRACETAM reçue était faible, plus le score de CDI semblait important (coefficient de Pearson à  $-0.29$ ).

Parmi les patients traités par d'autres traitements antiépileptiques, un seul, traité par ETHOSUXIMIDE en plus du traitement par LEVETIRACETAM, avait les critères de dépression selon les deux échelles.

Les caractéristiques des patients traités par un autre traitement antiépileptique sont répertoriées dans les tableaux 3 et 4.

**Tableau 3 : Données sociodémographiques des patients traités par un autre traitement antiépileptique**

Patient	Age (ans)	Sexe	Antécédents psychologiques	CSP	Traitement
Patient 8	11	masculin	Aucun	5	ETHOSUXIMIDE
Patient 12	16.5	masculin	Aucun	6	OXCARBAZEPINE
Patient 17	13	masculin	Aucun	5	TOPIRAMATE
Patient 37	14	féminin	Aucun	5	LAMOTRIGINE
Patient 39	13.6	féminin	Familiaux	2	ETHOSUXIMIDE

**Tableau 4 : Données cliniques des patients traités par un autre traitement antiépileptique**

Patient	Type d'épilepsie	Durée de l'épilepsie (ans)	Fréquence des crises	Dépression Selon CIM 10	Score CDI
8	Généralisée	3	0		14
12	Partielle non temporale	8	1		9
17	Partielle non temporale	8	0		9
37	Partielle non temporale	8	1		7
39	Partielle non temporale	4	0	Dépression modérée	15

## **.IV. Comparaison entre les deux échelles de diagnostic**

### **A. Résultats concordants**

#### **1. Résultats communs**

Seuls deux patients sur 7 étaient diagnostiqués dépressifs à la fois avec l'échelle CIM 10, et avec la CDI :

Leurs caractéristiques sont regroupées dans les tableaux 5 et 6:

**Tableau 5 : Données sociodémographiques des patients diagnostiqués dépressifs selon les deux échelles :**

Patient	Age (ans)	Sexe	Antécédents psychologiques	CSP
Patient 28	13	féminin	aucun	2
Patient 39	13.5	féminin	familiaux	2

**Tableau 6 : Données cliniques des patients diagnostiqués dépressifs selon**

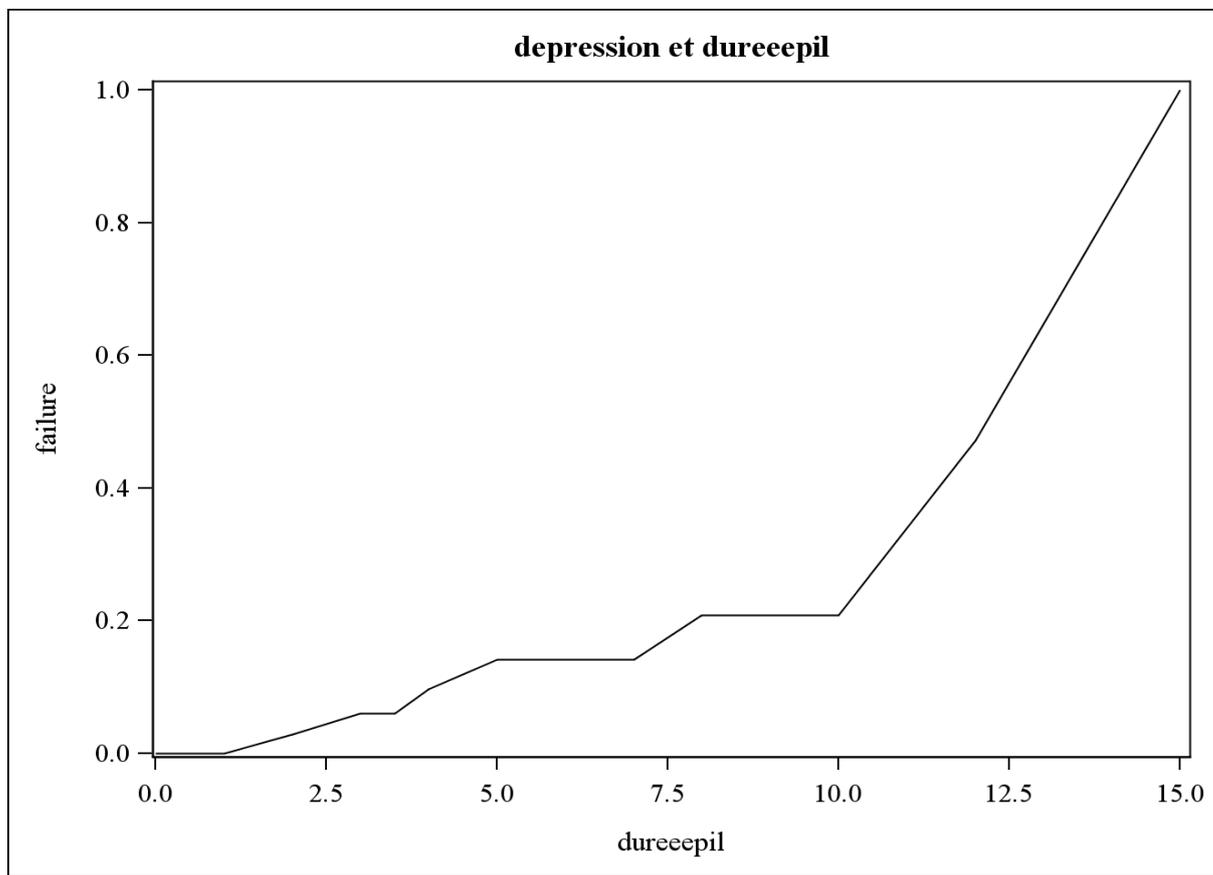
**les deux échelles**

Patient	Type D'épilepsie	Durée De L'épilepsie (ans)	Fréquence Des crises	Traitement autre	Dose De Leveti-Racetam (mg/kg/j)	Durée Traitement Par Leveti-Racetam (mois)	CIM 10	CDI
28	Partielle Non temporale	12	<1/mois		25	24	sévère	24
39	Partielle Non temporale	4	<1/mois	ETHO-SUXIMIDE	37	27	Moyenne	15

**2. Résultats combinés**

Nous avons pu retrouver avec les 7 patients diagnostiqués par les deux échelles, une relation proportionnelle entre la durée de l'épilepsie et le diagnostic de dépression : nous retrouvons plus de 50% de dépressions diagnostiquées avec ces deux échelles, au bout de 12 ans de durée d'épilepsie.

**Figure 2 : Evolution du risque de dépression (pourcentage), en fonction de la durée de l'épilepsie (en années)**



Courbe de Kaplan Meier :

*Failure : taux de dépression (en pourcentage)*

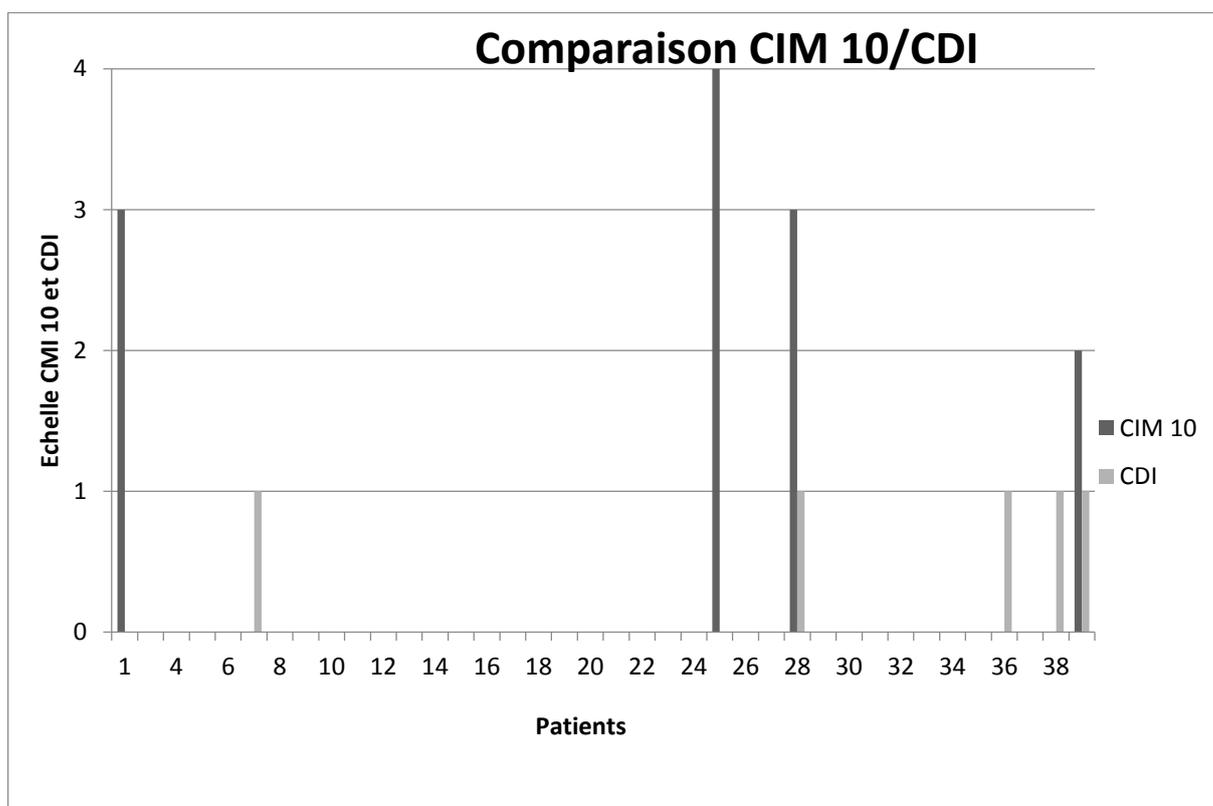
*Dureeepil : durée de l'épilepsie(en années)*

## B. Résultats discordants

### 1. Comparaison entre l'intensité de la dépression diagnostquée selon la CIM 10 et une dépression sévère dépistée par l'échelle CDI

Deux patients, dont le diagnostic de dépression selon la CIM 10 était modéré et sévère, l'étaient également selon la CDI. Les autres patients, ayant un dépression de modérée à sévère, ne l'étaient pas selon la CDI. Ils sont représentés sur la figure 3.

**Figure 3: Intensité de la dépression selon CIM 10, et une dépression sévère diagnostquée selon la CDI en fonction des patients**



En ordonnée, selon CIM 10 : 0 (pas de dépression), 1 (dépression légère), 2 (dépression modérée), 3 (dépression sévère), 4 (sévère avec symptômes somatiques). Selon la CDI : 0 (pas de dépression sévère), 1 (dépression sévère)

## 2. Comparaison entre le score de CDI total et une dépression diagnostiquée par la CIM 10

Parmi les quatre patients diagnostiqués dépressifs selon la CIM 10, la médiane du score de CDI était de 14.5.

Les caractéristiques et scores de CDI de ces quatre patients sont présentés dans les tableaux 8 et 9.

**Tableau 8 : Caractéristiques sociodémographiques**

Patient	Age (ans)	Sexe	Catégorie socioprofessionnelle	Antécédents psychologiques	CIM 10	Score CDI
1	14	garçon	5	Personnels et familiaux	Dépression sévère	14
25	10	fille	5	Personnels et familiaux	Dépression Sévère avec symptômes somatiques	14
28	13	fille	2	Aucun	Dépression sévère	24
39	13	fille	2	Familiaux	Dépression modérée	15

**Tableau 9 : Données cliniques**

Patient	Type épilepsie	Durée Epilepsie (ans)	Fréquence des crises	Traitement (hors LEVE-TIRACETAM)	Durée de traitement (ans)	Dose de LEVE-TIRACETAM
1	Partielle Non temporale	5	<1/mois		5	20
25	Généralisée	3	>1 /mois		2	38
28	Partielle Non Temporale	12	<1/mois		2	25
39	Partielle Non Temporale	4	<1/mois	ETHOSUXIMIDE	2	37

## **.V. Evaluation neuropsychologique**

Pour deux enfants pour lesquels une dépression était diagnostiquée, une évaluation par la neuropsychologue a pu être faite.

Une évaluation pour un enfant, après arrêt du traitement par LEVETIRACETAM, montrait une amélioration, par rapport à une évaluation précédente, liée aux fonctions frontales avec des conséquences sur l'efficacité scolaire.

Une autre, chez un patient présentant une épilepsie frontotemporale, montrait un déficit mnésique. Après arrêt du traitement par ETHOSUXIMIDE, il était rapporté une amélioration des capacités de raisonnement, des compétences d'élaboration au niveau du langage, et une amélioration de la vitesse graphomotrice.

# DISCUSSION

## .I. Dépression et LEVETIRACETAM

Dans notre étude, une dépression était diagnostiquée chez 10.53% des patients, selon les critères de Classification Internationale des Maladies.

Nos résultats confirment que le risque de dépression des enfants et adolescents épileptiques est plus important que celui d'enfants et adolescents de la population générale : de 0.5% à 2-3% (19), jusque 4 à 8% chez les adolescents(20)(21).

Malgré une faible puissance de l'étude, due au nombre de patients inclus, et de l'absence de groupe contrôle, notre taux de dépression, confirmé par la CIM 10, est proche de celui décrit dans la littérature, chez les patients épileptiques traités par LEVETIRACETAM.

En effet, Delanty et al retrouvent dans leur étude (de phase trois, multicentrique, non contrôlée), réalisée chez 127 enfants, adolescents et adultes( moyenne d'âge de 28 ans), traités par LEVETIRACETAM à une dose comprise entre 20 et 80mg/kg/jours pendant une moyenne de 1 à 3ans , 7.4 % de dépression.(74)

Peu d'effets indésirables psychiatriques, tels que la dépression, ont entraîné un arrêt du traitement (4 sur 217, soit 1.8%), et le risque de dépression n'augmentait pas avec le temps. (74)

Il s'agissait de patients présentant une épilepsie généralisée, non équilibrée, pour la plupart traités par un autre antiépileptique, dont 30% par LAMOTRIGINE, ce qui a pu malgré tout entraîner un biais, en sous estimant le risque de dépression.

Chez l'adulte, les taux de dépressions sous LEVETIRACETAM décrits dans la littérature varient entre 0.5 et 4%.(71,72,83,84)

Peu d'études se sont centrées sur les effets secondaires psychologiques du traitement par LEVETIRACETAM des enfants épileptiques.

Dans une revue de la littérature de Vigevano, basée sur dix études rétrospectives réalisées chez l'enfant présentant une épilepsie partielle ou généralisée pharmacorésistante, les effets secondaires les plus importants rapportés avec ce traitement étaient des troubles du comportement, ou psychologiques tels qu'agressivité, hyperactivité, anxiété et troubles obsessionnels. Mais ces patients avaient une épilepsie réfractaire, donc plus à risques de développer ces troubles. Cependant, il n'était pas rapporté de dépression. (85)

Levisohn et al retrouvent, dans une étude en double aveugle, contre placebo chez 98 enfants de 4 à 16 ans, non déficients, des troubles psychiatriques dans 40% des cas, contre 20.6% dans le groupe placebo, tous non psychotiques. Parmi ces troubles psychiatriques prédominent une agressivité (12.5% contre 8.8% dans le groupe placebo), des troubles du comportement (7.8% contre 0%) et des troubles de l'humeur (14.1% contre 2.9% pour le groupe placebo). (11) Le type de troubles de l'humeur n'était pas précisé dans cette étude. Le taux de dépression était donc vraisemblablement plus faible que 14%.

Il s'agissait de patients suivis pour une épilepsie partielle non contrôlée, traités pour la plupart par un autre antiépileptique, dont 40% par OXACARBAZEPINE, et 20% par LAMOTRIGINE.

Dans une autre étude prospective de Glauser et al, non contrôlée, réalisée chez 24 enfants âgé de 6 à 12 ans, suivis par une épilepsie partielle pharmacorésistante, les principaux effets secondaires retrouvés étaient l'irritabilité ou la nervosité (20%),la

labilité émotionnelle (12%) et l'insomnie (12%).(77) Malgré la faible puissance de cette étude, il n'était pas rapporté de dépression, mais celle-ci n'était pas spécifiquement recherchée.

Il semble que l'on ne puisse pas relier les troubles psychologiques décrits sous LEVETIRACETAM chez les patients épileptiques à ce traitement seul.

En effet, une étude de Cramer a comparé des adultes, traités par LEVETIRACETAM, soit pour une épilepsie (1400 patients), soit pour des troubles cognitifs (après un accident vasculaire cérébral, un traumatisme crânien, ou ayant des troubles mnésiques) soit pour des troubles anxieux.

Le taux de dépression était plus important pour le groupe de patients épileptiques que pour les deux autres groupes, et plus important que le groupe placebo : 9.5% contre 4%, et était de 2% pour les deux autres groupes.

Même si dans le groupe de patients épileptiques, le nombre de patients traités par LEVETIRACETAM était plus grand que ceux traités par un placebo, cette étude a montré que le risque de dépression était lié à l'épilepsie, et non au traitement par LEVETIRACETAM, suggérant une susceptibilité plus importante des patients épileptiques à la toxicité des traitements ayant une action sur le système nerveux central.

Ils ont, par ailleurs, comparé le taux de troubles affectifs mis en évidence, sous LEVETIRACETAM par rapport à d'autres antiépileptiques (LAMOTRIGINE, ZONISAMIDE, VIGABATRIN, TOPIRAMATE, TIGABINE). Même si les méthodes d'évaluation étaient différentes, le traitement par LEVETIRACETAM était l'un de ceux qui entraînait le moins de troubles psychologiques (dont la dépression). (8)

Il semble que les troubles psychologiques que peut entraîner le traitement par LEVETIRACETAM soient liés aux antécédents psychologiques personnels.

En effet, dans une étude Coréenne, des idées suicidaires ont été retrouvées parfois sous LEVETIRACETAM, (4.2%) mais uniquement chez des patients ayant déjà des antécédents psychiatriques. (7)

Cependant, le taux de dépression validé par la CIM 10 que nous avons retrouvé est plus faible que le taux de dépression chez les enfants et adolescents épileptiques puisque ce dernier varie de 25 à 30% selon la majorité des études, et peut aller jusqu'à 40% selon certaines. (86)

Notre étude comporte un certain nombre de biais de recrutement, pouvant expliquer que le taux de dépression que nous avons retrouvé soit plus faible que celui qui était attendu.

En effet, les patients sélectionnés en consultation, avaient un suivi ambulatoire. Leur épilepsie était donc peu déséquilibrée, avec moins d'impact sur leur qualité de vie.

De plus, une majorité de ces patients était traitée par simple monothérapie. Les crises étaient peu fréquentes dans la plupart des cas.

Enfin, nous avons exclu les patients déficients, et les patients dont l'épilepsie était d'origine métabolique.

Les patients sélectionnés avaient donc une épilepsie fixée, lésionnelle ou idiopathique, pharmacosensible, n'entraînant donc pas de troubles cognitifs.

Nous n'avons cependant pas pu préciser l'étiologie précise de chaque patient ; il se peut que la majorité d'entre eux aient une épilepsie idiopathique, ce qui expliquerait que nos résultats soient plus faibles.

Une dernière hypothèse serait que le traitement par LEVETIRACETAM ait eu un impact positif sur leur qualité de vie.

En effet, l'étude de Muralidharan, montre qu' en facilitant indirectement la fonction GABAergique, et en agissant sur les régions hippocampiques et amygdaliennes, le traitement par LEVETIRACETAM a un effet stabilisateur sur les troubles de l'humeur, tels que les troubles bipolaires. Mais, cet effet n'a été observé que lors d'études précliniques ou non contrôlées.(80)

L'étude de Cieselski retrouve cet effet chez 24 adultes épileptiques traités pour une épilepsie partielle résistante par LEVETIRACETAM, en montrant une amélioration des symptômes dépressifs. Mais il s'agissait d'une étude non contrôlée, à faible puissance.(87)

De plus, certaines études démontrent que le traitement par LEVETIRACETAM entraîne moins de troubles cognitifs, (8,87) voire même améliore les troubles de l'attention ou de la concentration comme l'étude de Levisohn, comparé aux autres traitements antiépileptiques . (11)

Les effets secondaires dus au traitement par LEVETIRACETAM apparaissent majoritairement au bout de 4 semaines, (7) et sont stables avec le temps. (78)

Dans notre étude, la durée moyenne de traitement par LEVETIRACETAM était de 27 mois, celle de l'épilepsie de 5.7 ans. La durée moyenne de traitement était donc suffisante pour observer les effets du traitement.

Au vu de nos résultats, et de ceux de la littérature, le risque de dépression chez l'enfant épileptique ne semble donc pas être lié spécifiquement au traitement par LEVETIRACETAM, mais plutôt à un ensemble de facteurs, dont l'épilepsie elle-même, sa durée et le manque de contrôle des crises. (7,8) (88)

Il s'agit d'un traitement efficace sur le contrôle des crises partielles ou généralisées.(85)

Il est également bien toléré. En effet , la plupart des essais contrôlés réalisés chez l'enfant et l'adulte ne retrouvent pas de différences significatives, en terme d'effets secondaires, par rapport au groupe placebo.(72,75,77)

Concernant les troubles psychiatriques, son effet stabilisateur de l'humeur n'a pas encore été bien démontré. Il ne semble cependant pas majorer les risques de dépression chez les patients épileptiques, comme cela a été démontré dans notre étude, et confirmé par la littérature, mais il est important de déterminer les patients qui sont le plus à risque de développer ces troubles, c'est-à-dire principalement ceux qui ont des antécédents de troubles psychiatriques. (7,72,84)

## **.II. Dépression et échelles d'évaluation.**

### **A. Méthodes d'évaluation dans notre étude**

Un des objectifs de cette étude était de comparer le taux de dépression, chez les enfants épileptiques traités par LEVETIRACETAM, selon deux échelles.

Concernant les méthodes de mesure de la dépression, certains biais de notre étude sont à prendre en compte pour l'analyse des résultats.

L'échelle CDI est surtout utilisée pour le dépistage, et l'intensité de la dépression. Or, peu d'échelles sont validées pour le dépistage de l'enfant dépressif. (89)

En France, elle est tout de même recommandée par l'HAS pour le dépistage individuel chez l'enfant de 7 à 18 ans, et reste l'échelle d'autoévaluation la plus utilisée. (27) Elle possède une bonne validité interne.

Cependant, l'échelle CDI ne discrimine pas bien les troubles dépressifs des troubles anxieux. En effet, les enfants présentant des troubles anxieux, et également ceux présentant des troubles des conduites, ont un score élevé de CDI. (26)

Ceci a donc pu entraîner un biais pour l'interprétation des résultats, en surestimant notre taux de dépression.

Mais l'anxiété est souvent associée à la dépression, en particulier chez les patients épileptiques. (21,50,55,57,59) Certaines études ont en effet démontré que c'est l'association dépression, anxiété, troubles du comportement et impulsivité qui entraîne un risque de suicide, plutôt que dépression ou anxiété seuls, chez l'enfant épileptique. (59)

Ainsi, cette échelle, utilisée chez l'enfant épileptique, reste un outil intéressant.

Dans cette étude, nous ne nous sommes pas appuyés seulement sur cette échelle ; nous avons essayé de confirmer ou de comparer nos résultats avec les critères diagnostiques recommandés de la CIM 10.

Les mesures du diagnostic de dépression n'ont cependant pas été réalisées de manière identiques, puisque certains patients étaient vus en consultation et d'autres contactés par téléphone.

Ceci constitue un biais, car la manière de répondre peut être influencée par le contexte de l'interrogatoire.(90)

Les questions et l'échelle d'hétéro évaluation étaient toujours effectuées par la même personne, et les réponses concernant la compréhension des questions aux parents étaient, dans la mesure du possible, standardisées.

L'autoévaluation du patient était réalisée soit en consultation, soit à distance, par téléphone ou par envoi du questionnaire, ce qui a pu être source de biais.

Or, il s'agit d'un auto questionnaire, et l'intervention d'un tiers, par téléphone, a pu modifier leur façon de répondre, (90) ou ne pas les mettre en confiance.

L'aide apportée par les parents n'était par contre pas standardisée. Plus l'enfant était jeune, plus elle était importante, et donc différente d'un patient à un autre.

De plus, même si les questionnaires étaient envoyés au moment de l'évaluation, il existait parfois un délai non négligeable de renvoi du questionnaire d'autoévaluation, ce qui a pu constituer un biais dans la comparaison des résultats des deux échelles.

Nous avons maintenu la totalité du questionnaire CDI, notamment la question sur les idées suicidaires, et ce quel que soit l'âge, alors qu'elle avait été supprimée dans de nombreuses études.

Cependant, le contexte de la prise en charge, et le mode interrogatoire ne reflétaient pas forcément tous les risques suicidaires.

## **B. Echelles et dépression des patients épileptiques, comparées à la littérature**

Selon l'échelle d'autoévaluation mesurant l'intensité de la dépression, 13.5% des patients avaient une dépression sévère. Selon les deux échelles d'hétéro et d'auto évaluation combinées, 18.42% des patients étaient dépressifs.

Pour les quatre patients diagnostiqués dépressifs selon la CIM 10, la médiane du score de dépression est à 14.5. Aucun score obtenu pour ces patients n'est en-

dessous de 14. Ceci est concordant avec un seuil de 15 utilisé par l'échelle CDI pour dépister des dépressions sévères.

Pour les deux patients diagnostiqués dépressifs selon les deux échelles, l'un avait un diagnostic de dépression sévère selon la CIM 10, avec un score de CDI à 24 et l'autre un diagnostic de dépression modérée selon la CIM 10 avec un score CDI à 15.

Les résultats de notre étude entre ces deux échelles semblent donc concordants.

L'échelle CDI semble cependant plus sensible, puisque, seule une dépression modérée était diagnostiquée par la CIM 10, tandis qu'il s'agissait d'une dépression sévère pour l'échelle CDI.

Dans la littérature, par autoévaluation, les études ayant utilisé l'échelle CDI retrouvent majoritairement un taux de dépression compris entre 20 et 30%, tous traitements antiépileptiques confondus. (91)

Ainsi, en utilisant le score CDI, l'étude de Dunn et al, chez l'enfant de 8 à 12 ans, trouve un taux de 23% avec un seuil à 12 du score de CDI. (49)

L'étude d'Ettinger utilise également un seuil de score de CDI à 13, et trouve 26% d'enfants épileptiques de 7 à 18 ans déprimés. Dans cette étude, l'épilepsie de ces patients était soit partielle soit généralisée, bien équilibrée et traitée par monothérapie. (55)

Selon une étude turque de Tosun et al, sur des enfants et des adolescents de 9 à 16 ans, un score CDI supérieur à 19 correspond à un seuil clinique de dépression. 20.9% des patients épileptiques, selon cette étude, sont considérés comme dépressifs et 30.2% selon les critères du DSM IV.

L'épilepsie décrite dans cette étude était majoritairement partielle (62.8%), centro temporelle (55.8%) et traitée par monothérapie (74%). Les traitements antiépileptiques n'étaient cependant pas précisés. (25)

Dans l'étude de Cushner Weinstein et al, un taux de 33% de dépression est retrouvé chez des patients épileptiques de 7 à 16 ans, en considérant un taux de dépression sévère avec un score CDI supérieur à 13.

Dans cette étude, la durée moyenne de l'épilepsie était de 5 ans. Une majorité de patients avait plus d'une crise en 6 mois, mais il n'était pas précisé à quelle fréquence. La plupart avaient une épilepsie partielle et étaient traités par monothérapie. L'étude ne précisait pas de quel type de traitement antiépileptique il s'agissait. (56)

Concernant les populations d'enfants sélectionnés dans ces études, celles-ci sont comparables à celle de notre étude. En effet, elles ont exclu les patients déficients et le type d'épilepsie est similaire.

Notre taux de patients dépressifs selon l'échelle CDI, est donc plus bas que celui observé dans ces études.

Ceci peut s'expliquer par les biais de sélection déjà cités, et, concernant le taux de dépression par l'échelle CDI, par un seuil de dépistage de dépression sévère qui est utilisé ici à 15, donc plus haut que dans la plupart des études citées.

Or, ce seuil de 15 est recommandé en France par l'HAS, mais différent d'une étude à l'autre, en fonction des pays.

Comparé au taux de dépression obtenu par autoévaluation, le taux obtenu par hétéro évaluation est plus faible.

La différence du taux de dépression entre l'hétéro évaluation réalisée par les parents, et l'auto évaluation, pourrait s'expliquer par une sous-estimation des parents des troubles présentés par leur enfant, par peur d'une stigmatisation, comme le confirme l'étude de Grills et Ollendick.

Mais cette hypothèse n'est pas généralisable, les parents pouvant également surévaluer les troubles de leur enfant, par réaction à ces troubles ou parce qu'ils projettent leurs propres angoisses ou difficultés. (90)

En effet, la psychopathologie des parents, due au stress induit par la maladie de leur enfant, est non négligeable. (48) Leur manière de réagir face celle-ci est complexe et peut entraîner une sur ou une sous-estimation des troubles de l'enfant. (92)(90)(56)

Une deuxième hypothèse serait de penser que l'enfant sur estime ses troubles par autoévaluation. (19)

Mais, nous pouvons également penser que les enfants sont plus à même d'indiquer eux-mêmes les sentiments intériorisés et impressions qu'ils ont, face à leur maladie.(23)

Les parents, eux, peuvent être une source d'information pertinente concernant les sentiments extériorisés. (90)

En prenant l'analyse combinée de ces deux échelles, nous retrouvons un taux de dépression de 18.4%, ce qui se rapproche plus des résultats de la littérature des enfants épileptiques présentant une dépression.

Il nous semble donc que l'analyse combinée par l'enfant lui-même de ses difficultés, associée à une évaluation diagnostique et clinique par le médecin qui le suit, avec l'aide des parents, est celle qui soit la plus complète et la plus précise possible.

Ceci est valable pour une population comparable, c'est-à-dire des enfants ayant une épilepsie plutôt stabilisée et peu invalidante.

### **C. Dépression et Facteurs de risques**

Les objectifs secondaires étaient d'étudier les facteurs de risque associés à la dépression chez l'enfant épileptique traité par LEVETIRACETAM.

Nous n'avons pas retrouvé de lien significatif statistique avec l'âge ( $p=0.18$ ), le sexe ( $p=0.89$ ), les antécédents psychologiques, familiaux ( $p=0.89$ ), le niveau socioéconomique ( $p=0.07$ ), le type d'épilepsie ( $p=0.12$ , pour l'épilepsie temporale comparée aux autres), la fréquence des crises ( $p=0.68$ ), la durée de traitement ( $p=0.85$ ) et la dose de traitement par LEVETIRACETAM ( $p=0.07$ ), par rapport au score total de CDI obtenu.

Nous avons pu mettre en évidence un rapport statistiquement significatif entre la durée totale de l'épilepsie et le score de CDI ( $p=0.0029$ ). Plus la durée de l'épilepsie est importante, plus le risque de dépression augmente. Ceci a été confirmé dans notre étude en analysant ensemble les deux échelles.

Notre étude a donc pu montrer que le risque de développer une dépression ne semble pas lié au traitement par LEVETIRACETAM seul, mais plutôt à l'épilepsie elle-même.

En accord avec notre étude, l'étude de Baki n'a pas retrouvé de corrélation entre l'âge et le risque de dépression chez 35 enfants épileptiques, comparés à un groupe contrôle d'enfants non épileptiques, par rapport au score de CDI.(91)

Contrairement à nos résultats, l'étude d'Oguz, réalisée chez 35 patients épileptiques âgés de 9 à 18 ans, retrouvait plus de dépression, mesurée par le score CDI, chez des adolescents de 12 à 18ans, et ce de manière significative.(93)

L'étude de Cushner-Weinstein retrouvait, elle chez 65 enfants de 7 à 16 ans un lien différent entre l'âge et le score de CDI : les enfants dont le diagnostic d'épilepsie était fait plus jeune, étaient plus à risque, et ce en rapport avec une longue durée d'évolution de la maladie.(56)

Il semble, au vu de nos résultats, et de la littérature, que le lien avec l'âge soit discutable chez l'enfant épileptique.

Le sexe est également associé de manière inconstante à la dépression chez l'enfant épileptique dans la littérature : certaines études ne trouvent pas de différence entre les deux sexes (94,95) d'autres trouvent plus de dépression chez les filles, (96) d'autres plus chez les garçons. (95)

De nombreuses études retrouvent un lien entre les antécédents psychologiques personnels et la dépression, dans l'épilepsie, chez l'enfant et chez l'adulte.(40,91)

De même, le phénomène de « normalisation forcée » a été associé à un risque de dépression, et ce risque était d'autant plus important qu'il existait des antécédents personnels de dépression, comme le montre l'étude de Plioplys. (97)

En effet, l'existence d'un lien bidirectionnel entre épilepsie et dépression a bien été soulignée, chez l'enfant et chez l'adulte, suggérant là un mécanisme physiopathologique commun.

Bien que nous n'ayons pu comparer les deux groupes, avec et sans antécédents psychologiques personnels dans notre étude, la médiane du score de CDI chez ces patients est plus élevée que celle des patients n'ayant pas d'antécédents.

Il semble donc que les antécédents psychologiques personnels aient un lien avec l'apparition de la dépression chez l'enfant épileptique.

Bien que nous n'ayons pas trouvé de lien significatif entre score total de CDI et les antécédents psychologiques familiaux, ce résultat n'est pas retrouvé dans la littérature. En effet, les enfants épileptiques dont les parents ont des antécédents psychologiques, notamment une dépression, ont plus de risques de développer eux-mêmes une dépression. (45, 88)

Concernant le niveau socioéconomique, nous n'avons pas retrouvé de lien avec la dépression ce qui est conforme au résultat de la majorité des études . (45, 83)

Ainsi selon l'étude de Gortmaker, qui caractérisait le niveau socioéconomique par le nombre d'années d'étude de la mère et le salaire des parents, le risque de développer des troubles psychologiques chez les patients atteints de maladie chronique était un risque indépendant du niveau socioéconomique des parents. L'hypothèse selon laquelle les enfants atteints de maladie chronique dont les parents ont niveau socioéconomique plus bas ont plus de risques de développer des troubles psychologiques n'a pas été confirmée. Le seul critère prédictif, dans cette étude était l'absence d'un des deux parents. (98)

Certaines études ont tout de même montré qu'appartenir à une famille de bas niveau socio-économique augmentait les risques de stigmatisation, d'attitude négative par rapport à la maladie. Mais ces données ne sont pas constantes et varient en fonction des régions et des cultures. (50)

Notre étude nous permet difficilement de conclure sur ce point, puisque nous n'avons pu chercher un lien que pour une seule catégorie sociale, celle qui était la plus représentée. Et nous n'avons pu de plus, prendre en compte, pour la représentation

de la catégorie professionnelle de la famille, que l'emploi d'un des deux parents : soit un seul si c'était l'unique connu, soit celui qui appartenait à la catégorie socioprofessionnelle la plus haute dans la hiérarchie sociale.

Ceci a pu constituer un biais, mais quoi qu'il en soit le lien entre les deux ne semble pas déterminant, au vu des résultats de la littérature.

Concernant le type d'épilepsie, nous n'avons pas retrouvé de lien dans notre étude entre le type d'épilepsie (temporale ou non temporale) et le risque de dépression.

Dans la littérature, chez l'adulte, contrairement à nos résultats, le lien entre épilepsie partielle temporale ou frontale et dépression a été clairement démontré. (37, 40, 41)

Chez l'enfant, dans plusieurs études, le type de crise ou de syndrome n'était pas associé à la dépression, que l'épilepsie soit partielle ou généralisée tout comme dans notre étude. (95,96,99)

Cependant, certaines études ont pu montrer que les enfants avec une épilepsie partielle temporale développent plus de dépression. (46)(39)

Les résultats de notre étude sur ce point sont à prendre avec précautions, car une majorité des patients avait une épilepsie partielle, et une partie non négligeable de ceux-ci avaient une épilepsie temporale. Ils n'ont pas été exclus de l'étude, ce qui a pu constituer un biais et surestimer le taux de dépression total. Nous avons tout de même pris soin de les étudier à part lors de l'analyse des facteurs de risque.

Nous n'avons par contre pas pris compte les patients présentant une épilepsie frontale. Ils sont a priori plus à risque de développer des dépressions, si l'on compare avec ce qui a été observé chez l'adulte. Cependant chez l'enfant, les épilepsies

frontales sont souvent associées à des troubles cognitifs(100). Ce n'était donc pas l'objet de notre étude.

Il semble cependant que chez l'enfant, contrairement à l'adulte, le lien entre épilepsie partielle, notamment temporale, et dépression n'ait pas encore été totalement démontré. (97)(49)

Contrairement à nos résultats, il a été démontré dans la littérature que la fréquence des crises était liée à la dépression : la récurrence des crises, même dès le début de la maladie épileptique, (101) est un facteur de risque de développement de troubles psychologiques, notamment d'anxiété et de dépression. (50,93,96) Ceci peut notamment être expliqué par les troubles cognitifs que des crises récurrentes entraînent. (17)

Austin et ses collègues(1994) et Hermann et al (1988) ont montré que le manque de contrôle des crises d'épilepsie était la variable la plus fortement associée aux difficultés sociales et aux troubles psycho comportementaux. (16)

Le manque de puissance de notre étude semble donc expliquer cette discordance par rapport aux résultats de la littérature.

Dans la majorité des études, la durée de l'épilepsie est liée au risque de dépression, c'est-à-dire que plus la durée de l'épilepsie est importante, plus le risque est grand. (83, 84, 87, 90) Dans certaines études, la durée de l'épilepsie était même liée au risque d'idées suicidaires. (50)

Notre étude a pu **confirmer ce lien entre la durée de l'épilepsie et le risque de dépression.**

Concernant les patients traités par un autre antiépileptique que LEVETIRACETAM, un patient traité par ETHOSUXIMIDE a été diagnostiqué comme déprimé.

Or, le traitement par ETHOSUXIMIDE est le traitement utilisé dans l'épilepsie absence de l'enfant, majoritairement. Il s'agit d'une épilepsie idiopathique, n'entraînant pas de troubles cognitifs, donc moins à risque.(54,70)

Parmi les effets secondaires peu fréquents, il a été rapporté pour le traitement par ETHOSUXIMIDE un risque de psychose. Ce risque a été estimé chez l'adulte, dans une étude, sur une période de 3 ans, à 3 sur 105 patients. Chez l'enfant, il a été estimé à 2%, mais constaté lors de phénomènes de normalisation forcée. (54) Des risques de suicides avec ce traitement ont été signalés, mais il ne semble pas y avoir de cas rapportés dans la littérature.

Aucune dépression ne semble avoir été rapportée spécifiquement à ce traitement dans la littérature. De plus, le patient de notre étude avait un autre facteur de risque, puisqu'il y avait des antécédents familiaux psychologiques.

En comparant les scores CDI des patients traités par une bithérapie, le score du patient traité par LAMOTRIGINE est celui qui est le plus bas. Ceci pourrait aller dans le sens d'un intérêt de ce traitement lorsque des troubles de l'humeur de type dépressifs surviennent chez l'enfant épileptique dépressif. (50)

Enfin, il existe d'autres facteurs, plus subjectifs, mais tout aussi importants pour comprendre et analyser le risque de dépression de ces enfants, qui n'ont pas été pris en compte.

Ainsi, les facteurs psychosociaux tels que la perception de la maladie, l'imprévisibilité des crises, l'impression de manque de contrôle des crises, (43, 44) les capacités adaptatives du patient, le soutien familial, (92) l'anxiété parentale, la stigmatisation des pairs, les difficultés d'interaction avec les autres enfants, et

l'isolement social lié aux difficultés d'intégration, sont autant de facteurs qui jouent un rôle essentiel pour l'enfant épileptique. (32, 59)

En effet, les conséquences sociales qu'implique un mauvais contrôle de l'épilepsie sont parfois invalidantes pour l'enfant, et causes de troubles psychologiques avec une stigmatisation des crises, un rejet. (56)

Les stratégies d'adaptation de la famille, face au stress induit par la maladie de leur enfant sont également essentielles, dans le développement de troubles psychologiques de ces enfants, et dans le contrôle de l'épilepsie. (48)

De même, nous n'avons pas pris en compte les troubles des apprentissages secondaires, qui peuvent eux-mêmes majorer les troubles psychologiques présentés. (56)

Ces facteurs ont un impact négatif sur leur qualité de vie. (48) Ils font donc partie des facteurs de risques de troubles psychologiques associés chez l'enfant épileptique, mais ces données restent difficiles à objectiver.

Les items de l'échelle CDI reprennent tout de même quelques-uns de ces facteurs, même si nous n'avons pu étudier ces items par sous-groupes, par exemple en étudiant spécifiquement les items concernant les relations interpersonnelles. Mais ces sous-groupes restent difficilement comparables à ceux de la littérature, car ils varient d'une étude à l'autre. (25, 51)

# CONCLUSION

Les enfants épileptiques sont plus à risque de dépression sévère et compliquée avec risque de mortalité plus élevée que dans la population générale. (50)

Ces troubles sont souvent sous diagnostiqués ou considérés comme faisant partie de la maladie épileptique.

Notre étude a pu le confirmer même si les taux sont plus bas que dans la littérature, compte tenu du manque de puissance de l'étude, et d'une sélection de patients dont l'épilepsie était peu active.

Plusieurs méthodes d'évaluation existent pour la dépression de l'enfant.

La prise en compte du ressenti personnel de l'enfant, par autoévaluation, est aussi importante que l'évaluation par l'entourage, la famille ou même les soignants.

L'étude associée par auto et hétéro évaluation des symptômes de dépression semble apporter une vision plus large et plus juste.

En effet même s'il existe certaines discordances entre les deux échelles de notre étude, celle d'hétéro évaluation la CIM 10, et celle d'autoévaluation la CDI, leur association permet une étude plus fine. Ceci a été confirmé en comparant le taux de dépression obtenu de manière combinée avec ces deux échelles avec celui des patients épileptiques de la littérature.

Plusieurs facteurs entrent en compte dans l'apparition de troubles psychologiques chez les patients épileptiques : l'épilepsie elle-même joue un rôle important, notamment, comme nous avons pu le montrer dans notre étude, la durée de l'épilepsie, mais aussi le manque de contrôle des crises.

Le contrôle des crises convulsives semble être un meilleur facteur prédictif que les effets secondaires des traitements antiépileptiques sur les troubles psychologiques.(53)

Ainsi dans notre étude, comme dans la littérature, le traitement par LEVETIRACETAM, ne semble pas majorer les risques de dépression.

Il est cependant prudent, pour les patients présentant des antécédents psychologiques, si le traitement par LEVETIRACETAM reste nécessaire, de l'utiliser avec précaution, ou de majorer la surveillance de l'apparition des troubles psychologiques, et de rester vigilant quant au risque suicidaire.

Les outils d'évaluation de la dépression, tels que la CIM 10 et la CDI, permettent une évaluation standardisée, mais doivent être adaptés à l'âge de l'enfant, à son niveau de développement, et ne peuvent se substituer totalement au sens clinique, à l'observation de l'enfant. (23)

Cependant, ils peuvent apporter une aide au clinicien, et il semble intéressant, après avoir réalisé cette étude, que ces questionnaires puissent servir en consultation de neuropédiatrie afin de dépister les patients épileptiques qui sont particulièrement à risque de dépression, c'est-à-dire les patients épileptiques depuis de nombreuses années, dont l'épilepsie est mal contrôlée, ou ayant des antécédents psychologiques familiaux ou personnels.

Enfin, dépister une dépression chez ces enfants épileptiques permettrait une prise en charge précoce, une coordination des soins avec les pédopsychiatres, afin de mettre en place, si nécessaire, une psychothérapie, un traitement antidépresseur, une diminution ou un arrêt du traitement antiépileptique, ou le remplacement par un autre, thymorégulateur (LAMOTRIGINE par exemple), ou envisager un traitement chirurgical précoce pour les épilepsies réfractaires lésionnelles. (50,102)

De manière plus générale pour l'enfant malade, et en particulier dans le cadre de l'épilepsie, une prise en charge de l'enfant dans son ensemble, aussi bien sur le plan somatique que dans son environnement familial et social est essentielle, de même qu'un soutien et un accompagnement des familles. Ceci afin d'améliorer leur qualité de vie.

Une surveillance accrue de l'apparition de troubles psychiatriques, grâce à une prise en charge multidisciplinaire est donc nécessaire pour ces patients.

Il serait intéressant, après avoir réalisé ce travail, de suivre des patients épileptiques ayant une épilepsie temporale ou frontale, afin de confirmer et préciser les données existant chez les adultes, ainsi que d'élargir ce sujet à d'autres traitements antiépileptiques pour comparer le rôle des différents traitements dans la psychopathologie de l'épilepsie.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. avr 2005;46(4):470-472.
2. Anne, T., Berg, S., Samuel, F., Berkovic, J., et al. Révision Terminologique et Conceptuelle de l'organisation des crises épileptiques et des épilepsies : Rapport de la Commission de ILAE sur la Classification et la Terminologie, 2005---2009.
3. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, Classification, and Severity of Epilepsy and Epileptic Syndromes in Children. *Epilepsia*. 1 déc 1997;38(12):1275-1282.
4. Sander JW, Shorvon SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 1987;50(7):829.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy( 1989). 1989.
6. Motte J, Bednarek N, Sabouraud P. Algorithme des indications médicamenteuses dans les épilepsies de l'enfant. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 9 juill 2001;4(2):51-5.
7. Lee J-J, Song H-S, Hwang Y-H, Lee H-W, Suh C-K, Park S-P. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with drug-refractory epilepsy receiving adjunctive levetiracetam therapy. *J Clin Neurol Seoul Korea*. sept 2011;7(3):128-136.
8. Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, Edrich P, Trimble MR. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav EB*. avr 2003;4(2):124-132.
9. Park J, Yum M-S, Choi H, Kim EH, Kim HW, Ko T-S. Determinants of intelligence in childhood-onset epilepsy: a single-center study. *Epilepsy Behav EB*. oct 2013;29(1):166-171.
10. Kadish NE, Baumann M, Pietz J, Schubert-Bast S, Reuner G. Validation of a screening tool for attention and executive functions (EpiTrack Junior) in children and adolescents with absence epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. oct 2013;29(1):96-102.
11. Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, Yang H, Jones J, N01103 Levetiracetam Study Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. nov 2009;50(11):2377-2389.
12. Filippini M, Boni A, Giannotta M, Gobbi G. Neuropsychological development in children belonging to BECTS spectrum: long-term effect of epileptiform activity. *Epilepsy Behav EB*. sept 2013;28(3):504-511.
13. Hamiwka L, Jones JE, Salpekar J, Caplan R. Child psychiatry. *Epilepsy Behav EB*. sept 2011;22(1):38-46.
14. Völkl-Kernstock S, Willinger U, Feucht M. Spatial perception and spatial memory in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Epilepsy Res*. nov 2006;72(1):39-48.
15. Castro LH, Silva LCAM, Adda CC, Banaskiwitz NHC, Xavier AB, Jorge CL, et al. Low prevalence but high specificity of material-specific memory impairment in epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. oct 2013;54(10):1735-1742.

16. Caplan R, Austin JK. Behavioral aspects of epilepsy in children with mental retardation. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6(4):293-299.
17. Mandelbaum DE, Burack GD, Bhise VV. Impact of antiepileptic drugs on cognition, behavior, and motor skills in children with new-onset, idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* oct 2009;16(2):341-344.
18. Singhi PD, Bansal U, Singhi S, Pershad D. Determinants of IQ profile in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* déc 1992;33(6):1106-1114.
19. Marcelli D. Dépression chez l'enfant. *EMC - Psychiatr.* janv 2009;6(3):1-10.
20. Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues, Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* nov 2007;46(11):1503-1526.
21. Reilly C, Agnew R, Neville BGR. Depression and anxiety in childhood epilepsy: a review. *Seizure J Br Epilepsy Assoc.* oct 2011;20(8):589-597.
22. Kolvin I, Barrett ML, Bhate SR, Berney TP, Famuyiwa OO, Fundudis T, et al. The Newcastle Child Depression Project. Diagnosis and classification of depression. *Br J Psychiatry Suppl.* juill 1991;(11):9-21.
23. Conference de consensus troubles dépressifs chez l'enfant: reconnaitre, soigner, prévenir. devenir. 1995.
24. Purper-Ouakil D. La dépression. <https://www-em--Prem-Comfrodonuniv-Paris5frdatabooks9782294701962BODYB9782294701962500130> [Internet]. 7 oct 2011 [cité 10 nov 2013]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com.frodon.univ-paris5.fr/article/661172/resultatrecherche/9>
25. Tosun A, Gokcen S, Ozbaran B, Serdaroglu G, Polat M, Tekgul H, et al. The effect of depression on academic achievement in children with epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* oct 2008;13(3):494-498.
26. HAS recommandations pour la pratique clinique. Propositions portant sur le dépistage individuel chez l'enfant de 7 à 18 ans, destinées aux médecins généralistes, pédiatres et médecins scolaires. 2005.
27. Helsel WJ, Matson JL. The assessment of depression in children: the internal structure of the Child Depression Inventory (CDI). *Behav Res Ther.* 1984;22(3):289-298.
28. March JS, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry.* oct 2007;64(10):1132-1143.
29. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA J Am Med Assoc.* 18 avr 2007;297(15):1683-1696.
30. Wright-Strawderman C, Watson BL. The prevalence of depressive symptoms in children with learning disabilities. *J Learn Disabil.* avr 1992;25(4):258-264.
31. Fristad MA, Topolosky S, Weller EB, Weller RA. Depression and learning disabilities in children. *J Affect Disord.* sept 1992;26(1):53-58.
32. Turkey A, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. Psychopathology in children and adolescents with epilepsy: an investigation of predictive variables. *Epilepsy Behav EB.* janv 2008;12(1):136-144.
33. Lundy SM, Silva GE, Kaemingk KL, Goodwin JL, Quan SF. Cognitive Functioning and Academic Performance in Elementary School Children with Anxious/Depressed and Withdrawn Symptoms. *Open Pediatr Med J.* 14 avr 2010;4:1-9.

34. Nyer M, Farabaugh A, Fehling K, Soskin D, Holt D, Papakostas GI, et al. RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP DISTURBANCE AND DEPRESSION, ANXIETY, AND FUNCTIONING IN COLLEGE STUDENTS. *Depress Anxiety*. 1 sept 2013;30(9):873-880.
35. Gallegos J, Langley A, Villegas D. Anxiety, Depression, and Coping Skills Among Mexican School Children: A Comparison of Students With and Without Learning Disabilities. *Learn Disabil Q J Div Child Learn Disabil*. 1 févr 2012;35(1).
36. Tempesta D, Mazza M, Serroni N, Moschetta FS, Di Giannantonio M, Ferrara M, et al. Neuropsychological functioning in young subjects with generalized anxiety disorder with and without pharmacotherapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 août 2013;45:236-241.
37. Goodnick PJ, Goldstein BJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders--I. Basic pharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 1998;12(3 Suppl B):S5-20.
38. Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G, Toczek MT, Bagic A, Luckenbaugh DA, et al. 5-HT1A receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2007;62(11):1258-1264.
39. Theodore WH, Hasler G, Giovacchini G, Kelley K, Reeves-Tyer P, Herscovitch P, et al. Reduced Hippocampal 5HT1A PET Receptor Binding and Depression in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 1 août 2007;48(8):1526-1530.
40. Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurol*. févr 2006;5(2):107-108.
41. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology*. 23 avr 2002;58(8 Suppl 5):S27-39.
42. Grieve SM, Korgaonkar MS, Etkin A, Harris A, Koslow SH, Wisniewski S, et al. Brain imaging predictors and the international study to predict optimized treatment for depression: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 18 juill 2013;14(1):224.
43. Loney JC, Wirrell EC, Sherman EMS, Hamiwka LD. Anxiety and Depressive Symptoms in Children Presenting With a First Seizure. *Pediatr Neurol*. oct 2008;39(4):236-240.
44. Chantiluke K, Halari R, Simic M, Pariante CM, Papadopoulos A, Giampietro V, et al. Fronto-striato-cerebellar dysregulation in adolescents with depression during motivated attention. *Biol Psychiatry*. 1 janv 2012;71(1):59-67.
45. Caetano SC, Fonseca M, Hatch JP, Olvera RL, Nicoletti M, Hunter K, et al. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neurosci Lett*. 12 nov 2007;427(3):142-147.
46. Salpekar JA, Berl MM, Havens K, Cushner-Weinstein S, Conry JA, Pearl PL, et al. Psychiatric symptoms in children prior to epilepsy surgery differ according to suspected seizure focus. *Epilepsia*. juin 2013;54(6):1074-1082.
47. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção Jr. F, Rzezak P, Fuentes D, Fiore L, et al. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav*. déc 2004;5(6):988-994.
48. Rodenburg R, Stams GJ, Meijer AM, Aldenkamp AP, Deković M. Psychopathology in children with epilepsy: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol*. sept 2005;30(6):453-468.
49. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. sept 1999;38(9):1132-1138.

50. Ekinci O, Titus JB, Rodopman AA, Berkem M, Trevathan E. Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: Prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy Behav.* janv 2009;14(1):8-18.
51. Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav EB.* déc 2003;4 Suppl 4:S2-10.
52. Kanner AM, Dunn DW. Diagnosis and management of depression and psychosis in children and adolescents with epilepsy. *J Child Neurol.* août 2004;19 Suppl 1:S65-72.
53. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* mai 2003;45(5):292-295.
54. Chien J. Ethosuximide-induced mania in a 10-year-old boy. *Epilepsy Behav EB.* août 2011;21(4):483-485.
55. Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan EE, Gadow KD, Vitale SA, Andriola MR, et al. Symptoms of Depression and Anxiety in Pediatric Epilepsy Patients. *Epilepsia.* 1 juin 1998;39(6):595-599.
56. Cushner-Weinstein S, Dassoulas K, Salpekar JA, Henderson SE, Pearl PL, Gaillard WD, et al. Parenting stress and childhood epilepsy: the impact of depression, learning, and seizure-related factors. *Epilepsy Behav EB.* juill 2008;13(1):109-114.
57. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav EB.* mai 2007;10(3):417-425.
58. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(2):172-179.
59. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R, Shields WD. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* mai 2005;46(5):720-730.
60. Dunn DW, Austin JK. Differential diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* oct 2004;5 Suppl 3:S10-17.
61. Maryam S, Parviz B. Depression in children and adolescents with epilepsy: a 15 year research review of prevalence, and demographic and seizure related correlates. *Iran J Pediatr.* févr 2013;23(1):1-7.
62. Pellock JM. Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* oct 2004;5 Suppl 3:S3-9.
63. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia.* 1 nov 2011;52(11):2133-2138.
64. Martinović Z, Simonović P, Djokić R. Preventing depression in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* déc 2006;9(4):619-624.
65. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* juill 2007;75(2-3):192-196.
66. Cornaggia CM, Beghi M, Provenzi M, Beghi E. Correlation between cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 2:34-39.
67. Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:707-718.

68. Selai C, Bannister D, Trimble M. Antiepileptic drugs and the regulation of mood and quality of life (QOL): the evidence from epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 4:50-57.
69. Reid JG, Gitlin MJ, Altshuler LL. Lamotrigine in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. juill 2013;74(7):675-684.
70. Gören MZ, Onat F. Ethosuximide: From Bench to Bedside. *CNS Drug Rev*. 1 juin 2007;13(2):224-239.
71. Harden C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 4:36-39.
72. De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam: Part II, the Clinical Profile of a Novel Anticonvulsant Drug. *CNS Drug Rev*. 1 mars 2007;13(1):57-78.
73. Hwang H, Kim KJ. New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*. oct 2008;30(9):549-555.
74. Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia*. janv 2012;53(1):111-119.
75. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 13 juin 2006;66(11):1654-1660.
76. Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge C de la, Stalvey TJ, Jones J, Legoff D, et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol*. janv 2012;27(1):80-89.
77. Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Jensen CM, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia*. mai 2002;43(5):518-524.
78. Bauer J, Ben-Menachem E, Krämer G, Fryze W, Da Silva S, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA. Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. *Acta Neurol Scand*. sept 2006;114(3):169-176.
79. Abou-Khalil B, Schaich L. Long-term efficacy of levetiracetam for partial seizures. *Seizure J Br Epilepsy Assoc*. déc 2005;14(8):577-585.
80. Muralidharan A, Bhagwagar Z. Potential of levetiracetam in mood disorders: a preliminary review. *CNS Drugs*. 2006;20(12):969-979.
81. Perry S, Holt P, Benatar M. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age. *J Child Neurol*. mai 2008;23(5):515-519.
82. Neuwirth M, Saracz J, Hegyi M, Paraicz E, Kollár K, Móser J, et al. [Experience with levetiracetam in childhood epilepsy]. *Ideggyógy Szle*. 20 mai 2006;59(5-6):179-182.
83. Mula M, Trimble MR, Sander JWAS. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure J Br Epilepsy Assoc*. janv 2004;13(1):55-57.
84. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RSN, Sander JWAS. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology*. 9 sept 2003;61(5):704-706.
85. Vigevano F. Levetiracetam in pediatrics. *J Child Neurol*. févr 2005;20(2):87-93.
86. McCagh J, Fisk JE, Baker GA. Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Res*. sept 2009;86(1):1-14.

87. Ciesielski A-S, Samson S, Steinhoff BJ. Neuropsychological and psychiatric impact of add-on titration of pregabalin versus levetiracetam: a comparative short-term study. *Epilepsy Behav EB.* nov 2006;9(3):424-431.
88. Hagemann A, May TW, Nieder E, Witte-Bölt K, Pohlmann-Eden B, Elger CE, et al. Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on of levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res.* mars 2013;104(1-2):140-150.
89. Force UPST. Screening and Treatment for Major Depressive Disorder in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Pediatrics.* 4 janv 2009;123(4):1223-1228.
90. Grills AE, Ollendick TH. Issues in parent-child agreement: the case of structured diagnostic interviews. *Clin Child Fam Psychol Rev.* mars 2002;5(1):57-83.
91. Baki O, Erdogan A, Kantarci O, Akisik G, Kayaalp L, Yalcinkaya C. Anxiety and depression in children with epilepsy and their mothers. *Epilepsy Behav EB.* déc 2004;5(6):958-964.
92. Austin JK, Caplan R. Behavioral and Psychiatric Comorbidities in Pediatric Epilepsy: Toward an Integrative Model. *Epilepsia.* 1 sept 2007;48(9):1639-1651.
93. Oguz A, Kurul S, Dirik E. Relationship of epilepsy-related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. *J Child Neurol.* janv 2002;17(1):37-40.
94. Hoare P, Kerley S. Psychosocial adjustment of children with chronic epilepsy and their families. *Dev Med Child Neurol.* mars 1991;33(3):201-215.
95. Dunn DW. Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children. *Epilepsy Behav EB.* avr 2003;4(2):101-106.
96. Austin JK, Risinger MW, Beckett LA. Correlates of behavior problems in children with epilepsy. *Epilepsia.* déc 1992;33(6):1115-1122.
97. Plioplys S. Depression in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* oct 2003;4 Suppl 3:S39-45.
98. Gortmaker SL, Walker DK, Weitzman M, Sobol AM. Chronic conditions, socioeconomic risks, and behavioral problems in children and adolescents. *Pediatrics.* mars 1990;85(3):267-276.
99. Schoenfeld J, Seidenberg M, Woodard A, Hecox K, Inglese C, Mack K, et al. Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Dev Med Child Neurol.* 1 nov 1999;41(11):724-731.
100. Braakman HMH, Vaessen MJ, Jansen JFA, Hall D, A MHJ, de Louw A, et al. Frontal lobe connectivity and cognitive impairment in pediatric frontal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 1 mars 2013;54(3):446-454.
101. Austin JK, Dunn DW, Caffrey HM, Perkins SM, Harezlak J, Rose DF. Recurrent seizures and behavior problems in children with first recognized seizures: a prospective study. *Epilepsia.* déc 2002;43(12):1564-1573.
102. Ramantani G, Kadish NE, Strobl K, Brandt A, Stathi A, Mayer H, et al. Seizure and cognitive outcomes of epilepsy surgery in infancy and early childhood. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* sept 2013;17(5):498-506.

## **Annexe 1**

### **Critères diagnostiques de l'épisode dépressif selon la CIM-10**

#### **Critères pour l'épisode dépressif (F32)**

Il existe 2 rangs de symptômes. Le nombre de symptômes nécessaires est précisé pour chaque niveau de sévérité de l'épisode (léger, moyen, sévère sans ou avec symptômes psychotiques).

Ils doivent être présent sur une période  $\geq 2$  semaines.

##### **A. Symptômes typiques :**

- Abaissement stable de l'humeur (pas de variation d'un jour à l'autre ou selon les circonstances). Mais elle peut présenter des variations caractéristiques au cours du nycthémère.

- Diminution de l'intérêt et du plaisir.

- Réduction de l'énergie, entraînant une augmentation de la fatigabilité et une diminution de l'activité. Des efforts minimes entraînent souvent une fatigue importante.

##### **B. Symptômes autres :**

- Une diminution de la concentration et de l'attention.

- Une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi.

- Des idées de culpabilité ou de dévalorisation (même dans les formes légères).

- Une attitude morose et pessimiste face à l'avenir.

- Des idées ou actes auto-agressifs ou suicidaires.

- Une perturbation du sommeil.

- Une diminution de l'appétit.

## **Critères de sévérité**

Il y a 3 niveaux de sévérité définissant le chiffre de codage après le point. Le niveau de sévérité est évalué à la fois par le nombre de symptôme et leur intensité.

### **Épisode dépressif léger (F32.0)**

Rempli  $\geq 2$  symptômes typiques, et  $\geq 2$  autres.

Aucun de ces symptômes ne doit être sévère.

On code en plus pour la présence ou non d'un syndrome somatique.

### **Épisode dépressif moyen (F32.1)**

Rempli  $\geq 2$  symptômes typiques, et  $\geq 3$  autres.

Certains symptômes peuvent être sévères, mais non indispensable au diagnostic.

On code en plus pour la présence ou non d'un syndrome somatique.

### **Épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques (F32.2)**

Rempli  $\geq 3$  symptômes typiques, et  $\geq 4$  autres.

Plusieurs de ces symptômes doivent être sévères.

### **Épisode dépressif sévère avec symptômes psychotiques (F32.3)**

Rempli  $\geq 3$  symptômes typiques, et  $\geq 4$  autres.

Plusieurs de ces symptômes doivent être sévères.

Idées délirantes, hallucinations ou stupeur dépressive.

## Annexe 2

### Questionnaire : CHILDREN DEPRESSION INVENTORY

Consigne : *Il arrive que les enfants n'aient pas toujours les mêmes sentiments et les mêmes idées. Dans chaque groupe, choisis la phrase qui décrit le mieux tes sentiments et tes idées (ce que tu as fait, ressenti, pensé) au cours des deux dernières semaines.*

1.

Je suis triste de temps en temps ou je ne suis jamais triste  
Je suis triste très souvent  
Je suis triste tout le temps

2.

Rien ne marchera jamais bien pour moi  
Je ne suis pas sûr que tout marchera bien pour moi  
Tout marchera bien pour moi

3.

Je réussis presque tout ce que je fais  
Je rate beaucoup de choses  
Je rate tout

4.

Des tas de choses m'amuse  
Peu de choses m'amuse  
Rien ne m'amuse

5.

Je suis désagréable tout le temps  
Je suis souvent désagréable  
Je suis désagréable de temps en temps ou je ne suis jamais désagréable

6.

De temps en temps, je pense que des choses désagréables vont m'arriver ou je n'y pense jamais  
J'ai peur que des choses désagréables m'arrivent  
Je suis sûr que des choses horribles vont m'arriver

7.

Je me déteste  
Je ne m'aime pas  
Je m'aime bien

8.

Tout ce qui ne va pas est de ma faute  
Bien souvent, ce qui ne va pas est de ma faute  
Ce qui ne va pas n'est généralement pas de ma faute

9.

Je ne pense pas à me tuer  
Je pense à me tuer mais je ne le ferai pas  
Je veux me tuer

10

J'ai envie de pleurer tous les jours

J'ai souvent envie de pleurer

J'ai envie de pleurer de temps en temps ou je n'ai jamais envie de pleurer

11.

Il y a tout le temps quelque chose qui me tracasse / travaille

Il y a souvent quelque chose qui me tracasse / travaille

Il y a de temps en temps quelque chose qui me tracasse / travaille (ou jamais rien ...)

12.

J'aime bien être avec les autres

Souvent, je n'aime pas être avec les autres

Je ne veux jamais être avec les autres

13.

Je n'arrive pas à me décider entre plusieurs choses

J'ai du mal à me décider entre plusieurs choses

Je me décide facilement entre plusieurs choses

14.

Je me trouve bien physiquement

Il y a des choses que je n'aime pas dans mon physique

Je me trouve laid(e)

15.

Je dois me forcer tout le temps pour faire mes devoirs

Je dois me forcer souvent pour faire mes devoirs

Ça ne me pose pas de problème de faire mes devoirs

16.

J'ai toujours du mal à dormir la nuit

J'ai souvent du mal à dormir la nuit

Je dors plutôt bien

17.

Je suis fatigué de temps en temps ou je ne suis jamais fatigué

Je suis souvent fatigué

Je suis tout le temps fatigué

18.

La plupart du temps je n'ai pas envie de manger

Souvent je n'ai pas envie de manger

J'ai plutôt bon appétit

19.

Je ne m'inquiète pas quand j'ai mal quelque part

Je m'inquiète souvent quand j'ai mal quelque part

Je m'inquiète toujours quand j'ai mal quelque part

20.

Je ne me sens pas seul

Je me sens souvent seul

Je me sens toujours seul

21.

Je ne m'amuse jamais à l'école  
Je m'amuse rarement à l'école  
Je m'amuse souvent à l'école

22.

J'ai beaucoup d'amis  
J'ai quelques amis mais je voudrais en avoir plus  
Je n'ai aucun ami

23.

Mes résultats scolaires sont bons  
Mes résultats scolaires ne sont pas aussi bons qu'avant  
J'ai de mauvais résultats dans des matières où j'avais l'habitude de bien réussir

24.

Je ne fais jamais aussi bien que les autres  
Je peux faire aussi bien que les autres si je le veux  
Je ne fais ni mieux ni plus mal que les autres

25.

Personne ne m'aime vraiment  
Je me demande si quelqu'un m'aime  
Je suis sûr que quelqu'un m'aime

26.

Je fais généralement ce qu'on me dit  
La plupart du temps je ne fais pas ce qu'on me dit  
Je ne fais jamais ce qu'on me dit

27.

Je m'entends bien avec les autres  
Je me bagarre souvent  
Je me bagarre tout le temps

## Catégories Socio-Professionnelles

<p><b>1 - AGRICULTURE</b></p> <p>10 - Agriculteur exploitant</p> <p><b>2 - ARTISANS, COMMERÇANTS ET CHEFS D'ENTREPRISE</b></p> <p>21 - Artisan 22 - Commerçant et assimilé 23 - Chef d'entreprise de 10 salariés ou plus</p> <p><b>3 - CADRES, PROFESSIONS INTELLECTUELLES SUPERIEURES</b></p> <p>31 - Profession libérale 33 - Cadre de la fonction publique, officier et élève officier des armées 34 - Professeur et profession scientifique Médecins hospitaliers et internes des hôpitaux 35 - Profession de l'information, des arts et du spectacle 37 - Cadre administratif et commercial d'entreprise 38 - Ingénieur et cadre technique d'entreprise</p> <p><b>4 - PROFESSIONS INTERMEDIAIRES</b></p> <p>42 - Instituteur et assimilé, conseiller d'éducation, maître auxiliaire, maître d'internat, surveillant d'externat 43 - Professions intermédiaires de la santé et du travail social 44 - Clergé, religieux 45 - Professions intermédiaires administratives de la fonction publique 46 - Professions intermédiaires administratives et commerciales d'entreprise 47 - Technicien 48 - Contremaître, agent de maîtrise</p>	<p><b>5 - EMPLOYES</b></p> <p>52 - Employé civil, agent de service de la fonction publique, aide éducateur 53 - Policier, militaire 54 - Employé administratif d'entreprise 55 - Employé de commerce 56 - Personnel des services directs aux particuliers</p> <p><b>6 - OUVRIERS</b></p> <p>61 - Ouvrier qualifié 66 - Ouvrier non qualifié 69 - Ouvrier agricole</p> <p><b>7 - RETRAITES</b></p> <p>71 - Ancien agriculteur exploitant 72 - Ancien artisan, commerçant ou chef d'entreprise 73 - Ancien cadre et professions intermédiaires 76 - Ancien employé et ouvrier</p> <p><b>8 - AUTRES INACTIFS</b></p> <p>81 - Chômeur n'ayant jamais travaillé 82 - Autre personne sans activité professionnelle</p> <p><b>9 - AUTRES</b></p> <p>99 - Non renseigné <i>inconnu ou sans objet</i></p> <p><i>Les chômeurs sont codés dans leur ancienne profession</i></p>
---	--

AUTEUR : Nom : CAHN

Prénom : Alice

Date de Soutenance : le 26 Juin 2014

Titre de la Thèse : Etude des risques de dépression chez 39 patients épileptiques traités par LEVETIRACETAM

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES de Pédiatrie

Mots-clés : Dépression, épilepsie, enfant, levetiracetam

Résumé :

Titre de la thèse : Etude des risques de dépression chez 39 patients épileptiques traités par LEVETIRACETAM

**Contexte: Le risque de dépression chez les patients épileptiques est plus important que dans la population générale, mais reste cependant sous-diagnostiqué. Le traitement antiépileptique par LEVETIRACETAM peut entraîner des dépressions. Peu d'études s'y sont intéressées chez l'enfant. Le but de notre étude était de déterminer le taux de dépression sous LEVETIRACETAM, ainsi que les facteurs de risque associés, et de déterminer l'intérêt de l'évaluer par auto ou hétéro évaluation.**

**Méthode : Nous avons sélectionné, de manière rétrospective, des patients, âgés de 7 à 18 ans, non déficients, suivis en ambulatoire dans le service de Neuropédiatrie au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille pour une épilepsie d'étiologie non évolutive, traités par LEVETIRACETAM. Nous avons étudié chez ces patients les facteurs de risque de dépressions sociodémographiques (âge, sexe, antécédents psychologiques personnels ou familiaux, niveau socioéconomique) et cliniques (type d'épilepsie, fréquence des crises, durée de l'épilepsie, nombre d'antiépileptiques, dose et durée de traitement par LEVETIRACETAM). Pour chacun de ces patients, nous avons recherché, de manière prospective, une dépression de deux manières : par hétéro évaluation grâce à la Classification Internationale des Maladies (CIM 10), et par autoévaluation grâce à la Child Depression Inventory.**

**Résultats : Un diagnostic de dépression était fait pour 10.53% des patients selon la CIM 10 (intervalle de confiance entre 2.9 et 24.8%), 13.5% selon la CDI (intervalle de confiance entre 4.5 et 28%), 18.42% selon les deux échelles (intervalle de confiance entre 7.7 et 34%). Aucun lien statistiquement significatif avec la dépression n'était retrouvé pour l'âge ( $p=0.18$ ), le sexe ( $p=0.89$ ), les antécédents psychologiques familiaux ( $p=0.89$ ), le niveau socioéconomique ( $p=0.07$ ), le type d'épilepsie ( $p=0.12$ ), et la fréquence des crises ( $p=0.68$ ). Seule la durée de l'épilepsie était liée à un risque augmenté de dépression ( $p=0.029$ ).**

**Conclusion : Le traitement par LEVETIRACETAM ne semble pas majorer les risques de dépression. C'est l'ensemble des facteurs de risque, notamment liés à l'épilepsie, tels que la durée de l'épilepsie, qui est à l'origine des risques de troubles psychologiques présentés chez ces enfants. Il existe un intérêt à associer une hétéro et une autoévaluation pour le diagnostic de dépression chez ces enfants.**

Composition du Jury :

Président : Pr Louis Vallée

Assesseurs : Pr Pierre Delion, Pr Renaud Jardri, Dr Roseline Caumes