



**HAL**  
open science

## Les psychoses épileptiques interictales

B. de Toffol, N. Adachi, K. Kanemoto, Wissam El-Hage, C. Hingray

► **To cite this version:**

B. de Toffol, N. Adachi, K. Kanemoto, Wissam El-Hage, C. Hingray. Les psychoses épileptiques interictales. *L'Encéphale*, 2020, 46, pp.482 - 492. 10.1016/j.encep.2020.04.014 . hal-03493569

**HAL Id: hal-03493569**

**<https://hal.science/hal-03493569>**

Submitted on 15 Dec 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Les psychoses épileptiques interictales

---

## *Interictal psychosis of epilepsy*

***Bertrand de Toffol*<sup>1\*</sup>, *Naoto Adachi*<sup>2</sup>, *Kousuke Kanemoto*<sup>3</sup>,**

***Wissam El-Hage*<sup>4</sup>, *Coraline Hingray*<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Service de Neurologie et de Neurophysiologie Clinique & U1253 ibrain, INSERM Université de Tours, France & CHU Bretonneau 2 bis Boulevard Tonnellé 37044 Tours Cedex

<sup>2</sup> Adachi Mental Clinic, Kitano 7-5-12, Kiyota, Sapporo, Japon 004-0867

<sup>3</sup> Aichi Medical University, Neuropsychiatric Department, Nagakute, Japon

<sup>4</sup> CHRU de Tours, U1253, iBrain, INSERM, Université de Tours, France

<sup>5</sup> Service de neurologie, CHRU Nancy, 54000 Nancy, France & Pôle universitaire de psychiatrie du grand Nancy, CPN, 54520 Laxou, France

**\* Auteur correspondant :** Bertrand de Toffol

Service de Neurologie et de Neurophysiologie Clinique & U1253 ibrain, INSERM Université de Tours, France & CHU Bretonneau 2 bis Boulevard Tonnellé 37044 Tours Cedex  
Email : [bertrand.detoffol@univ-tours.fr](mailto:bertrand.detoffol@univ-tours.fr) [Tél 0247478021](tel:0247478021)

## Résumé

Les psychoses interictales (PI) regroupent tous les troubles psychotiques évoluant en pleine conscience chez un sujet préalablement diagnostiqué comme porteur d'une épilepsie, qui ne suivent pas immédiatement la survenue d'une crise. Les données épidémiologiques démontrent l'existence d'une surreprésentation des troubles psychotiques dans l'épilepsie (taux de prévalence global de 5,6 %), situation particulièrement à risque de surmortalité prématurée. Le tableau clinique des PI correspond à celui d'une schizophrénie. Les facteurs de risque les plus importants sont l'existence d'une épilepsie temporale réfractaire, d'un retard cognitif et d'antécédents personnels et familiaux de psychose et/ou d'épilepsie. Il n'existe pas de modèle neurobiologique explicatif satisfaisant à l'heure actuelle mais des anomalies structurales étendues de l'encéphale et des anomalies neurochimiques ont été retrouvées dans les PI, sans marqueur neuropathologique spécifique. Certains tableaux cliniques témoignent d'une affinité entre épilepsie et psychose (les crises induisent le trouble psychotique), d'autres d'un antagonisme entre les deux conditions (la disparition des crises induit le trouble psychotique), à travers les concepts de normalisation forcée et de psychose alternante. Le traitement antiépileptique peut participer au déclenchement d'un trouble psychotique. La stratégie thérapeutique n'est pas codifiée mais repose empiriquement sur la prescription d'un antipsychotique atypique et sur une réévaluation du traitement antiépileptique. Certains antipsychotiques (clozapine, olanzapine, quetiapine) peuvent abaisser le seuil épileptogène mais la prescription d'antipsychotiques chez une personne épileptique traitée par des antiépileptiques est possible en pratique en toute sécurité. L'analyse des interactions médicamenteuses et l'anticipation du risque d'effets indésirables cumulatifs entre antipsychotiques et antiépileptiques constituent des éléments cruciaux de la prise en charge pratique. Les PI sont encore à l'heure actuelle sous-diagnostiquées et sous-traitées.

**Mots-clés :** psychoses épileptiques, épilepsie temporale, antiépileptiques, antipsychotiques, schizophrénie

## Abstract

Interictal psychosis (IIP) refers to psychosis that occurs in clear consciousness in persons with epilepsy (PWE) with temporal onset not during or immediately following a seizure. The pooled prevalence estimate of psychosis in PWE is 5.6 %. PWE and schizophrenia have very high mortality, and more than one in four persons with both disorders die between the age of 25 and 50 years. IIP can manifest in brief or chronic forms. The chronic forms of IIP may closely resemble schizophrenia. However, some authors have described the typical presence of persecutory and religious delusions, sudden mood swings and the preservation of affect, as well as rarity of negative symptoms and catatonic states, but these differences remain controversial. Typically, IIP starts after many years of active temporal lobe epilepsy. Several epilepsy-related variables are considered pathogenically relevant in IIP including epilepsy type and seizure characteristics. Risk factors for developing IIP are family history of psychosis, learning disability, early age of onset of epilepsy, unilateral or bilateral hippocampal sclerosis, history of status epilepticus, history of febrile seizures, and poorly controlled temporal lobe epilepsy. In patients with epilepsy and psychosis, structural imaging studies have shown several relevant changes leading to conflicting findings. Altered neuronal plasticity and excitability have been described in epilepsy and psychotic disorders. Neuropathological data suggest that IIP are not the result of classic epileptic pathology of the temporal lobe. Forced normalization (FN) and alternating psychosis refer to patients with

poorly controlled epilepsy (focal or generalized) who have had psychotic episodes associated with remission of their seizures and disappearance of epileptiform activity on their EEGs. FN mainly occurs in temporal lobe epilepsy when patients have frequent seizures that are abruptly terminated triggered by an antiepileptic drug, vagus nerve stimulation or epilepsy surgery. Treatment is based on withdrawal of the responsible drug, and by transient use of antipsychotics for acute symptomatic control on a case by case basis. FN is an entity whose pathophysiology remains uncertain. Antiepileptic drugs (AEDs) may sometimes induce psychotic symptoms and psychosis could be a direct effect of the AEDs. IIP has been reported more frequently following the initiation of zonisamide, topiramate, and levetiracetam when compared with other antiepileptic drugs. However, AEDs do not appear to be the only determinant of IIP. The management of IIP requires a multidisciplinary approach with early involvement of a liaison psychiatrist associated with a neurologist. IIP are underdiagnosed and mistreated. Existing recommendations are extrapolated from those established for the treatment of schizophrenia with some additional guidance from expert opinions. A two-step procedure, not necessarily consecutive, is suggested. The first step requires reevaluation of the antiepileptic treatment. The second step requires initiation of atypical neuroleptics. Antipsychotic drugs should be selected with consideration of the balance between pharmacological profiles, efficacy, and adverse effects. Regarding pharmacokinetic interactions, AEDs with inducing properties reduce the blood levels of all antipsychotics. It is important to consider implications of combining neuroleptics and AEDs with a similar spectrum of side effects. Regarding the duration of treatment, IIP episodes are more likely to be recurrent than in primary schizophrenia. In practice, atypical neuroleptics with few motor side effects such as risperidone can be used as first choice, given the low propensity for drug–drug interactions and the low seizure risk, with the added suggestion to start low and go slow. Clozapine could be prescribed in selected cases.

**Keywords:** epileptic psychoses; antiepileptic drugs; temporal lobe epilepsy; antipsychotics, schizophrenia

## Introduction

Les troubles psychotiques sont caractérisés par des symptômes appartenant à une ou plusieurs des cinq catégories suivantes : délires, hallucinations, troubles du cours de la pensée, comportements moteurs anormaux ou désorganisés, et symptômes négatifs qui évoluent avec une conscience préservée (DSM-5) [1]. Le concept de psychose épileptique implique que l'épilepsie détermine un trouble psychotique spécifique, qui ne serait pas observé en l'absence d'épilepsie. Les psychoses épileptiques ne sont cependant pas reconnues comme une entité à part entière dans le DSM-5 où elles sont classées dans la rubrique « Trouble psychotique dû à une autre affection médicale » en spécifiant « épilepsie » avec le codage du trouble mental. L'absence d'individualisation des psychoses épileptiques dans les classifications internationales complique la prise en charge de troubles situés à la frontière entre la

neurologie et la psychiatrie, qui sont mal reconnus aussi bien par les neurologues que par les psychiatres français [2]. Les épilepsies regroupent un vaste ensemble de syndromes hétérogènes qui ont en commun la répétition spontanée de crises épileptiques. Les troubles psychotiques sont logiquement classés en fonction de leur chronologie de survenue par rapport aux crises dans trois cadres principaux [3]: *i*) les psychoses ictales, très rares, où les symptômes psychotiques sont l'expression de la décharge épileptique elle-même ; *ii*) les psychoses post-ictales, où les symptômes psychotiques suivent les crises après un intervalle libre au cours duquel le patient retrouve un fonctionnement normal ; *iii*) les psychoses interictales, où les symptômes psychotiques sont en rapport avec l'existence d'une épilepsie (encore active ou en rémission) mais sans relation chronologique avec les crises. La clinique et la neurobiologie des psychoses post-ictales ont fait l'objet d'une revue publiée en 2016 dans l'Encéphale [4] et cette mise au point sera exclusivement consacrée aux psychoses interictales (PI). Dans la littérature, les psychoses interictales regroupent tous les troubles psychotiques évoluant en pleine conscience (en dehors des crises) chez un sujet préalablement diagnostiqué comme porteur d'une épilepsie, qui ne suivent pas immédiatement la survenue d'une crise et dont la durée est supérieure à 24 heures [5]. Les PI sont parfois catégorisées en plusieurs syndromes cliniques distincts : psychoses interictales brèves, psychoses alternantes, psychoses épileptiques chroniques, psychoses médicamenteuses [5]. Ces diverses entités partagent cependant les mêmes facteurs de vulnérabilité et les formes de passage d'un syndrome à un autre chez un même malade sont particulièrement fréquentes, rendant les subdivisions largement artificielles [5]. Un même patient peut ainsi développer au fil du temps des épisodes brefs ou une psychose durable, induite ou non par un médicament [5] et nous ne ferons pas de distinctions selon la durée de l'épisode psychotique dans cette revue. Il n'existe pas à ce jour de modèle neurobiologique satisfaisant pouvant rendre compte des relations entre crises d'épilepsies et troubles psychotiques. Le problème clinique est pourtant

repéré depuis le début du dix-neuvième siècle. Les premières descriptions de syndrome psychotique survenant au cours de l'épilepsie ont été rapportées par Esquirol en 1838 [6] et l'histoire de la nosologie des PI a été mouvementée jusqu'à l'époque actuelle (revue in [7]). Deux conceptions en apparence contradictoires coexistent encore aujourd'hui : celle d'une affinité entre épilepsie et psychose (la répétition des crises détermine le trouble psychotique) et celle d'un antagonisme entre les deux conditions (la disparition des crises détermine le trouble psychotique), à travers les concepts de normalisation forcée (Landolt 1958 [8], [9]) et de psychose alternante (Tellenbach 1965 [10], [11]). Nous traiterons dans cette revue générale successivement de l'épidémiologie, des facteurs de risque, des aspects cliniques, de la neurobiologie, du concept de normalisation forcée/psychose alternante, des psychoses médicamenteuses et enfin de la stratégie de prise en charge des PI.

## **Épidémiologie**

La prévalence des troubles psychotiques chez les personnes épileptiques vivant dans la communauté est comprise entre 3,1 % et 9,2 % [12]. Des troubles délirants et/ou des hallucinations survenant en pleine conscience (en dehors des symptômes des crises) sont observés chez 5,6 % des personnes épileptiques (prévalence globale) [13]. La prévalence atteint 7 % en cas d'épilepsie temporale [13]. Les troubles psychotiques sont trois à quatre fois plus fréquents dans l'épilepsie par rapport à une population contrôle [14]. L'exploitation d'un registre danois comparant un groupe épilepsie à un groupe contrôle montre un risque de schizophrénie multiplié par 2,18 dans l'épilepsie en l'absence d'antécédents familiaux de schizophrénie [15]. Il existe par ailleurs une relation bidirectionnelle entre l'incidence de l'épilepsie et l'incidence des troubles psychotiques. Dans une étude anglaise menée en population générale, la présence d'un trouble psychotique multipliait significativement le risque ultérieur de développement d'une épilepsie dans les trois ans et, inversement,

l'existence d'une épilepsie multipliait le risque d'apparition d'un trouble psychotique dans les trois années suivantes [16]. Cette bidirectionnalité laisse penser que des facteurs de vulnérabilité sont communs entre les deux catégories de troubles. Une étude de cohorte rétrospective au Royaume-Uni, portant sur de grands effectifs, a montré que le risque de développer une épilepsie en cas de schizophrénie était multiplié par deux et celui de développer une schizophrénie en cas d'épilepsie était multiplié par cinq [17]. Le taux d'hospitalisation pour un trouble psychotique dans l'année qui suit une admission initiale pour épilepsie est six fois plus élevé qu'en cas d'admission initiale pour un AVC et 4,4 fois plus élevé qu'en cas d'admission initiale pour des causes médicales non neurologiques [18].

L'association d'une épilepsie et d'une schizophrénie est particulièrement à risque de mortalité prématurée. Le taux de mortalité des patients atteints simultanément d'épilepsie et de schizophrénie avant l'âge de 25 ans et suivis pendant 15 ans a été comparé à celui d'une population contrôle (aucune des deux affections), à une cohorte de personnes épileptiques et à une cohorte de personnes schizophrènes. Le taux de mortalité cumulative à l'âge de 50 ans était de 3,1 % pour le groupe contrôle, 10,7 % pour les personnes épileptiques, 17,4 % pour les personnes schizophrènes et 27,2 % pour les personnes atteintes d'épilepsie et de schizophrénie [19].

## **Facteurs de risque**

Les facteurs de risque de psychose interictale en fonction des caractéristiques de l'épilepsie et des antécédents personnels et familiaux sont résumés dans le Tableau 1.

## **Aspects cliniques**

### [Date de début des troubles psychotiques](#)

Le délai qui sépare l'apparition de l'épilepsie et la survenue du trouble psychotique a été particulièrement étudié dans les psychoses épileptiques chroniques d'allure schizophrénique

(*schizophrenia-like psychoses*) (revue in Trimble 1991 [20]) à partir des travaux de Slater et al. 1963 [21]. Les auteurs anglais avaient attiré l'attention sur l'âge de début du trouble psychotique qui était de 29,8 ans en moyenne, donc plus tardif que dans la schizophrénie, affectant de surcroît des sujets qui n'avaient pas de personnalité pré-morbide de type schizoïde ni d'antécédents familiaux de schizophrénie. Un délai de 14,1 ans séparait le début de l'épilepsie de la survenue d'une PI chronique. L'analyse de l'âge de début du trouble psychotique a été précisée dans des travaux ultérieurs en fonction du diagnostic syndromique de l'épilepsie : il est d'autant plus tardif que l'épilepsie est focale et réfractaire, qu'elle s'accompagne d'un trouble cognitif et qu'il existe des antécédents familiaux ; il est d'autant plus précoce que l'épilepsie est généralisée génétique, qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux et que l'intelligence est normale [22,23]. L'épilepsie n'est donc pas un simple facteur de risque aspécifique puisque l'âge de début du trouble psychotique est fonction du syndrome, de l'état cognitif et de l'existence d'une vulnérabilité génétique [24].

### Phénoménologie

Le tableau clinique des PI chroniques correspond à une schizophrénie avec des nuances sémiologiques [3, 21] : dans les PI chroniques, il y a peu de troubles du cours de la pensée et peu d'indifférence affective, alors que les fluctuations rapides de l'humeur sont fréquentes. Le mode de début peut être brutal ou insidieux. Les thématiques délirantes sont volontiers mystiques, alimentées par des hallucinations auditives et par des hallucinations visuelles qui peuvent être au premier plan. L'évolution des PI chroniques paraît moins déficitaire que celle des schizophrénies. Six études contrôlées comparant les PI chroniques aux schizophrénies ont analysé les symptômes pour argumenter l'existence de différences cliniques subtiles. Il existe dans les PI : une plus grande fréquence de troubles affectifs et des fluctuations rapides de l'humeur [25] ; des troubles catatoniques de manière exceptionnelle [26], une moindre fréquence de l'apathie et de la passivité [27]. La relative rareté des signes négatifs a été



confirmée dans une étude prospective contrôlée [28]. Il y a significativement plus de tentatives de suicide chez les personnes épileptiques psychotiques que chez les personnes schizophrènes non épileptiques [29]. Ces résultats sont controversés. Les psychoses post-ictales n'étaient pas reconnues [30] à l'époque de Slater *et al.*, et la plupart des tableaux cliniques de « confusion récurrente » faisaient partie de ce cadre diagnostique, dont la physiopathologie est distincte [31]. Les différences cliniques sont subtiles, très variables d'un patient à l'autre et ne permettent pas d'isoler un tableau véritablement spécifique : la présentation clinique est celle d'une schizophrénie au sens du DSM [20,32]. Les symptômes ne sont pas modifiés par la durée d'évolution de l'épisode ni par la nature du syndrome épileptique. En comparant les symptômes en rapport avec des épilepsies focales temporales (N=29) et des épilepsies généralisées (N= 6) (épilepsies myocloniques généralisées, syndromes appartenant à l'épilepsie généralisée génétique), aucune différence sémiologique en termes de délire, hallucinations, désorganisation, troubles du cours de la pensée, symptômes négatifs n'est retrouvée [33].

L'évaluation des troubles de faible intensité est compliquée par le manque d'échelles d'évaluation [34]. Certains auteurs [5] ont proposé trois catégories pour caractériser l'intensité des symptômes : trouble léger (présence de symptômes psychotiques repérables sans retentissement sur le fonctionnement psychosocial), modéré (symptômes psychotiques avérés avec retentissement sur le fonctionnement) et sévère (symptômes sévères avec troubles du comportement et retentissement permanent).

### Pronostic

Les trois-quarts des épisodes psychotiques durent un mois ou plus. La durée moyenne de 320 épisodes chez 155 patients était de 82,7 semaines avec une médiane à 17 semaines [35]. L'évolution est fluctuante d'un patient à l'autre, avec des périodes de rémission de durée variable puis des rechutes avec ou sans facteur déclenchant médicamenteux [35]. Une PI peut

faire suite à des épisodes répétés de psychose post-ictale [36]. Dans les cas publiés, les symptômes et les contenus délirants de la PI étaient les mêmes sur une durée prolongée que ceux de la psychose post-ictale sur une période brève.

## **Aspects Neurobiologiques**

### Aspects EEG

L'EEG dans les psychoses épileptiques joue un rôle important dans la compréhension du mécanisme et le classement des syndromes psychotiques [3, 4, 7, 9]. Devant un syndrome psychotique aigu chez une personne épileptique connue, l'observation d'une activité épileptique critique (état de mal, crises en série) permet de porter un diagnostic de psychose ictale : le trouble psychotique est la manifestation symptomatique de la décharge. La constatation d'ondes lentes diffuses et/ou d'un tracé d'encéphalopathie par comparaison aux tracés antérieurs dans un contexte délirant évoque une confusion post-critique. L'EEG au cours d'une psychose post-ictale n'est pas différent du tracé pré-psychotique. Dans les psychoses interictales, la disparition des activités épileptiques interictales habituelles évoque un phénomène de normalisation forcée (cf infra).

### Aspects génétiques

L'existence d'un facteur génétique a été étudiée au sein de 9 653 familles comprenant 23 404 enfants : avoir une mère ou un père avec une épilepsie (sans comorbidité psychotique associée) multiplie par 2 le risque pour un enfant d'avoir un trouble psychotique ; de même, avoir une mère ou un père avec un trouble psychotique multiplie par 2,7 le risque d'épilepsie généralisée chez un enfant [37]. Ces données sont en faveur d'une susceptibilité génétique commune plus que d'un effet causal de la répétition des crises. Néanmoins, l'analyse des grandes banques de données génomiques qui comparent les polymorphismes (variation d'un nucléotide) sur l'ensemble du génome (GWAS : *genome wide association study*) entre différentes conditions cliniques (schizophrénie, épilepsie, groupe contrôle) n'a pas permis

d'identifier de corrélations génétiques entre les troubles psychotiques et les épilepsies en l'état actuel des recherches (revue in [38]). Une des explications avancées est que le nombre de génomes disponibles dans le groupe épilepsie est encore trop faible et hétérogène [38]. Certaines mutations connues sont cependant susceptibles de donner une épilepsie et une schizophrénie : une délétion 22q11 est associée à une schizophrénie chez un quart des patients et multiplie par 7 le risque de développer une épilepsie par rapport à la population générale [39]. Une mutation de gène PCDH 19 est associée à un retard mental, une épilepsie et 80 % des patients développent un trouble psychiatrique caractérisé [40].

### Études structurelles

Deux mécanismes généraux ont été proposés pour rendre compte du développement d'un trouble psychotique dans l'épilepsie : l'existence d'une modification structurelle ou fonctionnelle de la substance blanche et/ou de la substance grise de l'encéphale en lien avec la répétition des crises, ou des facteurs génétiques ou développementaux communs entre épilepsie et psychose. Une revue générale récente regroupant 18 études a évalué l'ensemble des travaux structurels et fonctionnels [41]. Deux méthodes principales sont utilisées pour analyser les volumes cérébraux : un découpage manuel des régions d'intérêt sur l'IRM, ou une technique automatique d'analyse des voxels (*VBM voxel-based morphometry*). Les résultats concernant le volume des hippocampes et/ou des noyaux amygdaliens sont contradictoires et ne permettent pas de conclure. L'apport de ces techniques suggère cependant qu'il existe des anomalies structurelles qui débordent largement les structures de la face interne du lobe temporal, intéressant de vastes réseaux fronto-temporaux où sont observées des anomalies de la substance blanche et une réduction diffuse de la substance grise. De nombreux problèmes méthodologiques réduisent la significativité de ces travaux : la précision des mesures qui reposent sur un traçage manuel est aléatoire et les effectifs étudiés sont faibles (177 patients en 18 études), avec une caractérisation imprécise du trouble

psychotique chez un tiers des patients pour lesquels le caractère interictal ou postictal n'est pas indiqué. Un travail ultérieur en VBM fondé sur l'analyse de 14 PI comparés à 12 épilepsies sans psychose appariés selon le syndrome objective une réduction du volume de la substance grise dans le gyrus post-central et le gyrus supramarginal [42].

Une étude méthodologiquement satisfaisante a analysé par segmentation manuelle fine différentes portions de l'hippocampe (la tête, le corps et la queue) chez 50 patients atteints de psychoses épileptiques – psychoses post-ictales (PPI) et interictales (PI) – comparés à 50 patients appariés selon le syndrome épileptique mais non psychotiques [43]. La cohorte étudiée regroupait des syndromes épileptiques bien caractérisés : épilepsie temporale (N=36), extra-temporale (N=9) et généralisée (N=4). On observe une réduction significative du volume global de l'hippocampe gauche et de la queue des hippocampes des deux côtés prédominant à gauche avec un gradient postéro-antérieur (queue>corps>tête) dans les psychoses épileptiques, quel que soit le syndrome épileptique et de manière équivalente pour les PI et les PPI. Les auteurs considèrent que la réduction du volume de la queue des hippocampes est un marqueur de l'augmentation du risque de psychose qui a déjà été observé dans les schizophrénies [44]. Malheureusement, dans ce travail, la durée d'évolution des troubles psychotiques est hétérogène et l'effet des traitements antipsychotiques est mal évalué. Une sclérose hippocampique (SH) bilatérale ou une SH unilatérale gauche seraient plus fréquemment observées dans les PI mais la signification de ces résultats est controversée [45]: la SH est associée à la pharmacorésistance de l'épilepsie et augmente le risque de psychose postictale [45].

### Neurochimie

La plupart des travaux biochimiques se sont exclusivement intéressés au lobe temporal, en partant des constatations connues dans la schizophrénie. Une hypothèse rapporte la présence d'un délire dans la schizophrénie à une hyperactivité des neurones du champ CA1

de l'hippocampe [46] et il a été observé plus de perte neuronale (donc une moindre activité) des neurones du champ CA1 dans l'épilepsie temporale sans trouble psychotique comparée à l'épilepsie temporale avec psychose [47]. Des dépôts de substance amyloïde ont été observés dans le champ CA1 en cas de PI [48]. Une mesure du N-acétyl-apsartate (NAA) par spectroscopie, qui reflète l'activité synaptique et dont le taux est diminué en cas de lésions cérébrales, a été effectuée au niveau du complexe amygdalo-hippocampique dans 4 groupes, 24 cas de schizophrénie, 12 cas d'épilepsie avec PI, 12 cas d'épilepsie sans PI, et un groupe contrôle (N= 38). Les taux de NAA sont les plus élevés dans le groupe contrôle, moindres à gauche dans les schizophrénies, significativement moindres de manière bilatérale dans les épilepsies sans psychose, significativement moindres dans les PI avec une prédominance gauche [49]. Ces données sont en faveur d'une atteinte lésionnelle marquée en cas de PI par comparaison aux trois autres groupes.

La phospholipase A2 (PLA2), enzyme clé du métabolisme des phospholipides, joue un rôle important dans le fonctionnement neuronal, la plasticité et la libération synaptique de dopamine. Le taux plasmatique de la PLA2 est significativement augmenté chez les patients schizophrènes (N=20) par rapport à un groupe contrôle et les valeurs se normalisent après trois semaines de traitement antipsychotique [50]. Dans l'épilepsie temporale, l'activité enzymatique de la PLA2 est plus élevée dans l'hippocampe en cas de PI par rapport à un groupe contrôle de personnes épileptiques non psychotiques [51].

Les récepteurs aux neurotrophines (P75NTR, TrkB, TrkA, TrkC) qui régulent la neurotransmission et la neuroplasticité ont été étudiés par immunohistochimie sur des pièces opératoires d'hippocampe, permettant la comparaison entre patients épileptiques temporeux sans comorbidité psychiatrique (N=14), patients épileptiques avec dépression caractérisée (N=13), patients épileptiques avec psychose interictale (N=13), et un groupe contrôle (N=10) constitué de sujets décédés d'une affection non neurologique sans anoxie agonique. Un

pattern spécifique avec diminution de P75NTR et augmentation de TrkB est observé dans le groupe psychose par rapport aux autres [52].

### Neuropathologie

Une étude macroscopique et microscopique très détaillée de 54 cerveaux répartis en 4 groupes (deux groupes de patients épileptiques et psychotiques et deux groupes de patients épileptiques non psychotiques, voir Tableau 2) a été effectuée par les neuropathologistes anglais [53]. La description des crises utilise une terminologie ancienne (crises grand mal, petit mal, mineures, psychomotrices) mais est accompagnée des données EEG. Les données significatives distinguant les 4 groupes sont présentées dans le Tableau 2. Il existe des lésions neuro-pathologiques aspécifiques significativement plus importantes dans les groupes avec épilepsie et trouble psychotique par rapport aux groupes avec épilepsie sans trouble psychotique. Les aspects neuro-pathologiques des lobes temporaux, incluant les scléroses médiales, ne sont pas significativement différents entre les 4 groupes. Il n'y a aucun signe spécifique permettant de distinguer les cas avec psychose de ceux sans psychose mais un ensemble de données différentielles : élargissement des ventricules, gliose péri-ventriculaire, lésions de la substance blanche. Les mêmes anomalies aspécifiques sont rencontrées dans les psychoses chroniques évoluant chez des patients non épileptiques [54]. Il n'y a aucun argument permettant de penser que la PI soit la conséquence de lésions en rapport avec un processus épileptique.

Une étude contrôlée comparant un groupe d'épilepsies avec premier épisode psychotique à un groupe apparié selon l'âge et le syndrome sans trouble psychotique a montré que, dans les épilepsies focales, une fréquence élevée des crises et un plus grand nombre de crises étaient des facteurs de risque de développement d'un trouble psychotique [55]. Un modèle explicatif a été proposé par Butler et al. 2012 [56]. Il existe dans l'épilepsie temporale une hyperactivité et une dérégulation des structures limbiques internes, éléments clés du phénomène

psychotique. Cependant, la majorité des personnes épileptiques atteintes d'une épilepsie temporale ne développent pas de troubles psychotiques car leur émergence nécessite soit une dysfonction limbique bilatérale sévère, soit une dysfonction frontale surajoutée à l'atteinte limbique unilatérale, conformément au modèle « *two-hit* » d'Epstein et al., 1999 [57] qui implique la présence simultanée d'une dysfonction limbique et d'une dysrégulation des mécanismes de contrôle frontaux pour entraîner un trouble psychotique quelle que soit sa cause.

### **Normalisation forcée (NF) et psychose alternante (PA)**

Certaines PI d'une durée moyenne inférieure à trois mois peuvent se développer dans un contexte de réduction importante de la fréquence des crises voire de disparition complète de celles-ci chez des patients atteints d'épilepsies temporales ou de syndromes généralisés évoluant depuis au moins quinze ans. Deux conceptions originales (normalisation forcée de l'EEG, psychose alternante) ont été développées pour rendre compte de ces états. La normalisation forcée est un concept EEG rapporté par Landolt, 1958 [8] caractérisé par le fait que l'état psychotique s'accompagne d'une disparition des anomalies observées sur l'EEG intercritique, au point que le tracé devient normal. Ce concept est associé à celui de psychose alternante (PA) qui décrit la relation inverse entre un état mental altéré sans crises ou un état mental normal avec des crises, indépendamment de l'EEG [10]. Un glissement progressif de la terminologie fait que, à l'heure actuelle, le concept de NF inclut les PA dans la littérature [58]. Le concept de NF/PA a un grand intérêt conceptuel mais est numériquement anecdotique. Parmi 697 patients atteints de psychose épileptique suivis à Berlin, seuls 7 cas avaient été observés, soit 1 % de la cohorte [59]. Des critères diagnostiques ont été proposés par Krishnamoorthy et al., 1999 [60], voir Tableau 3. Une méta-analyse sur la normalisation forcée [9] analysant 2 606 articles entre 1953 et 2018 permet l'analyse finale de 77 épisodes

chez 65 patients. Les deux tiers sont des femmes. Dans 80 % des cas, il s'agit d'une épilepsie focale, principalement temporale et pharmaco-résistante (plus de la moitié des patients ont plus de 12 crises par an). Dans 20 % des cas, il s'agit de syndromes généralisés. Des antécédents d'épisodes psychotiques antérieurs du même type sont observés dans 11 % des cas, chaque fois que les crises semblent contrôlées par l'introduction d'un AE, quelle que soit la molécule [61]. L'âge moyen est de 28,3 ans (8-71). Dans 56 % des cas, l'EEG se normalise complètement alors que dans 8 % des cas on observe une réduction des activités paroxystiques intercritiques > 50%. Les crises disparaissent complètement dans un tiers des cas dans la semaine qui précède l'émergence du trouble psychiatrique. Le trouble est déclenché par l'introduction d'un AE dans plus de la moitié des cas, par une lobectomie curatrice dans un tiers des cas et par la pose d'un stimulateur du vague dans 14 % des cas. Les tableaux cliniques sont variables d'un sujet à l'autre mais deux tiers des patients rapportent des hallucinations auditives ou plus rarement visuelles. Un délire de persécution (jalousie) associé à des idées de référence est présent dans plus de la moitié des cas et un comportement violent concerne le tiers des sujets. Tous les médicaments AE sont en mesure de déclencher une NF, y compris les stabilisateurs de l'humeur (lamotrigine, valproate, carbamazépine) mais le lévétiracetam (LEV) et le vigabatrin sont les molécules les plus impliquées. Le risque du LEV serait en rapport avec un polymorphisme dans une voie de signalisation dopaminergique [62]. La durée moyenne d'évolution de l'épisode psychotique est de 111 jours (1-288). L'épisode dure plus de trois semaines dans la moitié des cas. La plupart des patients ont été traités par des antipsychotiques avec une efficacité imprévisible au cas par cas. Quand la NF est en rapport avec l'introduction d'un AE, la guérison est la règle à l'arrêt de celui-ci, avec ou sans antipsychotique, alors que le pronostic est moins bon quand une stimulation vagale est impliquée (50 % de rémission) ou en cas de trouble post-chirurgical (25 % de rémission). La neurobiologie du trouble est inconnue [63]. Wolf (1991) [64] a suggéré que l'épilepsie restait



active au niveau sous-cortical quand les décharges corticales (enregistrables sur l'EEG) étaient supprimées, avec une hyperactivité des phénomènes inhibiteurs. Cette dernière rendrait compte de l'insomnie, d'une hyper vigilance et des troubles dysphoriques observés chez certains patients comme symptômes précurseurs de l'émergence du trouble psychotique. Les agonistes dopaminergiques peuvent générer des troubles psychotiques et l'efficacité symptomatique des antipsychotiques, antagonistes dopaminergiques, suggère un déséquilibre de la balance GABA/glutamate avec soit des crises épileptiques en cas d'hyperexcitation soit des troubles psychotiques en cas d'hyper-inhibition [60].

### **Les psychoses post-lobectomie**

Les psychoses post-lobectomies curatrices de l'épilepsie sont rares, avec une prévalence estimée à 1,1 % [65]. Elles surviennent dans un contexte de persistance des crises et/ou de complications chirurgicales [66], en général dans l'année qui suit la chirurgie chez des patients qui n'ont pas de troubles de la personnalité prémorbide. Les onze patients de la série de Shaw et al. (2004) [67] avaient tous un délire de persécution associé en proportion variable à des hallucinations auditives et six patients faisaient encore des crises. Les facteurs de risque sont l'existence d'anomalies cérébrales bilatérales et un plus petit noyau amygdalien du côté non réséqué. L'émergence du trouble psychotique peut être retardée jusqu'à dix ans après le geste chirurgical [68].

### **Les psychoses médicamenteuses : le rôle des traitements antiépileptiques**

Une étude australienne [69] suggère qu'une psychose épileptique sur 7 est d'origine médicamenteuse. Un débat persiste entre deux conceptions quant au rôle des AE. Pour certains auteurs, l'exposition à n'importe quel AE peut potentiellement être responsable de

l'apparition de troubles psychotiques en bloquant les crises par un mécanisme de NF [70]. Pour d'autres, certaines molécules ont clairement un potentiel pro-psychotique indépendamment du contrôle des crises et des séries de patients d'effectifs variables ont été rapportées avec la plupart des molécules disponibles : ethosuximide [71] topiramate [72], felbamate [73], levetiracetam [69], zonisamide [74], vigabatrin [75] , tiagabine [76], lacosamide [77], gabapentine [78], lamotrigine [79], phénytoïne [80]. Un changement récent du traitement AE est observé chez un tiers des patients qui développent un trouble psychotique [81]. La fréquence des crises diminue dans les PI induites par les traitements par comparaison avec celles non liées au traitement [81]. Les psychoses induites par les médicaments sont significativement plus courtes [70]. Les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de troubles psychotiques et une épilepsie réfractaire impliquant la face interne des lobes temporaux sont particulièrement à risque [82]. Les symptômes directement imputables au traitement AE surviennent chronologiquement après l'introduction d'une nouvelle molécule et disparaissent à l'arrêt de celle-ci, avec ou sans réduction de la fréquence des crises. Les tableaux cliniques sont variables : délire aigu polymorphe avec ou sans confusion associée, épisode délirant de durée brève avec hallucinations et troubles de l'humeur associés en proportion variable, états délirants interprétatifs avec ou sans hallucinations auditives et troubles du comportement. Leur durée varie de quelques jours à deux ou trois mois, la moitié dure moins d'une semaine [69]. La survenue d'un trouble psychotique est cependant exceptionnelle dans le contexte d'une prescription de première ligne dans une épilepsie débutante, y compris avec les molécules considérées comme les plus pro-psychotiques. Le risque augmente dans les épilepsies réfractaires chez des patients vulnérables. Le traitement AE ne peut donc pas être considéré comme un facteur déterminant exclusif dans la genèse d'une psychose épileptique (revue in [83]). Le levetiracetam (LEV) a fait l'objet d'une attention particulière. Dans une cohorte rétrospective de 1 173 patients

exposés au LEV, 14,1 % (165/1 173) ont développé un symptôme psychiatrique caractérisé dans les deux ans suivant la prescription [84]. Les facteurs de risque identifiés étaient au nombre de 5 : sexe féminin, précarité sociale, antécédent de dépression, d'anxiété et abus de substances. Le risque de développer un trouble psychiatrique était proportionnel au nombre de facteurs de risque (FDR) : 8 % en l'absence de FDR, 11-17 % pour un FDR, 17-31 % pour 2 FDR, 30-42 % pour 3 FDR et 49 % si tous les FDR étaient présents. Dans l'étude de Chen et al. (2016) [69], analysant le risque de développer une psychose médicamenteuse dans l'épilepsie, trois facteurs de risque ont été identifiés, être de sexe féminin, prendre du LEV et avoir une épilepsie temporale. La présentation clinique était marquée par des troubles du comportement et des symptômes de désorganisation et le pronostic bon à l'arrêt du traitement. D'autres facteurs de risque ont été identifiés dans une cohorte de 84 patients ayant développé des symptômes psychotiques sous LEV comparés à 100 contrôles sous LEV sans symptômes [85]: antécédent d'état de mal épileptique, antécédent de trouble psychotique, antécédent psychiatrique autre et coprescription de phénytoïne. La coprescription de lamotrigine semble avoir un effet protecteur. La pyridoxine à une dose comprise entre 50 et 100 mg/j réduirait les effets indésirables psychiatriques induits par le LEV mais toutes les études qui le suggèrent sont rétrospectives [86]. Les AE de première génération (phénobarbital phénytoïne, carbamazépine, valproate) sont moins à risque de troubles psychotiques que les AE de deuxième génération : Adachi et al., 2019 [87] ont observé 27 PI dans les 6 mois qui ont suivi la prescription d'un AE de première génération chez 2 485 patients atteints d'une épilepsie focale contre 53 chez 1 896 avec AE de deuxième génération. Le risque est indépendant du dosage du médicament mais est augmenté avec la polythérapie et en cas d'antécédent personnel ou familial de psychose.

Il existe une sensibilité croisée du risque de troubles psychiatriques iatrogènes. La probabilité de développer un effet secondaire psychiatrique nécessitant l'arrêt du traitement a été

analysée chez 2 312 patients traités par au moins deux AE : 20,2 % ont eu au moins un effet secondaire attribué à un AE et 3,5 % à 2 AE ou plus [88]. En cas de survenue d'un tel effet avec n'importe quel AE, le risque de l'observer avec la prescription de LEV est multiplié par 2,7 et par 3,5 pour le zonisamide. Quand un effet indésirable psychiatrique est observé sous LEV, 25 % des patients qui prendront du zonisamide développeront des effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement. Réciproquement, la survenue d'un effet indésirable sous zonisamide expose à une mauvaise tolérance du LEV chez un quart des patients. Des antécédents de dépression et de psychose sont des facteurs de risque d'effets secondaires psychiatriques [88].

## **Les antipsychotiques et le seuil épileptogène**

Chez les patients non épileptiques, le taux de survenue de crises épileptiques est compris entre 0,3 et 3,5 % lors de la prescription d'antipsychotiques [89]. Les antipsychotiques de nouvelle génération les plus à risque sont, dans l'ordre décroissant, la clozapine, l'olanzapine et la quetiapine. La ziprasidone (non disponible en France), l'aripiprazole et la risperidone ne sont pas associées à un risque significatif [89]. La question pratique est la suivante : chez un patient épileptique traité par un ou plusieurs AE, quel est le risque d'aggraver l'épilepsie en prescrivant un antipsychotique ? En comparant pendant un an la fréquence des crises entre deux groupes parallèles de patients épileptiques appariés selon l'âge et la nature du syndrome, l'un traité par des antipsychotiques et l'autre non, il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence des crises sous antipsychotiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération [90]. Chez des patients souffrant de schizophrénies réfractaires non épileptiques, la survenue de crises épileptiques sous doses élevées de clozapine (> 300 mg/j) peut être contrôlée avec une bonne efficacité par l'adjonction d'un AE sans nécessité d'interruption de la clozapine [91]. Un petit nombre de patients épileptiques atteints d'une épilepsie réfractaire

et d'un trouble psychotique sévère ont été traités avec succès par la clozapine sans aggravation de leur épilepsie [92, 93]. En pratique, il est admis par les experts que la prescription d'un antipsychotique est possible sans risque chez un patient épileptique traité par des AE, y compris la clozapine [83].

## **Stratégie de prise en charge des psychoses interictales (voir algorithme)**

### Démarche diagnostique

Les PI sont sous-diagnostiquées et sous-traitées [24]. La prise en charge des PI est neuropsychiatrique. Rappelons brièvement que la survenue d'un trouble psychotique dans un contexte de crises épileptiques nécessite une évaluation soigneuse avant de retenir le diagnostic de psychose épileptique. Le contexte permet d'écartier les causes toxiques (alcool, abus de substances : phencyclidine, cocaïne, psychostimulants), métaboliques (déficit en thiamine) et dégénératives (maladie d'Alzheimer). Les encéphalites limbiques doivent toujours être envisagées : elles peuvent associer crises et trouble psychotiques d'allure chronique, soit par un mécanisme auto-immun [94], infectieux (herpes virus, HIV) ou inflammatoire (lupus, encéphalite aiguë disséminée) [95]. La réalisation d'un bilan sanguin, d'une IRM cérébrale, d'une ponction lombaire avec recherche d'anticorps antineuropiles et d'un EEG est préconisée pour établir le diagnostic différentiel [96]. Le diagnostic de psychose épileptique étant porté, la première étape consiste à caractériser le syndrome en fonction de la chronologie de survenue par rapport aux crises, en distinguant les psychoses post-ictales (en rapport avec la survenue d'une crise épileptique ou d'une salve de crises) des PI. L'étape suivante consiste à caractériser précisément le diagnostic syndromique de l'épilepsie : épilepsie focale symptomatique ou non, ou épilepsie généralisée symptomatique ou non ; durée d'évolution de l'épilepsie ; chronologie des traitements AE. La caractérisation du trouble psychotique (tableau 4) précise le mode de survenue des symptômes psychotiques, la

personnalité prémorbide, les antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques caractérisés, ainsi que le type et la nature des symptômes psychotiques sur trois axes, signes positifs (hallucinations, délire, troubles du comportement), signes négatifs (apathie, retrait des activités) et désorganisation. Il n'existe pas d'outils de détection des troubles psychotiques subtils qui pourrait être utilisé en routine chez les personnes épileptiques. L'échelle EPDS (*Emotions With Persecutory Delusions Scale*) a été proposée [34].

### Traitement neuropsychiatrique

La prise en charge comprend une dimension neurologique et une dimension psychiatrique. La survenue d'un trouble psychotique est l'occasion de repenser le traitement AE en envisageant le sevrage des AE les plus à risque de troubles psychotiques (LEV, zonisamide, topiramate) et en évaluant l'effet des AE inducteurs enzymatiques éventuellement prescrits sur l'équilibre général du traitement. La décision d'introduire un antipsychotique est prise à ce stade. Les antipsychotiques sont plus efficaces sur les symptômes positifs que sur les symptômes négatifs. Il est important d'associer des interventions psychosociales (psychoéducation, remédiation cognitive, réinsertion sociale...). Il n'existe pas d'études contrôlées guidant la prise en charge des PI mais deux consensus d'experts [97,83] sont disponibles. Une seule étude randomisée et contrôlée (non publiée autrement que sous forme d'abstract) a comparé olanzapine (10 mg/j) et halopéridol (12 mg/j) chez 13 sujets au bénéfice de l'olanzapine, sans mention de l'effet sur les crises (revue Cochrane, [98]). Il apparaît logique de suivre la stratégie générale de prise en charge d'une schizophrénie en tenant compte de l'épilepsie [99]. Les stratégies de traitement du premier épisode psychotique et de la schizophrénie ont évolué ces dernières années : prescription en première intention d'antipsychotiques atypiques ; intérêt des traitements à longue durée d'action quel que soit le stade de la maladie ; prise en compte des effets secondaires (métaboliques, extrapyramidaux, cardiovasculaires et hormonaux) et du profil de tolérance dans le choix de la molécule [100]. La risperidone ou l'aripiprazole ont

l'avantage d'exister sous forme retard. Les risques de mauvaise observance augmentent dans les PI (co-médications, effets secondaires additifs) et pour les auteurs de cette revue, les formes retard sont bien acceptées par les patients souffrant d'épilepsie. En cas de psychose réfractaire et résistante la clozapine reste le traitement de choix avec une bonne couverture AE. Empiriquement, la rispéridone a été largement utilisée en cas d'épilepsie associée sans complications [97,83] en débutant par une posologie basse avec une titration lente pendant une durée d'un an. La durée de la PI n'est pas modifiée par le choix d'un antipsychotique de première ou de deuxième génération mais semble plus longue quand les deux types de molécules sont associés [101]. Dans tous les cas, l'antipsychotique sera choisi en tenant compte des effets indésirables des traitements AE déjà prescrits pour éviter un effet additif des effets indésirables. Les interactions médicamenteuses entre AE et antipsychotiques doivent être connues et anticipées [102] (cf. Tableau 5). Les AE inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) réduisent les taux sanguins des antipsychotiques de métabolisme hépatique (chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol, clozapine, olanzapine, rispéridone, quetiapine, aripiprazole et ziprazidone) sauf la phénytoïne qui a un effet inhibiteur sur la clairance de la rispéridone [102]. À l'opposé, le valproate augmente les taux sanguins de la clozapine, de l'olanzapine et de la quetiapine [102]. Certains antipsychotiques (haloperidol, loxapine, rispéridone, quetiapine) augmentent les taux sanguins de certains AE inducteurs comme la phénytoïne et la carbamazépine [102]. La carbamazépine réduit les taux sanguins de tous les antipsychotiques, surtout de la quetiapine métabolisée par le CYP 3A4 [82].

### Traitement chirurgical de l'épilepsie et troubles psychotiques

Le traitement chirurgical de l'épilepsie réalisé chez 9 patients porteurs d'une PI pré chirurgicale a permis la réduction des symptômes chez 8 patients/9 avec un contrôle complet des crises chez 7 patients deux ans après la chirurgie [103]. L'existence d'un trouble

psychotique ne doit pas être considérée comme une contre-indication *a priori* du traitement chirurgical.

## Conclusion

Les psychoses interictales sont sous-diagnostiquées et sous-traitées alors qu'elles intéressent jusqu'à 7 % des personnes épileptiques atteintes d'une épilepsie temporale réfractaire. Leur prise en charge nécessite une approche neuropsychiatrique compte tenu de l'importance pratique du rôle des AE dans leur genèse. La prescription d'antipsychotique, y compris la clozapine, est possible sans risque dans le contexte d'une épilepsie traitée par AE.

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.**

## Références

- [1] American Psychiatric Association. DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5ed. Paris: Elsevier; 2014
- [2] Tarrada A, Hingray C, Sachdev P, Le-Thien MA, Kanemoto K, de Toffol B. Epileptic psychoses are underrecognized by French neurologists and psychiatrists. *Epilepsy Behav* 2019; 100: 106528
- [3] Sachdev, P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of association. *Am J Psychiatry* 1998 155: 325–336
- [4] de Toffol B, Kanemoto K. Clinique et neurobiologie des psychoses post-ictales. *Encéphale* 2016 ;42 :443-447
- [5] Adachi N, Kanemoto K, de Toffol B et al. Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54 Suppl 1:19-33
- [6] Esquirol E. *Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal*. Tome I, p 286. Baillière, Paris, 1838
- [7] de Toffol B. Syndromes épileptiques et troubles psychotiques. John-Libbey-Eurotext, Montrouge, 2001



- [8] Landolt H. Serial electroencephalographic investigations during psychotic episodes in epileptic patients and during schizophrenic attacks. 1958. Reproduit in « Forced normalization and alternative psychoses of epilepsy » MR Trimble & B Schmitz (eds), pp :25-48, Wrightson Biomedical Publishing, Ltd, Petersfield, 1998
- [9] Calle-López Y, Ladino LD, Benjumea-Cuartas V, Castrillon-Velilla DM, Tellez-Zenteno JF, Wolf P. Forced normalization: a systematic review. *Epilepsia* 2019; 00:1–9.DOI: 10.1111/epi.16276
- [10] Tellenbach H. Epilepsy as a seizure disorder and as a psychosis: on alternative psychoses of a paranoid type with ‘forced normalization’(Landolt) of the electroencephalogram of epileptics, 1965. Reproduit in « Forced normalization and alternative psychoses of epilepsy » MR Trimble & B Schmitz (eds), pp :49-66, Wrightson Biomedical Publishing, Ltd, Petersfield, 1998
- [11] Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JWAS, Kanner AM. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav* 2002;3:303-308
- [12] Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004; 45:1613-1622
- [13] Clancy MJ, Clark MC, Connor DJ et al. The prevalence of psychosis and epilepsy: a systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:75
- [14] Stefansson SB, Olafsson E, HauserWA. Psychiatric morbidity in epilepsy: a case controlled study of adults receiving disability benefits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:238–41
- [15] Qin P, Xu H, Laursen TM, *et al.* Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ* 2005;331: 23
- [16] Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012;72:184-191
- [17] Wotton CJ, Goldacre MJ. Coexistence of schizophrenia and epilepsy: record-linkage studies. *Epilepsia* 2012;53:e71–e74
- [18] Rossi KC, Kim AM, Jetté N, Yoo JY, Hung K, Dhamoon MS. Increased risk of hospital admission for ICD-9-CM psychotic episodes following admission for epilepsy. *Epilepsia* 2018;59:1603–1611
- [19] Andersen KM, Petersen LV, Vestergaard M, Pedersen CB, Christensen J. Premature mortality in persons with epilepsy and schizophrenia: a population-based nationwide cohort study. *Epilepsia* 2019;60:1200–1208
- [20] Trimble MR. *The psychoses of epilepsy.* New York: Raven Press; 1991.
- [21] Slater E., Beard AW, Glithero E. The schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *Br J Psychiatry* 1963;109:95-150

- [22] Adachi, N., Matsuura, M., Okubo, Y., Oana, Y., Takei, N., Kato, M. *et al.* Predictive variables for interictal psychosis in epilepsy. *Neurology* 2000;55: 1310–1314.
- [23] Adachi N, Akanuma N, Ito M, Kato M, Hara T, Oana Y, *et al.* Epileptic, organic, and genetic vulnerabilities for timing of the development of onset of interictal psychosis. *Brit J Psychiatry* 2010;196:212–6
- [24] Kanemoto K, Tadokoro Y, Oshima T. Psychotic illness in patients with epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5: 321–334 doi: 10.1177/1756285612454180
- [25] Perez, M. and Trimble, M. Epileptic psychosis—diagnostic comparison with process schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1980;141: 256–261.
- [26] Toone, B., Garralda, M. and Ron, M. The psychoses of epilepsy and the functional psychoses. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 245–249
- [27] Oyebode, F. and Davison, K. Epileptic schizophrenia: clinical features and outcome. *Acta Psychiat Scand* 1989;79: 327–331.
- [28] Tadokoro, Y., Oshima, T. and Kanemoto, K. Interictal psychoses in comparison with schizophrenia; a prospective study. *Epilepsia* 2007;48: 2345–2351
- [29] Mendez MF, Grau R, Doss RC, Taylor JL. Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables. *Neurology* 1993 ;43 :1073-1077
- [30] Mace, C. Epilepsy and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;163: 439–445
- [31] Hilger E, Zimprich F, Patarraia E, Aull-Watschinger S, Jung R, Baumgartner C, Bonelli S. Psychoses in epilepsy: a comparison of postictal and interictal psychoses. *Epilepsy Behav* 2016; 60: 58–62
- [32] Matsuura, M., Adachi, N., Oana, Y., Okubo, Y., Kato, M., Nakano, T. *et al.* A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2004; 69: 189–201.
- [33] De Araujo Filho GM, da Silva JM, Mazetto L, Marchetti LR, Yacubian EMT. Psychoses of epilepsy: a study comparing the clinical features of patients with focal versus generalized epilepsies. *Epilepsy Behav* 2011;20: 655–658
- [34] Kanemoto K, Tsuda H, Goji H, Tadokoro Y, Oshima T, Tachimori H, de Toffol B. Delusional experience awareness gap between patients and treating doctors — Self-reported EPDS questionnaire. *Epilepsy Behav* 2015; 51: 60–64
- [35] Kanemoto K, Tsuji T, Kawasaki J. Re-examination of interictal psychoses; based on DSM IV psychosis classification and international epilepsy classification. *Epilepsia* 2001;42:98-103
- [36] Tarulli A, Devinsky O, Alper K. Progression of postictal and interictal psychosis. *Epilepsia* 2001 ; 42:1468–1471

- [37] Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, Clancy M, Cotter DR, Cannon M. Evidence for shared susceptibility to epilepsy and psychosis: a population-based family study. *Biol Psychiatry* 2012;71:836–9
- [38] Campbell C, Cavalleri GL, Delanty N. Exploring the genetic overlap between psychiatric illness and epilepsy: a review. *Epilepsy Behav* 2020; 102 : 106669
- [39] Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, Payne GC, Kerr MP, DEJ Linden, et al. Epilepsy and seizures in young people with 22q11.2 deletion syndrome: prevalence and links with other neurodevelopmental disorders. *Epilepsia* 2019;60(5):818–29
- [40] Kolc KL, Sadleir LG, Scheffer IE, Ivancevic A, Roberts R, Gecz J. A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Mol Psychiatry* 2019: 241–51.
- [41] Allebone J, Kanaan R, Wilson SJ. Systematic review of structural and functional brain alterations in psychosis of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:611–617. doi:10.1136/jnnp-2017-317102
- [42] Hirakawa N, Kuga H, Hirano Y, Sato J, Oribe, N, Nakamura I et al. Neuroanatomical substrate of chronic psychosis in epilepsy: an MRI study. *Brain Imaging and Behavior* <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00044-4>
- [43] Allebone J, Kanaan R, Maller J, O'Brien T, Mullen SA, Cook M et al. Bilateral volume reduction in posterior hippocampus in psychosis of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:688–694. doi:10.1136/jnnp-2018-319396
- [44] Rametti G, Segarra N, Junqué C, et al. Left posterior hippocampal density reduction using VBM and stereological MRI procedures in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;96:62–71
- [45] Irwin LG, Fortune DG. Risk factors for psychosis secondary to temporal lobe epilepsy: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014;26:5–23
- [46] Krieckhaus EE, Donahoe JW, Morgan MA: Paranoid schizophrenia may be caused by dopamine hyperactivity of CA1 hippocampus. *Biol Psychiatry* 1992; 31:560–570
- [47] Suckling J, Roberts H, Walker M, et al: Temporal lobe epilepsy with and without psychosis: exploration of hippocampal pathology including that in subpopulations of neurons defined by their content of immunoreactive calcium-binding proteins. *Acta Neuropathol* 2000; 99:547–554
- [48] Radhakrishnan A, Radhakrishnan K, Radhakrishnan VV, et al. Corpora amyloacea in mesial temporal lobe epilepsy: clinicopathological correlations. *Epilepsy Res* 2007; 74:81–90
- [49] Maier M, Mellers J, Toone B, Trimble ME, Ron MA. Schizophrenia, temporal lobe epilepsy and psychosis: an in-vivo magnetic resonance spectroscopy and imaging study of the hippocampus/amygdala complex. *Psychol Med* 2000; 30:571–581

- [50] Gattaz WF, Köllisch M, Thuren T, Virtanen, Kinnunen PK. Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 1987; 22:421–426
- [51] GattazWF, Valente KD, Raposo NRB, et al: Increased PLA2 activity in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy and psychosis. *J Psychiatr Res* 2011; 45:1617–1620
- [52] Kandratavicius L, Hallak JE, Carlotti Jr CG, Assirati Jr JA, Pereira Leite J. Neurotrophin receptors expression in mesial temporal lobe epilepsy with and without psychiatric comorbidities and their relation with seizure type and surgical outcome. *Acta Neuropathologica Communications* 2014,2:81 <http://www.actaneurocomms.org/content/2/1/81>
- [53] Bruton CJ., Stevens JR., Frith CD. Epilepsy, psychosis and schizophrenia : clinical and neuropathologic correlations. *Neurology* 1994 ;44 :34-42
- [54] Bruton CJ., Crow TJ., Frith CD., Johnstone EC., Owens DGC., Roberts GW. Schizophrenia and the brain : a prospective clinico-neuropathological study. *Psychol Med* 1990 ;20 :285-304
- [55] Adachi N, Akanuma N, Fenwick P, Ito M, Okazaki M, Ishida S, et al. Seizure activity and individual vulnerability on first-episode interictal psychosis in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;79:234–8
- [56] Butler T, Weisholtz D, Isenberg N, Harding E, Epstein J, Stern E, et al. Neuroimaging of frontal–limbic dysfunction in schizophrenia and epilepsy-related psychosis: toward a convergent neurobiology. *Epilepsy Behav* 2012;23:113–22.
- [57] Epstein J, Stern E, Silbersweig D. Mesolimbic activity associated with psychosis in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1999;877:562–72.
- [58] Trimble MR., Schmitz B. (eds). *Forced normalization and alternative psychoses of epilepsy* . Wrightson Biomedical Publishing, Ltd, Petersfield, 1998
- [59] Schmitz B. Forced normalization: history of a concept. In « Forced normalization and alternative psychoses of epilepsy » MR Trimble & B Schmitz (eds), pp :7-24, Wrightson Biomedical Publishing, Ltd, Petersfield, 1998
- [60] Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 10: S57-S64
- [61] Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JW, Kanner AM. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav*. 2002;3:303–8.
- [62] Helmstaedter C, Mihov Y, Toliat MR, Thiele H, Nuernberg P, Schoch S, et al. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*. 2013;54:36–4
- [63] Kawakami Y, Itoh Y. Forced normalization: antagonism between epilepsy and psychosis. *Pediatric Neurology* 2017; 70: 16-19

- [64] Wolf P. Paradoxical or “forced” normalization. *Adv Neurol* 1991;55:127-142
- [65] Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Pacia SV, Lang-fitt JT, Walczak TS, Sperling MR, Shinnar S, Spencer SS. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology* 2005;65:1744–1749
- [66] Macrodimitris S, Sherman EMS, Forde S, *et al.* Psychiatric outcomes of epilepsy surgery: a systematic review. *Epilepsia* 2011; 52: 880–890
- [67] Shaw P, Mellers J, Henderson M, Polkey C, David AS, Toone BK. Schizophrenia-like psychosis arising de novo following a temporal lobectomy: timing and risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1003–1008. doi: 10.1136/jnnp.2003.022392
- [68] Vivekananda U, Cock H, Mula M. A case of de novo psychosis ten years following successful epilepsy surgery. *Seizure* 2016; 41: 4–5
- [69] Chen Z, Lusicic A, O'Brien TJ, Velakoulis D, Adams SJ, Kwan P. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain* 2016;139:2668–78
- [70] Mula M., Monaco F. Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic Disord* 2009; 11: 1-9
- [71] Goren M, Onat F. Ethosuximide: from bench to bedside. *CNS Drug Rev* 2007;13: 224–39.
- [72] Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, Sander JW. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:659–63
- [73] Knable MB, Rickler K. Psychosis associated with felbamate treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:292–3.
- [74] Matsuura M, Trimble MR. Zonisamide and psychosis. *J Epilepsy* 1997;10:52–4.
- [75] Weber P, Dill P, Datta AN. Vigabatrin-induced forced normalization and psychosis prolonged termination of behavioral symptoms but persistent antiepileptic effect after withdrawal. *Epilepsy Behav* 2012;24:138–40.
- [76] Sackellares JC, Krauss G, Sommerville KW, Deaton R. Occurrence of psychosis in patients with epilepsy randomized to tiagabine or placebo treatment. *Epilepsia* 2002; 43:394–8.
- [77] Pinkhasov A, Lam T, Hayes D, Friedman M, Singh D, Cohen H. Lacosamide induced psychosis: case report, review of differential diagnosis and relevant pharmacokinetics. *Clin Neuropharmacol* 2015;38:198–200
- [78] Evrensel A, Unsalver BO. Psychotic and depressive symptoms after gabapentine treatment. *Int J Psychiatry Med* 2015;49:245–8.
- [79] Brandt C, Fueratsch N, Boehme V, Kramme C, Pieridou M, Villagran A, *et al.* Development

of psychosis in patients with epilepsy treated with lamotrigine: report of six cases and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007;11:133–9.

[80] Noguchi T, Fukatsu N, Kato H, Oshima T, Kanemoto K. Impact of antiepileptic drugs on genesis of psychosis. *Epilepsy Behav* 2012;23:462-5

[81] Matsuura M. Epileptic psychoses and anticonvulsant drug treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:231–3

[82] Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacol Res* 2016;107:143-57

[83] de Toffol B, Trimble M, Hesdorffer DC, *et al.* Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy Behav* 2018; 88: 54–60.

[84] Josephson CB, Engbers JDT, Jette N, Patten SB, Singh S, Sajobi TT, Marshall D *et al.* Prediction tools for psychiatric adverse effects after levetiracetam prescription. *JAMA Neurol* 2019;76 :440-446. doi:[10.1001/jamaneurol.2018.4561](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4561)

[85] Pinckaers FME, Boon ME, Majoie MHJM. Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: a retrospective study. *Epilepsy Behav* 2019 ;100 :106344

[86] Romoli M, Perucca E, Sen A. Pyridoxine supplementation for levetiracetam-related neuropsychiatric adverse events: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106861>

[87] Adachi N, Fenwick P, Akanuma N, Hara K, Ishii R, Okazaki M *et al.* Increased frequency of psychosis after second-generation antiepileptic drug administration in adults with focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019; 97: 138–144

[88] Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Legge A, Buchsbaum R, Detyniecki K. Cross-sensitivity of psychiatric and behavioral side effects with antiepileptic drug use. *Seizure* 2018; 62: 38–42

[89] Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: An analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345–354

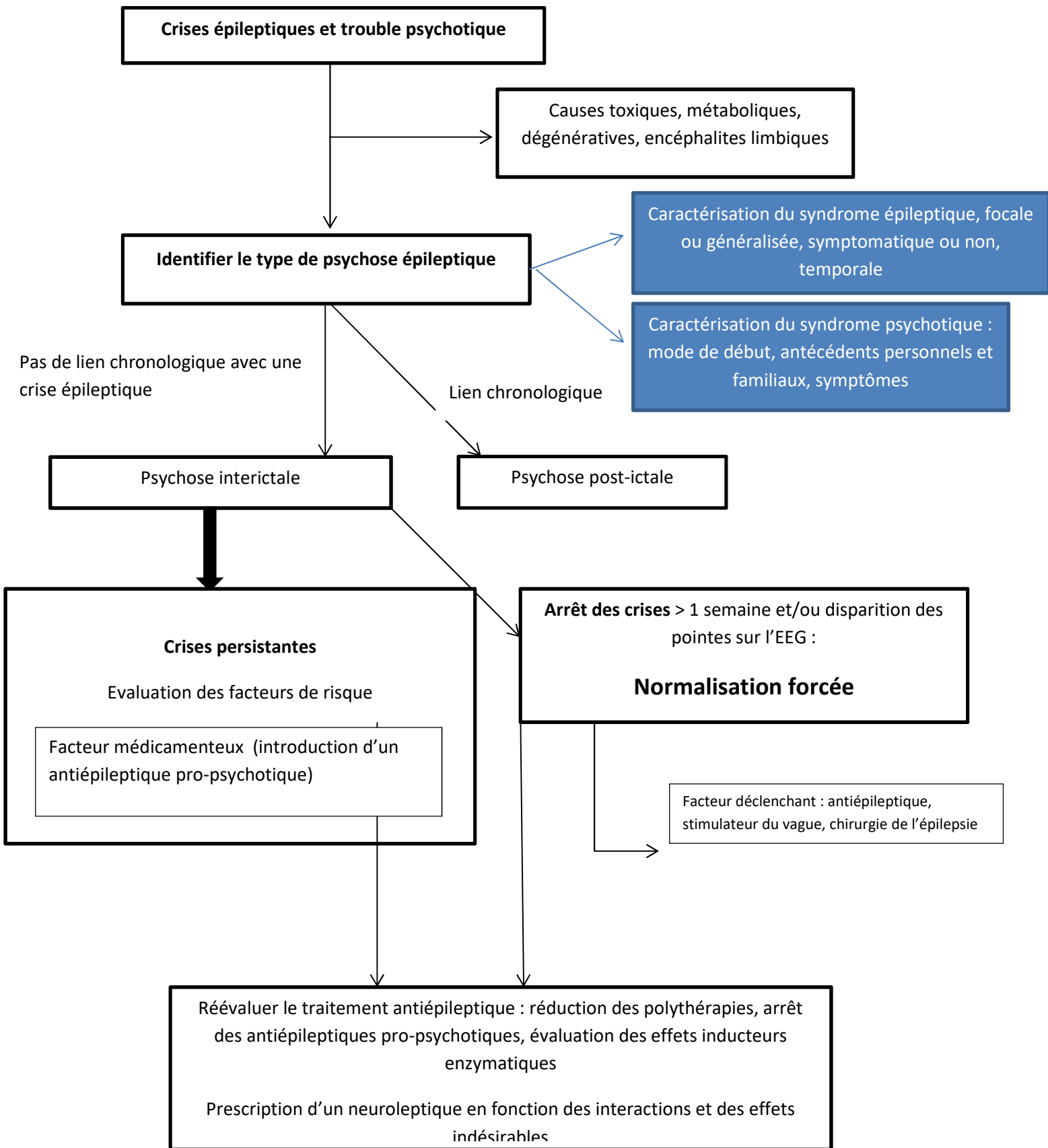
[90] Okazaki M, Adachi N, Akanuma N, Hara K *et al.* Do antipsychotic drugs increase seizure frequency in epileptic patients? *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1738-44

[91] Kikuchi YS, Sato W, Ataka K, *et al.* Clozapine-induced seizures, electroencephalography abnormalities and clinical responses in Japanese patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1973–8

[92] Langosch JM, Trimble MR. Epilepsy, psychosis and clozapine. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:115-9

[93] Jetté Pomerleau V, Dubeau F, Ducharme S. Clozapine safety and efficacy for interictal psychotic disorder and pharmaco-resistant epilepsy. *Cogn Behav Neurol* 2017;2:73-6

- [94] Bost C, Pascual O, Honnorat J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016;12:2775–2787
- [95] Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol* 2016;12:1–13
- [96] Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis: a practical approach. *Pract Neurol* 2018;**18**:106–114. doi:10.1136/practneurol-2017-001775
- [97] Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B et al. International League of Epilepsy (ILAE) Commission on the Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2133-8
- [98] Farooq S, Sherin A. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD006118
- [99] Agrawal N, Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. *Ther Adv Psychopharmacol* 2019, Vol. 9: 1–10 doi.org/10.1177/2045125319862968
- [100] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ & WFSBP Task force on treatment guidelines for schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia – a short version for primary care, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2017; 21: 82-90, DOI: 10.1080/13651501.2017.1291839
- [101] Hara K, Adachi N, Akanuma N, Ito M, Okazaki M, Kato M, Onuma T. Effects of antipsychotic drugs on the duration of interictal psychotic episodes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;27:342–345
- [102] Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2016;12:106-16 Bost C, Pascual O, Honnorat J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016;12:2775–2787
- [103] Buranee K, Teeradej S, Chusak L, Michael M. Epilepsy-related psychoses and psychotic symptoms are significantly reduced by resective epilepsy surgery and are not associated with surgery outcome or epilepsy characteristics: a cohort study. *Psychiatry Res* 2016 ; 245 :333–339



**Algorithme de prise en charge d'une psychose interictale**



<b>Catégories de Facteurs de risque</b>	<b>Facteurs de risque de psychose interictale</b>
➤ Liés au syndrome épileptique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Épilepsie temporale &gt; épilepsie généralisée</li> <li>- Foyer gauche</li> </ul>
➤ Liés à la sévérité de l'épilepsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Épilepsie réfractaire</li> <li>- Age de début précoce avant 10 ans</li> <li>- État de mal épileptique (souvent non convulsivant)</li> <li>- Fréquence des crises/somme élevée de crises antérieures</li> <li>- Crises fébriles compliquées</li> </ul>
➤ Liés au traitement de l'épilepsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiépileptique de seconde génération &gt; première</li> </ul>
➤ Liés à la cause de l'épilepsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sclérose hippocampique uni ou bilatérale</li> <li>- Anomalie structurale de l'encéphale</li> <li>- Perte de cellule dans la région CA1 hippocampique</li> </ul>
➤ Liés à l'histoire du patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent d'épisode psychotique personnel</li> <li>- Retard intellectuel</li> </ul>
➤ Liés aux antécédents familiaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents familiaux de troubles psychotiques</li> <li>- Antécédents familiaux de troubles de l'humeur</li> </ul>

**Tableau 1** : Facteurs de risque de psychose interictale

	Psychose chronique de type schizophrénie complicant une épilepsie active (N=10)	Psychose épileptique qui ne remplit pas les critères de schizophrénie (N=9)	Patients épileptiques non psychotiques institutionnalisés (N=21)	Patients épileptiques vivant dans la communauté sans aucun antécédent psychiatrique (N=15)
Élargissement des ventricules	80%	78%	45%	33%
Gliose périventriculaire	70%	67%	29%	20%
Lésions de la substance blanche, pathologie des petits vaisseaux	60%	11%	0%	7%
Lésions acquises variées, lésions kystiques, calcifications des noyaux gris, plaques de démyélinisation de la substance blanche	30%	44%	14%	7%

**Tableau 2. Caractéristiques neuropathologiques au sein de 4 groupes de patients épileptiques avec ou sans trouble psychotique (d'après Bruton et al, 1994 [53])**

Critères indispensables au diagnostic:

1. Diagnostic certain d'épilepsie sur l'histoire clinique, l'EEG et l'imagerie
2. Trouble du comportement de début aigu ou subaigu caractérisé par un ou plusieurs des éléments suivants :
  - Troubles du cours de la pensée, hallucinations, délire
  - Modification significative de l'humeur : hypomanie, manie, dépression
  - Anxiété, dépersonnalisation, déréalisation
  - Dissociation motrice ou sensitive ou abasie
3. A. Réduction du nombre de pointes > 50% comptabilisées sur un EEG d'éveil d'une durée de 60 minutes, sur un appareil 16 canaux avec électrodes placées selon le système 10-20 par rapport à un EEG enregistré dans les mêmes conditions en l'absence de trouble.  
B. Disparition complète des crises depuis au moins une semaine rapportée par un témoin.

Critères en faveur du diagnostic :

- Modification du traitement antiépileptique dans le mois précédent
- Episodes antérieurs identiques (arrêt des crises et troubles du comportement)

**Diagnostic si critères 1,2 et 3A**

**ou critères 1,2 et 3B et au moins un critère en faveur**

**Tableau 3. Critères diagnostiques de la normalisation forcée, d'après Krishnamoorthy et al., 1999 [60]**

Etablir le diagnostic de psychose interictale, la sévérité et le degré de handicap
Evaluer la capacité du patient à consentir aux soins et prendre l'avis de l'entourage en cas de besoin
Etablir un projet de soins
Optimiser le traitement antiépileptique, réduire la polythérapie, éviter les antiépileptiques propsychotiques
Donner un antipsychotique
<ul style="list-style-type: none"><li>- Le plus tôt possible</li><li>- Choisir la molécule en fonction des coprescriptions et des effets secondaires</li><li>- Dosage de l'antipsychotique en fonction de la sévérité et du retentissement fonctionnel, début à doses faibles, titration progressive</li></ul>
Durée prolongée (1 an)
Traitement médicamenteux inscrit dans un projet global

**Tableau 4. Prise en charge d'une psychose interictale (d'après Adachi et al, 2013 [5])**

Antiépileptiques inducteur enzymatique	Antipsychotiques
Carbamazépine Phénobarbital Oxcarbazépine Esclicarbazépine Phénytoïne	Chlorpromazine Fluphénazine Halopéridol Quetiapine Aripiprazole Ziprazidone Clozapine Olanzapine Risperidone (sauf phénytoïne qui réduit la clairance et augmente les taux sanguins)

**Tableau 5. Médicaments antiépileptiques qui réduisent les taux sanguins des antipsychotiques (d'après de Toffol et al 2018 [83])**