

2015-2016

Epilepsie et psychose.

M. Desseilles, A. Masson, A. De Nayer, M.-A. Domken, B. Delatte,
B. Gillain, O. Pirson, E. Stillemans, V. Dubois, L. Mallet, J. Detraux

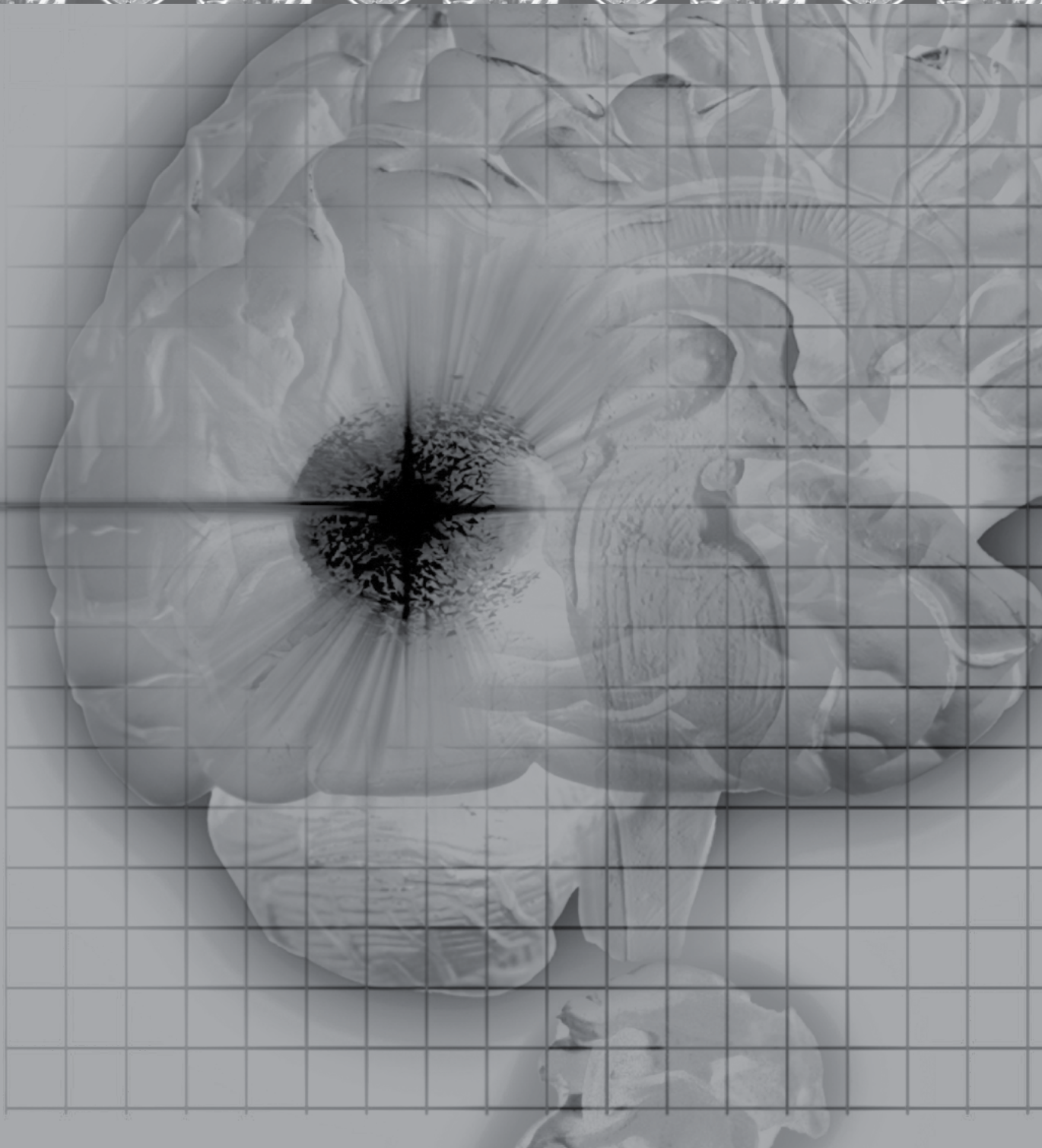
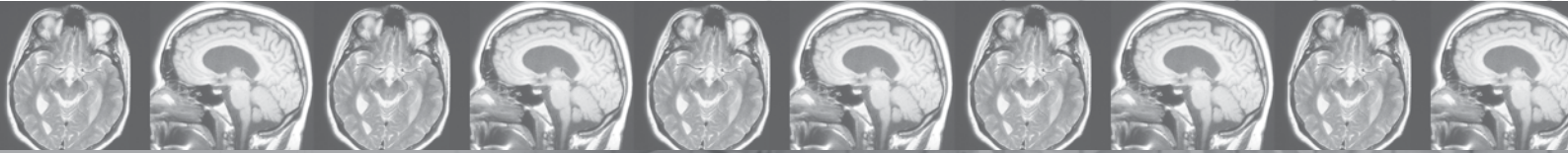


Table des matières

1.	Introduction	4
2.	La relation entre schizophrénie et épilepsie: une perspective historique	4
3.	Epidémiologie	5
4.	Perspectives étiologiques	6
4.1.	Hypertrophie ventriculaire	6
4.2.	Vulnérabilité génétique commune	6
4.3.	Modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique	6
4.4.	Traumatisme crânien	6
4.5.	Neurogénèse anormale au niveau du gyrus denté	7
4.6.	Normalisation forcée	7
5.	Diagnostics	7
5.1.	Diagnostic différentiel des crises d'épilepsie chez des patients atteints de schizophrénie	7
5.2.	Diagnostic différentiel des psychoses associées à l'épilepsie	8
5.2.1.	La psychose critique	8
5.2.2.	La psychose inter-critique	8
5.2.3.	La psychose post-critique	10
5.2.4.	La psychose postopératoire neurochirurgicale <i>de novo</i>	10
6.	Perspectives thérapeutiques	10
6.1.	Les antiépileptiques en adjuvant aux antipsychotiques	10
6.2.	Antipsychotiques et seuil épileptogène	12
6.3.	L'ECT dans la schizophrénie et le trouble schizo-affectif	12
6.3.1.	L'ECT curative	14
6.3.2.	L'ECT de consolidation (ECT-C) et de maintenance (ECT-M) dans la schizophrénie	14
6.3.3.	Mécanismes d'action antipsychotique de l'ECT	14
7.	Conclusion	15

1. Introduction

L'épilepsie est une des affections neurologiques les plus fréquentes et concerne environ 50 millions de personnes dans le monde (1). Elle est définie de façon conceptuelle comme «un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie» (2-4). Il importe de distinguer d'une part une crise d'épilepsie, et d'autre part l'épilepsie¹ proprement dite, définie par la répétition des crises. Une crise d'épilepsie est la manifestation clinique d'une hyperactivité paroxystique hypersynchrone d'un groupe plus ou moins étendu de neurones et de son éventuelle propagation sur le cortex cérébral. Elle peut être généralisée ou focale. Elle peut comprendre des signes moteurs, sensoriels, végétatifs et psychiques (5).

L'association de l'épilepsie avec les troubles psychiques est déjà connue depuis l'Antiquité où elle est décrite dans les textes babyloniens (6, 7). Les données de la littérature scientifique suggèrent que les patients épileptiques ont un risque de développer une psychose 2 à 12 fois plus important que dans la population générale et ce risque s'avère encore plus important dans le cas d'une épilepsie du lobe temporal (8-16). *A contrario*, la fréquence de l'épilepsie est également plus importante chez les sujets psychotiques que dans la population en général (17, 18). Cette association peut suggérer une base de dysfonction neuronale commune entre les deux types d'affections. Par ailleurs, bon nombre de chercheurs ont essayé de mettre en évidence des facteurs ou des paramètres communs. De plus, l'association entre les deux peut poser un problème diagnostique (dans les deux cas, nous retrouvons des signes communs) et thérapeutique (interactions pharmacocinétiques entre les antiépileptiques et les antipsychotiques).

Nous avons réalisé une revue de la littérature pour étudier les rapports entre ces deux types de troubles ainsi que pour rechercher la base factuelle relative à l'utilisation de l'électroconvulsivothérapie (ECT) chez les sujets atteints de schizophrénie.

L'association entre l'épilepsie et les troubles psychotiques suggère l'existence d'éventuels facteurs communs, voire d'une relation causale entre les deux.

2. La relation entre schizophrénie et épilepsie: une perspective historique

Une association entre les troubles psychiques et l'épilepsie a été observée depuis

l'Antiquité. La description détaillée la plus ancienne que nous possédons sur l'épilepsie à caractère schizophrénique se trouve sur une tablette babylonienne au *British Museum* (BM47753). Celle-ci constitue l'un des chapitres d'un traité de médecine babylonien («*Sa-gig*» ou «*Sakikku*»), comportant 40 tablettes et remontant à au moins 2.000 ans av. J.-C. (6, 7, 19-21). Cette tablette fait minutieusement état de bon nombre des différents types de crises d'épilepsie (*miqtu*) que l'on distingue aujourd'hui. Les «psychoses schizophréniformes de l'épilepsie» (*schizophrenia-like psychoses of epilepsy*, SLPE), avec des hallucinations et délires de persécution, et des phénomènes post-critiques ont également été décrits dans ce texte (6, 7, 22). L'accent est mis sur l'essence surnaturelle de l'épilepsie: chaque type de crise étant associé au nom d'un esprit ou d'un dieu, habituellement malveillant (7). Le traitement relevait donc largement d'un «prêtre exorciste» ou «*ashipu*» (6, 23).

Comme les Babyloniens, les Grecs croyaient que des esprits/démons étaient à l'origine des crises d'épilepsie, qu'ils considéraient comme un phénomène surnaturel (21, 24). Le terme épilepsie est dérivé d'un mot grec (*epilambanein*) qui signifie «prendre possession de» ou «s'emparer de». C'est en des termes similaires, mais au niveau psychique plus que physique, que la psychose est parfois décrite. Toutefois, Hippocrate, un médecin grec et considéré traditionnellement comme le «père de la médecine», pensait que l'épilepsie et la psychose (comme chaque maladie) n'étaient pas sacrées, mais provenaient d'un trouble du cerveau – un point de vue révolutionnaire pour l'époque. Dès lors, il recommandait des traitements physiques (21, 23).

Le point de vue d'Hippocrate, selon lequel l'épilepsie et la psychose sont des troubles du cerveau, n'a commencé à s'enraciner qu'à partir du XIV^e siècle. La médecine de la Renaissance (XIV^e -XVII^e siècle) se séparait peu à peu de la pensée du Moyen Âge qui était fortement influencée par les croyances religieuses et superstitieuses, et faisait d'énormes progrès en direction d'une médecine «scientifique». Les médecins du siècle des Lumières (XVIII^e siècle) avaient une furieuse envie d'explication rationnelle du mécanisme de l'épilepsie qui cadrait avec les découvertes anatomiques et physiologiques de cette époque. L'arrivée du bromure, historiquement le premier médicament anti-épileptique, dans la deuxième moitié du XIX^e siècle, représentait un progrès considérable, en

même temps que l'épilepsie était enfin considérée comme une maladie neurologique grâce à l'œuvre de John Hughlings Jackson (23, 25-29).

Dès la médecine babylonienne et jusqu'à la Renaissance, l'épilepsie et la psychose ont été considérées comme commandées par des démons et leurs traitements dès lors basés sur un modèle magico-religieux.

Au début des années 1930, la psychiatrie suggérait un antagonisme entre schizophrénie et épilepsie (30-32). Cette conception se basait sur certaines évolutions et différentes observations cliniques et neuropathologiques. En tout premier lieu, le succès de la malariathérapie dans le traitement de la neurosyphilis, par lequel une maladie induite permettait d'en atténuer une autre, avait encouragé le modèle d'antagonisme biologique comme stratégie thérapeutique en médecine (31, 32). Ensuite, dans le prolongement de cette approche, trois observations cliniques (30-32) ont conduit les cliniciens à considérer l'épilepsie et la schizophrénie comme des troubles antagonistes, contrairement aux croyances d'aujourd'hui:

1. la disparition partielle ou complète d'un bon nombre de symptômes chez les patients atteints de schizophrénie lorsqu'ils développaient un trouble épileptique ou présentaient une crise convulsive spontanée (par exemple après un traumatisme crânien ou une méningite);
2. on avait également constaté une faible incidence de la psychose chez les patients épileptiques et que très peu de patients étaient atteints à la fois de schizophrénie et d'épilepsie;
3. enfin, en neuropathologie, les chercheurs étudiant les cellules gliales lors d'autopsies de patients atteints de différentes pathologies s'étaient aperçus qu'elles étaient augmentées chez les patients souffrant d'épilepsie, tandis qu'elles étaient réduites chez les patients atteints de schizophrénie (31, 33).

Ainsi, à l'époque, on a estimé que les crises grand mal pouvaient avoir une utilité thérapeutique et on a cherché un moyen chimique de déclencher une crise d'épilepsie (30-32, 34-36).

L'hypothèse d'un antagonisme entre épilepsie et schizophrénie a mené le psychiatre hongrois Meduna, en 1934, à provoquer des crises d'épilepsie chez des patients

atteints de schizophrénie en pratiquant des injections d'huile camphrée, puis de métrazol (cardiazol) (30, 33, 35, 37-39). Il pensait que l'induction des crises pourrait favoriser une hypertrophie des fibres nerveuses, avec des conséquences bénéfiques pour la schizophrénie. Cependant, avant de perdre connaissance, le sujet avait une telle expérience vécue d'angoisse (31) que la technique restait d'un usage limité et l'on a cherché d'autres moyens de parvenir au même résultat. Ce sont Cerletti et Bini qui ont proposé, en 1938, une technique nouvelle qui évitait les inconvénients de l'huile camphrée et du métrazol en utilisant une méthode de traitement par l'électricité: l'ECT, anciennement la sismothérapie ou l'électrochoc (31, 32, 35, 36, 40). Le principe de l'ECT repose donc sur un prétendu antagonisme clinique entre épilepsie et schizophrénie.

La naissance de l'électroconvulsivothérapie (ECT) remonte à une conception fautive liant inversement épilepsie et schizophrénie.

A partir de cette date et jusque dans les années 1950, l'ECT bénéficiait d'une considérable popularité dans le traitement de la schizophrénie. Trois éléments expliquent le déclin progressif de l'ECT dans la prise en charge de la schizophrénie dans les années 1960 et 1970 (35, 36, 40-42):

- l'introduction des antipsychotiques (avec la chlorpromazine) à partir de 1952 (43),
- le fait que l'ECT a une efficacité supérieure dans les troubles de l'humeur, et
- l'opposition grandissante envers l'ECT (44).

Une résurgence de l'intérêt pour l'ECT émergea dans les années 1980 lorsqu'il fut constaté que, malgré les progrès pharmacologiques, environ 20 à 40% des patients atteints de schizophrénie avaient une pathologie résistante (36, 42). Plusieurs études bien conduites dans les années 1970 montrant l'efficacité de l'ECT dans la dépression, l'apparition d'une certaine inquiétude suite à l'évocation d'effets secondaires sérieux des neuroleptiques conventionnels

et l'observation des formes pharmacorésistantes de la schizophrénie ont conduit à cette résurgence (36). L'ECT est néanmoins une option thérapeutique de choix, pas seulement pour les patients atteints de schizophrénie qui ne sont améliorés que partiellement par les traitements antipsychotiques, mais également pour ceux ayant des symptômes catatoniques ou nécessitant une amélioration rapide des exacerbations symptomatiques schizophréniques (40, 41).

3. Epidémiologie

Avant de mentionner les données épidémiologiques sur la relation épilepsie-psychose, il nous semble important de rappeler qu'il y a des associations entre épilepsie et troubles psychiatriques en général, et que le lien avec la psychose n'est donc qu'un exemple particulier d'un lien plus général (45).

Selon les études basées sur la population, la prévalence de la psychose varie de 2 à 7% chez les patients épileptiques. Elle s'élève de 10 à 19% chez les patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal (10, 17, 46-50). Une revue systématique et méta-analytique publiée en 2014 (10) a estimé que la prévalence de la psychose chez les patients atteints d'épilepsie est de 5,6% (les pourcentages variant de 0,02 à 27%) et 7% chez les patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal.

Chang et al. (9), dans une étude de cohorte rétrospective, ont travaillé sur les informations de la base de données nationale d'assurance maladie de Taiwan et identifié 5.195 patients atteints de schizophrénie et 11.527 patients atteints d'épilepsie, diagnostiqués entre 1999 et 2008. Ces groupes de patients ont été comparés à un groupe de sujets sains du même sexe et âge (20.776 et 46.032, respectivement). Ils ont trouvé que les patients atteints d'épilepsie sont environ 8 fois [taux de risque ajusté (TRA): 7,65, intervalle de confiance (IC) à 95%: 6,04-9,69] plus susceptibles de développer une schizophrénie. Inversement, ils ont trouvé que les patients atteints de schizophrénie sont environ 6 fois [TRA: 5,88, 95% IC: 4,71-7,36] plus susceptibles de développer une épilepsie.

Dans une étude de cohorte, basée sur des données nationales danoises qui concernent plus de 2,27 millions de personnes nées entre 1950 et 1987, Qin et al. (51-53) ont examiné si une augmentation du risque de développer une psychose était plus élevée chez les patients épileptiques et s'il existait une influence de l'âge de début, du type d'épilepsie, et des antécédents familiaux d'épilepsie ou de psychose. L'épilepsie a été classée en 4 catégories lors de chaque admission: épilepsie avec crises partielles complexes, épilepsie avec autres types de crises partielles, épilepsies généralisées et autres types d'épilepsie (épilepsies non spécifiées). Dans cette cohorte de 2,27 millions de personnes, 1,5% avait eu une épilepsie avec un âge médian de début de 14,7 ans à la première admission. Parmi eux, 276 (0,8%) ont été par la suite hospitalisés pour une schizophrénie et 519 (1,5%) pour une psychose (*schizophrenia-like psychosis*). La durée médiane entre la première hospitalisation pour épilepsie et la première hospitalisation pour psychose était de 8 années. Par rapport à la population générale, les auteurs ont trouvé que les sujets épileptiques avaient environ 2,5 fois (risque relatif, RR = 2,48; 95% IC: 2,2-2,8) plus de risques de développer une schizophrénie et qu'ils avaient environ 3 fois (RR = 2,93; 95% CI: 2,69-3,20) plus de risques de développer une psychose. En ce qui concerne le risque de développer une schizophrénie dans la population générale que le patient soit épileptique ou non, les auteurs retrouvent un risque plus important quand un antécédent familial d'épilepsie (RR = 1,11; 95% CI: 1,01-1,22) ou de schizophrénie (RR = 7,57; 95%CI: 6,98-8,20) est observé (voir **Tableau 1**). Cependant, il n'y avait pas de différence suivant le sexe et le type d'épilepsie suivant leurs 4 catégories.

En utilisant les données disponibles dans deux registres nationaux finlandais, incluant 9.653 familles et 23.404 enfants, Clarke et al. (13) ont constaté que les individus avec une histoire parentale d'épilepsie avaient 2 fois (risque instantané ou taux de hasard, HR = 1,9; 95% IC: 1-3,7) plus de risques de développer une psychose schizophrénique, comparativement aux personnes sans antécédents familiaux

Tableau 1: Risques relatifs ajustés (intervalle de confiance à 95%) de développer une schizophrénie ou une psychose selon des antécédents personnels et familiaux (51).

Qin et al. (2005)	Schizophrénie	Psychose (<i>schizophrenia-like psychosis</i>)
Antécédent personnel d'épilepsie	2,48 (2,20-2,80)*	2,93 (2,69-3,20)*
Antécédent familial de schizophrénie	7,57 (6,98-8,20)*	6,24 (5,83-6,69)*
Antécédent familial d'épilepsie	1,11 (1,01-1,22) ^o	1,20 (1,11-1,29)*

*p < 0,01, ^o p < 0,05

d'épilepsie. Les personnes avec une histoire parentale de psychose avaient 2,7 fois (HR = 2,7; 95% IC: 1,2-6) plus de risques de développer une crise d'épilepsie généralisée par rapport aux individus sans antécédents familiaux de psychose.

Une revue systématique et méta-analytique récente (10) a trouvé que la psychose et/ou la schizophrénie est 7,8 fois plus fréquente chez les patients atteints d'épilepsie que dans la population générale.

Les études épidémiologiques ont confirmé une relation bidirectionnelle entre schizophrénie et épilepsie. Cette relation pourrait être due à une vulnérabilité commune (susceptibilité génétique, facteurs neurobiologiques et environnementaux similaires) (9, 51, 54).

4. Perspectives étiologiques

La schizophrénie est un trouble complexe faisant intervenir de nombreux facteurs étiologiques: anomalies génétiques, neuro-anatomiques, biologiques et environnementales. Certaines de ces anomalies ont également été mises en évidence chez les sujets épileptiques (9).

Notons que plusieurs études ont mis en évidence un lien entre maladies psychiatriques et crises d'épilepsie chez les individus avec un retard mental: la fréquence de ces troubles tend à augmenter en fonction du degré de retard mental (55-57). Il faut donc contrôler le quotient intellectuel pour mettre de côté le retard mental dans le diagnostic épilepsie-psychose.

4.1. Hypertrophie ventriculaire

Chez beaucoup de patients atteints de schizophrénie, on a observé au niveau anatomique une réduction du volume de matière grise et un élargissement des ventricules dans des parties du lobe temporal, particulièrement dans l'hippocampe, l'amygdale et le gyrus temporal supérieur, consécutif à un problème neurodéveloppemental (54, 58, 59). Des ventricules cérébraux élargis chez les patients épileptiques ont déjà été décrits depuis 1917 (60). Sundram et al. (61) ont démontré une réduction du volume de matière grise et blanche dans le lobe temporal chez les patients qui ont une épilepsie du lobe temporal avec symptômes psychotiques (10). La présence de ces anomalies dans les deux maladies pourrait indiquer un mécanisme commun (10, 54).

4.2. Vulnérabilité génétique commune

Certaines études génétiques suggèrent que les psychoses de l'épilepsie et la schizophrénie ont un chevauchement symptomatique parce qu'elles partagent des facteurs de risque génétique communs (9). Par exemple, des études génétiques ont montré clairement un certain chevauchement entre les loci des facteurs génétiques associés aux troubles du spectre psychotique et ceux associés aux membres de la famille protéique (*leucine-rich glioma-inactivated 1*, LGI1 à *leucine-rich glioma-inactivated 4*, LGI4), impliqués dans l'épilepsie. Cette famille protéique joue un rôle important dans la régulation de la transmission synaptique glutamatergique ainsi que dans le développement du système nerveux central (9). Dans cette optique, il est intéressant de noter que «l'épilepsie partielle autosomique dominante avec symptômes auditifs» est une épilepsie du lobe temporal d'origine génétique, liée à des mutations dans le gène LGI1, localisé sur le chromosome 10q24 (62). Les symptômes les plus fréquents consistent en des crises d'épilepsie et des hallucinations élémentaires (du type bourdonnements d'oreille) ou complexes (voix). Le gène CNTNAP2² serait également associé à la schizophrénie et à l'épilepsie (63).

4.3. Modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

Une association entre des crises d'épilepsie, la perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et le système immunitaire a été suggérée pour expliquer la pathophysiologie des psychoses post-critiques. La BHE, qui sépare le cerveau de la circulation sanguine, empêche la majorité des molécules d'atteindre leurs cibles cérébrales. Pollak et al. (64) émettent l'hypothèse selon laquelle la récurrence des crises d'épilepsie va entraîner une perturbation ou une modification de la perméabilité de la BHE, permettant l'entrée de certains auto-anticorps pathogènes (par exemple les auto-anticorps anti-récepteurs glutamatergiques N-Méthyl-D-Aspartate ou NMDA) dans le cerveau. Ces auto-anticorps bloquent ou diminuent la sensibilité (*downregulation*) des récepteurs et peuvent brièvement produire des effets qui ressemblent à des symptômes de troubles psychotiques. Après la clairance des auto-anticorps pathogènes du système nerveux central, les symptômes psychotiques disparaissent. La psychose inter-critique serait causée par une diminution permanente de la sensibilité des récepteurs, ainsi que par une perméabilité augmentée permanente de la BHE.

L'insuffisance ou la modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à cause des crises d'épilepsie, permettant l'entrée d'auto-anticorps pathogènes, pourrait contribuer à l'émergence de la psychose post-critique chez les patients épileptiques.

4.4. Traumatisme crânien

Il est démontré que des complications obstétriques et périnatales sont associées avec un risque accru (de 2 à 3 fois) pour la schizophrénie (65-68), particulièrement parmi des personnes au risque génétique élevé pour la psychose (69). Les liens entre symptômes psychotiques (schizophréniques ou non) et traumatisme crânien ne sont pourtant toujours pas élucidés (70).

Chez les sujets génétiquement vulnérables à la schizophrénie, le traumatisme crânien est un facteur de risque environnemental modéré qui augmenterait la probabilité d'un déclenchement d'une psychose (*Odds ratio*, OR = 2,8; 95% IC: 1,76-4,47) (71). Pour les sujets sans antécédents familiaux psychotiques, la corrélation entre traumatisme crânien et schizophrénie semble être faible (OR = 1,65; 95% IC: 1,17-2,32) (71-74).

Les victimes d'un traumatisme crânien, qu'il s'agisse d'une simple commotion cérébrale (RR = 2,22, 95% IC: 2,07-2,38), d'une blessure sévère du cerveau (RR = 7,40, 95% CI: 6,16-8,89) ou d'une fracture du crâne (RR = 2,17, 95% IC: 1,73-2,71), ont également plus souvent des crises d'épilepsie (post-traumatiques) que la population générale. De plus, ce risque épileptique, s'il est maximal la première année suivant le choc, reste élevé jusqu'à dix ans après l'accident (4, 75, 76).

Certaines études ont montré qu'il existe une forte comorbidité entre la survenue d'un traumatisme crânien, l'apparition d'un trouble de nature psychotique et des crises d'épilepsie. Les crises d'épilepsie se produisent plus fréquemment chez des individus qui ont un trouble psychotique secondaire au traumatisme crânien, par rapport aux individus avec un traumatisme crânien sans trouble psychotique (8, 77).

Parsa présentation clinique, la *schizophrenia-like psychosis* secondaire à un traumatisme inclut classiquement un délire de persécution (22%-80%) et des hallucinations auditives (47%-84%), ce qui contraste avec le peu de symptômes négatifs (15%-22%).

Les lésions cérébrales dans la psychose subséquente à un traumatisme crânien sont préférentiellement polarisées au niveau des lobes temporaux et frontaux (70, 77-79).

4.5. Neurogénèse anormale au niveau du gyrus denté

L'hippocampe, se situant dans le lobe temporal médian, est une des seules structures cérébrales à présenter une activité de neurogénèse chez l'individu adulte. Cette neurogénèse a lieu au niveau du gyrus denté et, plus précisément, au niveau de la zone sous-granulaire. En bref, les cellules souches neurales, qui résident et se maintiennent au cours de la vie adulte dans cette zone, produisent des cellules progénitrices. Celles-ci prolifèrent puis se différencient en cellules granulaires. Ces cellules néoformées migrent ensuite vers le gyrus denté. Une neurogénèse anormale a été mise en évidence chez le sujet présentant une épilepsie et dans les modèles animaux d'épilepsie du lobe temporal. En effet, plusieurs études ont suggéré une augmentation du nombre des cellules granulaires au niveau du gyrus denté durant le développement d'une épilepsie du lobe temporal (80). Une telle prolifération anormale a été également démontrée chez des patients atteints de schizophrénie (81, 82).

4.6. Normalisation forcée

La normalisation forcée correspond à l'apparition d'une psychose lorsque les crises épileptiques cèdent (avec un EEG en apparence «normalisé»), par exemple sous traitement antiépileptique. Généralement, les épisodes sont brefs mais parfois ils peuvent se prolonger sur plusieurs semaines. Cependant, l'émergence d'une psychose à l'occasion de la disparition des crises ne concerne qu'un sous-groupe très restreint de patients. De plus, le concept de normalisation forcée demeure controversé. A l'heure actuelle, il est impossible d'interpréter ce phénomène de manière univoque (83-85).

5. Diagnostics

5.1. Diagnostic différentiel des crises d'épilepsie chez des patients atteints de schizophrénie

Avant de porter le diagnostic d'épilepsie chez un patient atteint de schizophrénie, il est impératif d'éliminer d'autres facteurs étiologiques potentiels, tels que la consommation de certains stupéfiants, certains troubles métaboliques (iatrogènes ou autres), l'utilisation des antipsychotiques (effet secondaire ou sevrage) et autres maladies neurologiques (voir **Tableau 2**).

Tableau 2: Diagnostic différentiel des crises d'épilepsie chez des patients atteints de schizophrénie (18, 91-95).

Syncope et causes cardiaques
Hypotension orthostatique
Arythmie cardiaque
Maladies des valves cardiaques
Maladies des artères coronaires
Syncope mictionnelle
Episodes vasovagales
Maladies cérébrovasculaires
Accident ischémique transitoire
Amnésie globale transitoire
Migraine complexe
Pathologies psychiatriques
Crises non épileptiques psychogènes (CNEP)
Troubles dissociatifs
Troubles anxieux
Manifestations hystériques
Médicaments
Antidépresseurs
Stabilisateurs de l'humeur
Antipsychotiques
Anxiolytiques
Antibiotiques (céphalosporines, quinolones, isoniazide, certains autres)
Amphétamines
Cocaïne
Opiacés
Chimiothérapie
Certains antiépileptiques
Arrêt brutal de certains traitements médicamenteux (benzodiazépines, barbiturates) ou l'alcool
Effets indésirables des médicaments
Réactions dystoniques aiguës
Tremblement intermittent
Encéphalopathies toxiques
Troubles métaboliques/toxiques
Hypoglycémie
Hypocalcémie
Modifications de la balance des électrolytes
Urémie
Eclampsie
Autres maladies neurologiques
Choréoathétose paroxystique ou dystonie
Hyperexplexie (trouble neurologique héréditaire qui se caractérise par un réflexe de sursaut exagéré au bruit et au contact)
Tics
Stéréotypies
Myoclonie
Titubation
Traumatisme crânien
Troubles du sommeil
Dyssomnies (narcolepsie, syndrome des jambes sans repos)
Parasomnies (terreur nocturne, somnambulisme, apnée du sommeil)

Le psychiatre doit procéder à une évaluation neurologique approfondie. Dans cette optique, l'électroencéphalogramme (EEG) est indispensable pour le diagnostic de l'épilepsie. A côté d'un EEG de nuit, des explorations plus complètes pourraient être réalisées (EEG ambulatoire, EEG vidéo...). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen d'imagerie le plus performant pour préciser l'étiologie: l'imagerie est cruciale pour localiser le foyer épileptogène ou détecter une éventuelle lésion (18).

Après la mesure des signes vitaux pour évaluer la stabilité de la situation, un recueil anamnestique le plus précis possible, comprenant notamment les antécédents médicaux familiaux et personnels du patient, ainsi qu'une description la plus précise possible du malaise par les témoins, est recommandé. Durant les 24 heures qui suivent la crise d'épilepsie les valeurs « seuils » de certaines anomalies biologiques susceptibles d'entraîner une crise d'épilepsie doivent être évaluées (18). Les six principaux paramètres biochimiques à considérer pour leur imputabilité dans la survenue d'une crise d'épilepsie sont: la glycémie (< 2mmol/l ou > 25mmol sans ou avec cétose), le sodium (< 115mmol/l), le calcium (< 1,2mmol/l), le magnésium (< 0,3mmol/l), l'urée sanguine (> 35,7mmol/l) et la créatinine (> 884mmol/l). Cependant, ces chiffres doivent être considérés à titre indicatif (86). L'*American Academy of Neurology* recommande d'utiliser le dosage sérique de la prolactine comme complément au diagnostic différentiel de certaines crises épileptiques chez l'adulte non psychotique. Cependant, la prolactine ne permet pas de distinguer une crise épileptique d'une syncope et son utilité n'a pas été établie

dans l'évaluation du mal épileptique ou des crises répétées (87). De plus, certaines études ont rapporté une augmentation du taux de prolactine, déjà présente avant le début du trouble psychotique chez au moins 25% des patients naïfs de traitement antipsychotique (88-90). Le dosage sérique de la prolactine ne peut donc certainement pas être utilisé comme outil de diagnostic différentiel des crises d'épilepsie chez l'adulte psychotique.

5.2. Diagnostic différentiel des psychoses associées à l'épilepsie

Il existe schématiquement deux grandes circonstances associant psychose et épilepsie. D'abord, l'épilepsie peut compliquer une psychose préexistante par le fait que certains antiépileptiques, utilisés pour contrôler les crises d'épilepsie, peuvent affecter le contrôle efficace de symptômes des troubles psychotiques (voir plus loin). A l'inverse, la psychose peut apparaître secondairement à l'épilepsie (14, 96). Récemment, pour la première fois, les psychoses associées à l'épilepsie ont été identifiées comme des entités nosographiques dans le DSM-5. Elles y sont classées dans la catégorie « trouble psychotique dû à une autre affection médicale » (97). Etant donné que l'état psychotique au long cours de l'épileptique ressemble beaucoup à une schizophrénie et que l'épilepsie peut mimer les symptômes psychotiques, il est important de connaître le diagnostic différentiel.

Plusieurs modalités de classement pour les psychoses épileptiques ont été proposées: selon la durée de l'épisode psychotique (psychoses épisodiques *versus* psychoses chroniques), selon le degré d'altération

de la conscience (conscience claire *versus* confusion), selon la situation chronologique de survenue du trouble psychotique par rapport aux crises [psychoses péri-critiques (pré-critique, critique, post-critique) et inter-critique] (48). La classification la plus utilisée des psychoses en lien avec l'épilepsie se base sur le rapport temporel entre la crise et le développement du trouble psychotique. On distingue, selon cette classification, les psychoses critiques, inter-critiques et post-critiques (14, 15, 47, 74, 85, 97-101).

5.2.1. La psychose critique

Au cours de certaines crises d'épilepsie, des manifestations d'allure psychotique peuvent se voir. Les symptômes psychotiques sont donc contingents avec la crise d'épilepsie. La psychose critique est brève (quelques heures ou jours), s'accompagnant d'une altération de la conscience (47, 85, 99). Sur le plan clinique, la psychose critique se caractérise par l'apparition de pensées et comportements inhabituels, d'une agitation, d'une anxiété et d'une confusion. Les délires et les hallucinations auditives et visuelles sont moins fréquents (46, 99, 102) (voir **Tableau 3**).

5.2.2. La psychose inter-critique

Les psychoses inter-critiques représentent 5% de l'ensemble des troubles psychotiques observés dans l'épilepsie (48). Elles peuvent être épisodiques (quelques jours à quelques semaines) ou chroniques (quelques mois). Les psychoses inter-critiques chroniques ont une présentation clinique évocatrice d'une schizophrénie (47, 100). Parce que les critères diagnostiques coïncident avec ceux de la

Tableau 3: Diagnostic différentiel des psychoses de l'épilepsie (46, 48, 54, 100).

	Psychose de l'épilepsie		
	Critique	Inter-critique	Post-critique
Conscience	Altérée	Normale	Normale ou discrètement altérée
Durée	Quelques heures ou jours	Inférieure à un mois (épisodiques) Quelques mois jusqu'à plus de 10 ans (chroniques, SLPE)	Quelques jours ou semaines
EEG	<i>Status epilepticus</i>	Inaltéré	Augmentation de l'activité épileptique
Symptômes positifs	Des pensées et comportements inhabituels Hallucinations et délires sont moins fréquents	Critères de premier rang de Schneider plus manifestes Délires paranoïdes et hallucinations	Critères de premier rang de Schneider rarement rencontrés Un syndrome délirant de thématique plus variable (de persécution, de grandeur, de référence, somatique, mystique)
Symptômes négatifs	Rarement rencontrés	Rarement rencontrés	Pas manifestes

schizophrénie selon le DSM-5, dans la littérature anglo-saxonne, elles sont dénommées «psychoses schizophréniformes de l'épilepsie» (*schizophrenia-like psychoses of epilepsy, SLPE*) (22, 47, 102, 103).

Le tableau clinique peut comporter un syndrome délirant paranoïde (parfois

avec une meilleure systématisation que les délires schizophréniques) et des hallucinations auditives (les hallucinations visuelles sont rares). Cependant, dans les SLPE, une indifférence affective et des symptômes négatifs sont rarement rencontrés et les patients sont plus conscients de leur maladie que les patients atteints

de schizophrénie. Enfin, le fonctionnement prémorbide des SLPE paraît moins déficitaire que celui des patients atteints de schizophrénie (14, 22, 47, 100-103) (voir **Tableau 3**). Le **tableau 4** laisse entrevoir les facteurs de risque.

Tableau 4: Liste des facteurs de risque potentiels pour la psychose post-critique, la psychose inter-critique et la psychose non-classifiée chez les patients avec une épilepsie du lobe temporal (46).

Facteurs de risque	Psychose post-critique	Psychose inter-critique	Psychose non-classifiée ³
Facteurs dépistés par l'anamnèse			
Un début de l'épilepsie avant l'âge de 10 ans	XXX	XXX	
Une histoire de convulsions fébriles prolongées ⁴		XXX	
Facteurs cliniques			
Status epilepticus ⁵	XXX	XXX	XXX
Crises dialeptiques ⁶ et/ou automotrices ⁷	XXX		
Crises généralisées secondaires		XXX	
Intelligence verbale et/ou non verbale (dite de performance) ⁸ inférieure		+/-	+/-
Alexythimie			XXX
Salves de crises d'épilepsie			XXX
Facteurs anatomiques			
Sclérose temporale mésiale ^{9,10} du côté gauche			XXX
Crises bitemporales ou crises avec une diffusion rapide vers le lobe temporal controlatéral	XXX		
Des foyers épileptiques temporaux gauches et droits			XXX
Réduction bilatérale de volume de la substance blanche dans les régions de l'hippocampe			XXX
Réduction de volume de la substance grise dans les régions de l'hippocampe gauche			XXX
Diminution du nombre de neurones dans la région CA1 de l'hippocampe	XXX	XXX	XXX(+)
L'existence d'une sclérose bilatérale de l'hippocampe			XXX
L'existence d'une sclérose unilatérale de l'hippocampe	XXX		XXX(+)
Diminution de l'activité des synapses de l'hippocampe gauche			XX
Diminution de la réorganisation synaptique dans le gyrus denté ¹¹		XXX	
Activité de la phospholipase A2 (iPLA2) élevée dans l'hippocampe		XX	
Diminution du volume cérébral régional dans l'hippocampe/l'amygdale			+/-
Déformations dysplasiques ou atrophie du néocortex temporal	XXX		
Anomalies neuronales dans les gyri moyens et supérieurs du lobe temporal gauche		XX	
Perte d'axones du lobe frontal (particulièrement du côté droit) et du lobe temporal		XX	
Lésions de la substance blanche et grise dans les régions extratemporales			XXX

XXX = basé sur des résultats d'étude de qualité méthodologique bonne; XX = basé sur des résultats d'étude de qualité méthodologique modérée; (+) = association inverse; +/- = résultats contradictoires

5.2.3. La psychose post-critique

Le syndrome de psychose post-critique représente 25 à 30% de l'ensemble des troubles psychotiques observés dans l'épilepsie (14, 48). Sa prévalence varie entre 2 et 7,8% chez les patients épileptiques (47, 85), et est estimée à environ 7% chez les patients ayant une épilepsie du lobe temporal (104).

La psychose post-critique donne un tableau clinique spécifique. Après un intervalle de complète lucidité variant de 2,5 à 72 heures à l'issue d'une crise ou d'une salve de crises (14, 46, 105), le trouble psychotique survient. L'insomnie, l'anxiété et un sentiment d'oppression précèdent typiquement la survenue de symptômes psychotiques, incluant les délires de thématique variée (de persécution, de grandeur, de référence, mystique), les hallucinations, la catatonie et un sentiment de dépression ou des symptômes maniaques (mysticisme, grandiosité). L'apparition des critères de premier rang de Schneider (comme des hallucinations consistant en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou des pensées imposées) est rarement rencontrée et les symptômes négatifs ne sont pas manifestes. La durée de cette psychose est généralement brève (quelques jours ou semaines, avec une grande variabilité), évoluant avec une conscience normale ou discrètement altérée (48, 64, 85, 98, 106) (voir **Tableau 3**).

La psychose post-critique apparaît essentiellement chez des patients présentant une épilepsie du lobe temporal, évoluant depuis au moins 10 ans (85, 102). Le **tableau 4** laisse entrevoir les facteurs de risque.

La psychose post-critique se différencie d'autres psychoses péri-critiques (pré-critique et critique) par les symptômes suivants:

- absence de confusion ou de dysfonction autonome;
- présence d'une pensée plus organisée;
- absence des changements électrophysiologiques à l'EEG (107).

5.2.4. La psychose postopératoire neurochirurgicale de novo

Quelques travaux ont été spécifiquement consacrés à la survenue de psychoses post-opératoires *de novo*. Après une opération au niveau du lobe temporal pour une épilepsie réfractaire, en moyenne 7% des patients (85) (mais les chiffres des études oscillent entre 1,7 et 28,5%) développent un syndrome psychotique dans les 6 mois

qui suivent l'intervention chirurgicale (85, 108-115).

Le tableau clinique de cette psychose, dominé par des idées délirantes de persécution et des hallucinations auditives, ressemble par certains points aux SLPE. Cependant, les mécanismes physiopathologiques semblent différents. Dans la genèse des psychoses chroniques intercritiques, il est mis en évidence la longue durée d'évolution d'une épilepsie temporale pharmaco-résistante. Des IRMs volumétriques ont révélé que des patients épileptiques à psychose postopératoire *de novo* avaient des anomalies au niveau de leurs structures cérébrales. Par exemple, on a trouvé une différence significative de volume de l'amygdale qui était plus petite du côté non opéré chez les patients psychotiques que chez les sujets contrôles (116).

D'autres facteurs de risque pour le développement d'une psychose post-opératoire sont la présence d'une lésion congénitale, une histoire personnelle ou familiale de psychose, des anomalies bilatérales sur les électroencéphalogrammes préopératoires et une opération après l'âge de 30 ans (85, 115, 116).

L'âge de début de la psychose chez les patients épileptiques est significativement plus tardif. Dans l'étude de Adachi et al., l'âge moyen de début de la psychose (la psychose inter-critique et post-critique) chez les patients épileptiques a été estimé à 30,1 ans, celui du développement de la psychose chez les patients atteints de schizophrénie à 26,6 ans. Dans la schizophrénie, la maladie apparaît habituellement quelques années plus tard chez les femmes. Dans l'épilepsie, il n'y a pas de différence majeure entre femmes et hommes en ce qui concerne l'âge de début de la maladie (117).

6. Perspectives thérapeutiques

6.1. Les antiépileptiques en adjuvant aux antipsychotiques

L'utilisation des antiépileptiques dans la schizophrénie semble être contre-indiquée vu que l'efficacité des ECT dans la prise en charge de la schizophrénie repose sur un prétendu antagonisme clinique entre épilepsie et schizophrénie. Cependant, le but des médicaments antiépileptiques est de prévenir la récurrence des crises en bloquant l'hyperexcitabilité neuronale soit en renforçant l'activité inhibitrice GABAergique (acide gamma-aminobutyrique), soit en inhibant l'activité excitatrice

du système glutamatergique, soit en modifiant la conductance ionique (canaux Na⁺ ou Ca²⁺) (118). Bien que l'hypothèse dopaminergique a été depuis longtemps la plus développée dans le cadre de la schizophrénie, l'hyperactivation dopaminergique mésolimbique n'apporte qu'une explication partielle de l'étiologie de la schizophrénie. C'est probablement la raison qui explique que de nombreux patients (environ 20 à 40%) souffrant de schizophrénie ne répondent pas suffisamment bien au traitement antipsychotique en monothérapie (36, 42). C'est dans ce contexte que l'hypothèse glutamatergique se développerait (119) et que plusieurs molécules, y compris les antiépileptiques, ont été proposées comme traitement adjuvant aux antipsychotiques chez ces patients chroniques résistants, pour potentialiser l'efficacité antipsychotique. On suppose que les principaux mécanismes pharmacodynamiques impliqués dans l'efficacité clinique des antiépileptiques dans le traitement de la schizophrénie résistante incluent la modulation de la neurotransmission GABA ou glutamatergique et la modulation des canaux ioniques voltage dépendant (118). Le **tableau 5** laisse entrevoir les différents niveaux d'action d'antiépileptiques, le **tableau 6** les effets bénéfiques et nocifs de ces médicaments.

Toutefois, la recherche n'apporte que peu d'éléments contributifs concernant ces traitements combinés et aucun critère clinique ou électrophysiologique n'indique l'utilisation préférentielle d'antiépileptiques en adjuvant aux antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie. Quatre molécules seront abordées: la carbamazépine et le valproate (des antiépileptiques traditionnels), ainsi que la lamotrigine et le topiramate (des nouveaux antiépileptiques) (118, 120).

Carbamazépine

Bien qu'il y ait une tendance en faveur d'une stratégie d'augmentation au moyen de la carbamazépine, les résultats obtenus jusqu'à présent n'atteignent pas un niveau significatif (126). Une étude comparant la carbamazépine à un placebo en monothérapie dans la schizophrénie a été rapidement abandonnée en raison d'un taux de rechute élevé (127). Leucht et al. (128, 129) ont conduit une méta-analyse de 10 études contrôlées et randomisées (N = 283) ayant trait à la carbamazépine dans la schizophrénie, en monothérapie ou associée aux neuroleptiques conventionnels. L'adjonction de la carbamazépine à un antipsychotique chez les patients non-répondeurs ou partiellement répondeurs (N = 147, 6 études),

se traduit par une baisse non significative de respectivement 20% ($p = 0,08$) et 35% ($p = 0,09$) du score de la BPRS. De plus, la carbamazépine n'a eu aucun effet notable.

Quelques études (130-133) ont démontré que la carbamazépine peut être utile en association avec les neuroleptiques conventionnels chez les patients présentant

une agressivité persistante. Sur la base des preuves issues d'études randomisées actuellement disponibles, il n'est donc pas possible de préconiser une utilisation

Tableau 5: Différents niveaux d'action d'antiépileptiques (120).

Activité antiépileptique	Blocage des canaux du sodium voltage-dépendants	Blocage des canaux calciques voltage-dépendants	Augmentation de l'activité inhibitrice de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA)	Antagonisme de l'action du glutamate	Autres
Carbamazépine (Tegretol®)	+				
Ethosuximide (Zarontin®)		+			
Felbamate (Taloxa®)	+		+	+	
Gabapentine (Neurontin®)		+			
Lacosamide (Vimpat®)	+				
Lamotrigine (Lambipol®, Lamictal®)	+	+			
Lévétiracétam (Keppra®)		+	+		+
Oxcarbazépine (Trileptal®)	+				
Phénobarbital (Gardenal®)			+		
Phénytoïne (Diphantoïne®, Epanutin®)	+				
Prégabaline (Lyrica®)		+			
Primidone (Mysoline®)			+		
Rétigabine (Trobal®)					+
Rufinamide (Inovelon®)	+				
Stiripentol (Diacomit®)			+		
Tiagabine (Gabitril®)			+		
Topiramate (Topamax®)	+	+	+	+	
Valproate (Depakine®)			+		
Vigabatrine (Sabril®)			+		

Tableau 6: Effets bénéfiques et nocifs des antiépileptiques (120-125).

Antiépileptique	Effets bénéfiques	Effets nocifs
Barbituriques	Anxiété, stabilisateur de l'humeur, sommeil	Agressivité, troubles de l'attention, troubles cognitifs, irritabilité, désir sexuel, fonctionnement sexuelle
Carbamazépine	Agressivité, manie, stabilisateur de l'humeur, douleur	Irritabilité, troubles de l'attention
Ethosuximide		Agressivité, confusion, dépression, insomnie
Gabapentine	Anxiété, insomnie, phobie sociale, stabilisateur de l'humeur, migraine, douleur	Irritabilité/agitation, somnolence, fatigue, ataxie, œdème périphérique
Lamotrigine	Dépression, stabilisateur de l'humeur, manie	Insomnie, irritabilité, éruption cutanée, vertige, nausées, ataxie
Lévétiracétam	Migraine	Anxiété, dépression, irritabilité, fatigue, vertige, somnolence
Phénytoïne	Manie	Dépression, troubles de l'attention, étourdissements, ataxie
Prégabaline	Douleur (de la fibromyalgie), insomnie, anxiété	Sédation, somnolence, vertige, étourdissements, fatigue, nausées, gain de poids, problèmes de concentration
Tiagabine	Manie, stabilisateur de l'humeur	Dépression, irritabilité, vertige, fatigue, somnolence
Topiramate	<i>Binge eating</i> , manie, stabilisateur de l'humeur, migraine, perte de poids	Dépression, troubles cognitifs, perte de poids, fatigue, somnolence, nausées
Valproate	Agitation, agressivité, irritabilité, manie, stabilisateur de l'humeur, migraine	Somnolence, gain de poids, dépression

clinique systématique de la carbamazépine ni en monothérapie ni en adjuvant du traitement antipsychotique, dans le traitement de la schizophrénie. De plus, l'utilisation de carbamazépine est formellement contre-indiquée en association avec la clozapine en raison de la potentialisation de l'agranulocytose (120, 134, 135).

Valproate

Des études non contrôlées ont suggéré que l'augmentation du valproate peut diminuer les symptômes positifs (e.g. hallucinations) (136-138), certains symptômes négatifs (e.g. affect émoussé) (138), l'hostilité (137), la durée des hospitalisations (138, 139), les scores de la BPRS (140), les déficits cognitifs (141) et maintenir la rémission (142). Cependant, la Cochrane Collaboration mentionne très peu de données en faveur de l'adjonction du valproate aux antipsychotiques. Une méta-analyse de Basan et al. (143, 144) de cinq études contrôlées et randomisées (N = 379) n'a montré aucune supériorité globale dans l'ajout du valproate au traitement antipsychotique. A l'exception d'une d'entre elles, les études sont petites, à court terme et incomplètement rapportées. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse plus récente (7 études contrôlées et randomisées, N = 519) de Schwarz (145). En résumé, sur la base des preuves issues d'études randomisées actuellement disponibles, rien ne permet de recommander ou d'écarter de façon formelle l'utilisation de valproate en adjuvant du traitement antipsychotique dans le traitement de la schizophrénie. Des recherches plus approfondies auprès des patients résistants sont donc requises avant de pouvoir établir des recommandations claires.

Lamotrigine

La plupart des études consistent en des descriptions de cas. Certaines ont démontré que l'augmentation de la lamotrigine avait une certaine efficacité chez des patients réfractaires ou partiellement résistants à la clozapine: diminution significative du score BPRS (146-148), amélioration significative sur les symptômes positifs (149-152), généraux (149-152), négatifs (151,152), cognitifs (153) et affectifs (154). Toutefois, diverses études (155) et méta-analyses récentes (156-158) n'ont montré aucune supériorité globale dans l'ajout de la lamotrigine au traitement antipsychotique chez des patients chroniques résistants. De plus, Chan et al. (159) et Stuve et al. (160) ont signalé une aggravation des symptômes psychotiques, respectivement

chez un patient sous quétiapine et olanzapine, et Tourian & Margolese (161) l'apparition d'une agranulocytose chez un patient sous clozapine, après l'adjonction de lamotrigine.

Topiramate

Quelques études contrôlées randomisées en double aveugle (162-164) ont démontré que l'augmentation du topiramate avait seulement une efficacité faible à modérée sur les symptômes positifs, négatifs et généraux des patients réfractaires. La combinaison topiramate plus antipsychotique de seconde génération est surtout utilisée pour induire une perte de poids (165). Depuis 2012, la combinaison phentermine-topiramate (cette association n'est pas disponible en Belgique) a été approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour aider les gens à perdre du poids (166). Cependant, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a refusé la commercialisation de cette association en raison des inquiétudes concernant les effets indésirables cardiovasculaires, cognitifs et psychiatriques à long terme (dépression et anxiété) de la combinaison (167).

Le recours à l'utilisation des antiépileptiques chez des patients atteints de schizophrénie est une pratique parfois utilisée par les cliniciens pour potentialiser l'effet des antipsychotiques. Toutefois, la littérature n'apporte que peu d'arguments scientifiques en ce sens.

Interactions pharmacocinétiques

Certains antiépileptiques, comme la carbamazépine, peuvent engendrer une diminution des taux plasmatiques de certains antipsychotiques et de leur efficacité, par augmentation du métabolisme hépatique, voire même inhiber leur activité. D'autres n'ont montré aucune influence sur le taux plasmatique de l'antipsychotique (voir **Tableau 7**). Une surveillance clinique et, si besoin, une adaptation posologique de l'antipsychotique de seconde génération pendant le traitement par un antiépileptique peut donc s'avérer nécessaire.

En cas d'utilisation simultanée d'un anti-épileptique, les posologies des antipsychotiques doivent être ajustées. En cas d'arrêt d'un traitement antiépileptique le taux plasmatique d'un antipsychotique peut être modifié.

6.2. Antipsychotiques et seuil épileptogène

La plupart des antipsychotiques abaissent le seuil épileptogène (voir **Tableau 8**). En pratique, seuls certains augmentent significativement le risque de crises d'épilepsie, au premier rang desquels la clozapine et dans une moindre mesure l'olanzapine et la chlorpromazine (213, 214, 215). Ce risque s'accroît à fortes doses et pour certains antipsychotiques, comme la clozapine, en fonction de la durée du traitement (214). Cependant, l'épilepsie ne constitue pas une vraie contre-indication (214), mais il faut administrer prudemment les antipsychotiques. En cas d'antécédents d'épilepsie, l'instauration d'un traitement antipsychotique doit entraîner une surveillance clinique et électrophysiologique.

Notons que le phénomène de normalisation forcée, consistant en la co-occurrence chez un patient épileptique de symptômes psychotiques et d'une normalisation de l'EEG, peut apparaître lors du traitement antiépileptique (p.ex. avec le topiramate) (121), et que l'usage des benzodiazépines peut également entraîner des symptômes de type psychotique (216, 217).

6.3. L'ECT dans la schizophrénie et le trouble schizo-affectif

Bien que l'ECT soit aujourd'hui plus largement utilisée dans les troubles de l'humeur que dans la schizophrénie, cette thérapie a été développée initialement pour traiter la schizophrénie. C'est Meduna, en 1934, qui proposa l'induction de crises d'épilepsie comme moyen thérapeutique dans la schizophrénie en s'appuyant sur la notion selon laquelle épilepsie et schizophrénie sont antinomiques l'une de l'autre (voir plus haut).

Selon une étude de Sienaert et al. (2005, 2006, 2015), en Belgique, la pratique de l'ECT était utilisée dans 13,7% des services psychiatriques pendant la période 2013-2014. L'indication principale de l'ECT dans ces services est la dépression (80,9% en 2003 et 84,7% en 2013), donc beaucoup plus que la psychose (6,3% en 2003 et 4,9% en 2013), la manie (2% en 2003 et 3,5% en 2013), la catatonie (7,2% en 2013) ou autres diagnostics psychiatriques (0,9% en 2003 et 1,4% en 2013) (218-221). Bien qu'en Europe l'ECT soit un traitement préférentiel de la dépression avec caractéristiques psychotiques ou mélancoliques, en Afrique et en Asie, elle reste une pratique largement répandue dans la prise en charge de la schizophrénie.

Tableau 7: Effet des antiépileptiques sur le taux plasmatique hépatique et rénal des antipsychotiques de seconde génération (120, 149, 168-210).

Antiépileptique	Antipsychotique	Effet sur le taux plasmatique	Références
Carbamazépine	Aripiprazole	Diminution de 64-88%	Nakamura et al. (2009) Castberg et al. (2007) Citrome et al. (2007)
	Clozapine	Diminution de 50%	Tiihonen et al. (1995) Jerling et al. (1994)
	Olanzapine	Diminution de 36-71%	Botts et al. (2008) Linnet & Olesen (2002) Skogh et al. (2002) Olesen & Linnet (1999)
	Palipéridone	Diminution de 37-65%	Kerbusch-Herben et al. (2014) Yasui-Furukori et al. (2013) de Leon et al. (2012)
	Quétiapine	Diminution de 80-87%	Wittman et al. (2010) Nicki-Jockschat et al. (2009) Santoro et al. (2008) Castberg et al. (2007) Grimm et al. (2006) Hasselstrom et al. (2004)
	Rispéridone	Diminution de 40-80%	de Leon et al. (2012) Ono et al. (2002) Spina et al. (2000)
	Ziprasidone	Diminution de 36%	Miceli et al. (2000)
	Asénapine	Pas des données probantes	de Leon et al. (2015)
Lamotrigine	Clozapine	Pas de changement	Spina et al. (2006) Tiihonen et al. (2003)
	Olanzapine	Pas de changement ou une augmentation minimale de 15%	Spina et al. (2006) Jann et al. (2006) Sidhu et al. (2006)
	Quétiapine	Diminution minimale de 17%	Castberg et al. (2007)
	Rispéridone	Pas de changement	Spina et al. (2006)
Phénobarbital	Clozapine	Diminution de 35%	Facciola et al. (1998)
Phénytoïne	Quétiapine	Diminution de 80%	Wong et al. (2001)
Oxcarbazépine	Clozapine	Pas de changement	Tiihonen et al. (1995)
	Olanzapine	Pas de changement	Rosaria Muscatello et al. (2005)
	Rispéridone	Pas de changement	Rosaria Muscatello et al. (2005)
Topiramate	Clozapine	Pas de changement	Migliardi et al. (2007)
	Olanzapine	Pas de changement	Migliardi et al. (2007)
	Quétiapine	Pas de changement	Migliardi et al. (2007)
	Rispéridone	Pas de changement	Migliardi et al. (2007)
Valproate	Aripiprazole	Diminution de 23-24%	Eryilmaz et al. (2014) Castberg et al. (2007) Citrome et al. (2005)
	Clozapine	Résultats contradictoires: pas de changement, augmentation ou diminution minimale (0-20%), ou diminution de 27-41%	Diaz et al. (2014) Wong et al. (2006) Conca et al. (2000) Facciola et al. (1999) Longo & Salzman (1995) Centorrino et al. (1994) Finley & Warner (1994)
	Olanzapine	Diminution de 18-50%	Spina et al. (2009) Bergemann et al. (2006)
	Quétiapine	Résultats contradictoires: pas de changement ou augmentation de 77%	Santoro et al. (2008) Castberg et al. (2007) Winter et al. (2007) Aichhorn et al. (2006)
	Rispéridone	Pas de changement	Yoshimura et al. (2007) Ravindran et al. (2004) Spina et al. (2000)

ASC (aire sous la courbe): l'étendue de l'absorption; le taux d'absorption (Cmax) (211, 212)

Tableau 8: Risque de crises d'épilepsie avec les antipsychotiques (selon Williams & Park, 2015) (214).

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

Respectivement 29,5% en Turquie, 74% en Thaïlande, 48,5% au Japon et 42% en Inde des patients bénéficiant de l'ECT sont des patients atteints de schizophrénie (220, 222).

6.3.1. L'ECT curative

Il est démontré qu'un traitement antipsychotique est plus efficace que l'utilisation de l'ECT seule dans la prise en charge de la schizophrénie (36). En effet, lorsque l'ECT administrée seule est comparée à un traitement antipsychotique, les résultats sont très clairement en faveur du groupe des patients recevant la médication (RR = 2,18, 95% IC: 1,3-3,6) (36). Même si les antipsychotiques restent la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie, l'ECT est néanmoins une option thérapeutique de choix, pas seulement pour les patients ayant des symptômes catatoniques, mais également lorsqu'une amélioration rapide des exacerbations symptomatiques schizophréniques est nécessaire ou lorsque les patients ne sont améliorés que partiellement par les traitements pharmacologiques (40, 41). Cependant, bien que les données probantes relatives à l'utilisation de l'ECT chez les patients atteints de schizophrénie continuent de s'étoffer, après plus de septante ans d'utilisation clinique (42), de nombreuses interrogations demeurent concernant son rôle dans la prise en charge de ce type de patients (223).

Les données de la littérature démontrent l'efficacité de l'ECT sur les symptômes catatoniques indépendamment du diagnostic nosographique (39, 223-225). Bien que l'effet de l'ECT soit plus rapide dans la schizophrénie de type catatonique que celui habituellement observé dans les autres types de schizophrénie, le degré de cette différence est modéré (39). Toutefois, le traitement de référence de la catatonie reste les benzodiazépines (particulièrement en

cas de trouble schizo-affectif ou de trouble affectif) (226), l'ECT étant utilisée au cas où le traitement médicamenteux échoue.

La revue Cochrane de Tharyan et Adams (36) réunit les données issues de 26 études contrôlées randomisées (N = 1,485, avec plus de 798 participants soumis à ce traitement). Les preuves identifiées dans cette revue suggèrent que l'ECT combinée à un traitement antipsychotique pourrait constituer une option thérapeutique chez les patients atteints de schizophrénie, en particulier lorsqu'il est important d'obtenir rapidement une amélioration globale et une réduction des symptômes. Cela s'applique également aux patients atteints de schizophrénie présentant une réponse limitée aux antipsychotiques. Cependant, cet effet bénéfique initial pourrait ne pas perdurer à long terme (36, 223). Cette revue a été confirmée par une autre revue récente suggérant que les associations ECT-clozapine (bien que cette association puisse augmenter le risque de crise d'épilepsie du fait que la clozapine diminue le seuil épiléptogène) (214, 227) et ECT-rispéridone semblent être efficaces chez les patients résistants (40).

Selon les recommandations de la WFSBP (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*), l'ECT peut être seulement envisagée chez certains patients présentant des symptômes thymiques sévères avec ou sans comportements suicidaires, car il existe des données issues d'essais et d'observations cliniques confirmant leur efficacité dans ces situations (niveau d'évidence C3) (228, 229).

6.3.2. L'ECT de consolidation (ECT-C) et de maintenance (ECT-M) dans la schizophrénie

Si les patients répondent favorablement à une cure d'ECT, plus de 50% d'entre eux rechutent dans les six mois après rémission,

même avec adhésion au traitement médicamenteux (230). Afin de diminuer ce taux élevé de rechute, mais aussi de consolider le bénéfice thérapeutique obtenu à l'aide de l'ECT curative, certains cliniciens recommandent des ECT d'entretien, dites ECT de consolidation (ECT-C, *continuous ECT*) dans le cas d'une poursuite du traitement pendant six mois (231), ou ECT de maintenance (ECT-M, *maintenance ECT*) dans le cas d'une poursuite du traitement au-delà de six mois (42).

Le début de cette pratique dans la prise en charge de la schizophrénie remonte à 1943 (42). Cependant, l'ECT d'entretien¹² est beaucoup moins bien documentée dans la schizophrénie que dans les troubles de l'humeur. Le rôle et les modalités de l'ECT-C et de l'ECT-M dans la prise en charge de la schizophrénie demanderaient donc à être précisés.

Une seule étude randomisée contrôlée (N = 45) (232) a montré un taux de rechute de 93% si l'ECT-C ou le traitement antipsychotique (une monothérapie par flupenthixol) sont poursuivis seuls, tandis que le taux de rechute tombe à 40% si les ECT-C sont poursuivis avec le traitement antipsychotique sur 6 mois. D'autres études (42, 233-237), essentiellement rétrospectives, sont également en faveur de la poursuite de la cure d'ECT par des séances de consolidation et de maintenance. De plus, il a été montré l'absence de détérioration de la fonction cognitive chez les patients traités par ECT d'entretien, comparés à ceux recevant l'ECT pendant la phase aiguë (36, 42, 238).

Bien que l'efficacité des ECT d'entretien dans la schizophrénie ait été insuffisamment étudiée, l'APA (*American Psychiatric Association*) propose l'ECT-C pour les patients ayant répondu à une ECT curative lors de la phase aiguë, pour ceux choisissant ce traitement et ceux qui sont résistants ou intolérants au traitement pharmacologique seul (239, 240).

Chez les patients atteints de schizophrénie qui ne réagissent pas ou insuffisamment au traitement d'entretien par antipsychotiques mais qui ont été traités avec succès par une ECT curative, une ECT d'entretien (continu ou de maintenance) peut être envisagée.

6.3.3. Mécanismes d'action antipsychotique de l'ECT

Les mécanismes d'action de l'ECT restent hypothétiques (241, 242). Cependant, il

a été mis en évidence que l'ECT agit sur différents neurotransmetteurs. Les modes d'action suggérés par la recherche sont l'augmentation de la libération de dopamine (243), de sérotonine et de GABA. En dehors des effets sur les neurotransmetteurs classiques, les évidences expérimentales se sont accumulées sur les dernières années pour montrer que les neurotrophines pouvaient participer à l'effet de l'ECT. L'ECT a été associée à une augmentation des concentrations de facteurs neurotrophiques (par exemple, BDNF, NGF, etc.). De même, l'ECT a un effet sur le débit sanguin cérébral et la consommation cérébrale d'oxygène qui augmentent avec ce traitement.

Les mécanismes qui sous-tendent l'efficacité de l'ECT en général et dans la schizophrénie en particulier doivent encore faire l'objet de recherches plus précises, mais n'empêchant en rien son utilisation clinique.

7. Conclusion

Si, dès la médecine babylonienne et jusqu'à la Renaissance, l'épilepsie et la psychose ont été considérées comme commandées par des démons et leurs traitements dès lors basés sur un modèle magico-religieux, ce n'est que plus tard que la naissance de l'ECT allait survenir, même si elle remonte à une conception fautive, liant inversement épilepsie et schizophrénie.

Dans cet article, nous avons vu que l'association entre l'épilepsie et les troubles psychotiques suggère l'existence d'éventuels facteurs communs. Nous avons passé en revue l'épidémiologie, les hypothèses étiologiques communes ainsi que les précisions diagnostiques nécessaires à bien identifier les psychoses associées à l'épilepsie de la schizophrénie. La place des antipsychotiques pouvant diminuer sensiblement le seuil épileptogène, et la place des antiépileptiques, adjuvants éventuels aux antipsychotiques, a été discutée. Enfin, outre ces aspects psychopharmacologiques, l'ECT constitue une thérapie biologique non pharmacologique qui, bien qu'ayant un parcours historique varié, reste utile dans la panoplie des interventions thérapeutiques en psychiatrie. Néanmoins, son utilisation reste sujette à une stigmatisation importante, entre autres en raison d'une représentation négative dans le grand public.

Dans la perspective actuelle de la recherche en neuroscience psychiatrique et en particulier des guidelines proposées par le

National Institute of Mental Health (NIMH) aux USA, qui a mis en avant les *Research Domain Criteria*, les mécanismes d'actions de l'ECT seront peut-être mis en avant grâce à une stratification des populations ciblées par cette technique et leur meilleure caractérisation, entre autres au niveau électrophysiologique et neuropsychologique. De la même manière, des perspectives thérapeutiques seront peut-être prochainement disponibles dans le traitement de la schizophrénie, telles que les modulations épigénétiques via l'utilisation d'antiépileptiques comme l'acide valproïque agissant comme inhibiteur de l'histone déacétylase (244, 245). Une nomenclature basée sur les neurosciences telle que proposée récemment viendra ainsi mettre en lumière l'utilité thérapeutique éventuelle de traitements autrefois identifiés comme antiépileptiques mais qui pourraient être utiles dans le traitement de la schizophrénie (246).

Ainsi, bien qu'apparaissant questionnable au premier abord, les liens entre épilepsie et schizophrénie sont nombreux et actuels. Ces liens nécessitent de poursuivre les explorations en recherche et en clinique en vue de mieux identifier les types de schizophrénies en lien avec l'épilepsie et afin de mieux traiter les patients présentant une schizophrénie liée ou non à l'épilepsie.

Notes

- Deux crises d'épilepsie non provoquées surviennent à plus de 24 heures d'intervalle ou une crise d'épilepsie non provoquée survient avec une probabilité de survenue de crises d'épilepsie ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60%) observé après deux crises d'épilepsie non provoquées (Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-82).
- Contactin-associated protein-like 2 fait partie de la famille des neurexines et est impliqué entre autre dans l'adhésion cellulaire.
- Ces données sont basées sur quelques études seulement. Dans ces études, la psychose n'était pas classifiée comme post- ou inter-ictale, ou la psychose était préexistante à l'épilepsie.
- Évènement survenant habituellement chez un nourrisson ou un enfant entre 3 mois et 5 ans, associé à de la fièvre, sans signe d'infection intracrânienne ou autre cause définie, à l'exclusion des convulsions avec fièvre survenant chez un enfant ayant déjà présenté des convulsions sans fièvre.
- Status epilepticus ou l'état de mal épileptique se définissent traditionnellement par une activité convulsive constante ou intermittente de plus de trente minutes, sans retour à un état de conscience normal.
- Crises dans lesquelles l'altération de la conscience est la symptomatologie prédominante.
- Crises dans lesquelles les signes moteurs constituent la symptomatologie principale.
- Mesuré par le WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*).
- Mésiale (interne) versus néocorticale (externe).
- Une condition qui provoque le rétrécissement de la région temporale mésiale, de l'hippocampe, de l'amygdale et de l'uncus sur lesquels il peut également se développer des tissus cicatriciels et, souvent, la forme des neurones environnants est modifiée.
- Une circonvolution cérébrale du lobe limbique située au-dessus du sillon hippocampique.
- Dans la plupart des cas, la littérature utilise uniquement le terme d'ECT d'entretien pour désigner toute prolongation du traitement à l'issue d'une cure d'ECT, quelle que soit sa fréquence et sa durée.

Références

- World Health Organization. Epilepsy. Fact sheet N°999. May 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-2.
- Christensen J. The Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy. *Semin Neurol* 2015;35(3):218-22.
- <http://www.cen-neurologie.fr/1er-cycle/propedeutique/analytique/epileptiques/index.phtml>
- Reynolds EH, Kinnier Wilson JV. Psychoses of epilepsy in Babylon: the oldest account of the disorder. *Epilepsia* 2008;49(9):1488-90.
- Reynolds EH, Wilson JV. Neurology and psychiatry in Babylon. *Brain* 2014;137(Pt 9):2611-9.
- Fujii D, Ahmed I. Characteristics of psychotic disorder due to traumatic brain injury: an analysis of case studies in the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(2):130-40.
- Chang YT, Chen PC, Tsai JJ, et al. Bidirectional relation between schizophrenia and epilepsy: a population-based retrospective cohort study. *Epilepsia* 2011;52(11):2036-42.
- Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:75.
- Danielyan A, Nasrallah HA. Neurological disorders in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2009;32(4):719-57.
- Fruchter E, Kapara O, Reichenberg A, et al. Longitudinal association between epilepsy and schizophrenia: a population-based study. *Epilepsy Behav* 2014;31:291-4.
- Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, et al. Evidence for shared susceptibility to epilepsy and psychosis: a population-based family study. *Biol Psychiatry* 2012;71(9):836-9.
- Roy K, Balon R, Penumetcha V, Levine BH. Psychosis and seizure disorder: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16(11):509.
- Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry* 1998;155(3):325-36.
- Wotton CJ, Goldacre MJ. Coexistence of schizophrenia and epilepsy: record-linkage studies. *Epilepsia* 2012;53(4):e71-4.
- Martin RC, Faught E, Richman J, et al. Psychiatric and neurologic risk factors for incident cases of new-onset epilepsy in older adults: data from U.S. Medicare beneficiaries. *Epilepsia* 2014;55(7):1120-7.
- Hyde TM, Weinberger DR. Seizures and schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(4):611-22.
- Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist* 1990;34(2):185-98.
- Eadie MJ. The understanding of epilepsy across three millennia. *Clin Exp Neurol* 1994;31:1-12.
- Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav* 2010;17(1):103-8.
- Kandratavicius L, Hallak JE, Leite JP. What are the similarities and differences between schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy? A neuropathological approach to the understanding of schizophrenia spectrum and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;38:143-7.
- Schijns OE, Hoogland G, Kubben PL, Koehler PJ. The start

- and development of epilepsy surgery in Europe: a historical review. *Neurosurg Rev* 2015;38(3):447-61.
24. Evans K, McGrath J, Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(5):323-30.
 25. Sidiropoulou K, Diamantis A, Magiorkinis E. Hallmarks in 18th- and 19th-century epilepsy research. *Epilepsy Behav* 2010;18(3):151-61.
 26. Gross RA. A brief history of epilepsy and its therapy in the Western Hemisphere. *Epilepsy Res* 1992;12(2):65-74.
 27. Diamantis A, Sidiropoulou K, Magiorkinis E. Epilepsy during the Middle Ages, the Renaissance and the Enlightenment. *J Neurol* 2010;257(5):691-8.
 28. Eadie MJ. Sir Charles Locock and potassium bromide. *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42(3):274-9.
 29. Iniesta I. John Hughlings Jackson and our understanding of the epilepsies 100 years on. *Pract Neurol* 2011;11(1):37-41.
 30. Baran B, Bitter I, Ungvari GS, Gazdag G. The birth of convulsive therapy revisited: a reappraisal of László Meduna's first cohort of patients. *J Affect Disord* 2012;136(3):1179-82.
 31. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* 2001;63(1-3):1-15.
 32. Faedda GL, Becker I, Baroni A, Tondo L, Aspland E, Koukopoulos A. The origins of electroconvulsive therapy: Prof. Bini's first report on ECT. *J Affect Disord* 2010;120(1-3):12-5.
 33. Baran B, Bitter I, Ungvari GS, Nagy Z, Gazdag G. The beginnings of modern psychiatric treatment in Europe. Lessons from an early account of convulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(7):434-40.
 34. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry* 1984;141(9):1034-41.
 35. Kristensen D, Jørgensen MB. Treatment of schizophrenia with electroconvulsive therapy. *Drug Discovery Today* 2011;8(1-2):53-6.
 36. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000076.
 37. Meduna L. Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1935;152:235-62.
 38. Gazdag G, Bitter I, Ungvari GS, Baran B, Fink M. László Meduna's pilot studies with camphor inductions of seizures: the first 11 patients. *J ECT* 2009;25(1):3-11.
 39. Thirthalli J, Phutane VH, Muralidharan K, et al. Does catatonic schizophrenia improve faster with electroconvulsive therapy than other subtypes of schizophrenia? *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 3):772-7.
 40. Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G, Forte A, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2013;146(1-3):1-9.
 41. Servais S, Anseau M, Mikolajczak G, Desseilles M. L'électroconvulsivothérapie en 2008. *Rev Med Liège* 2008;63(5-6):404-10.
 42. Iancu I, Pick N, Seener-Lorsh O, Dannon P. Patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who receive multiple electroconvulsive therapy sessions: characteristics, indications, and results. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:853-62.
 43. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(4):495-500.
 44. Shorter E & Healy D (2007). *Shock Therapy. A history of electroconvulsive treatment in mental illness.* Rutgers University Press.
 45. Algreeshah FS (2016). *Psychiatric Disorders Associated With Epilepsy.* <http://emedicine.medscape.com/article/1186336-overview#a1>
 46. Irwin LG, Fortune DG. Risk factors for psychosis secondary to temporal lobe epilepsy: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014;26(1):5-23.
 47. Verhoeven WM, Egger JI, Gunning WB, Bevers M, de Pont BJ. Recurrent schizophrenia-like psychosis as first manifestation of epilepsy: a diagnostic challenge in neuropsychiatry. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 227-31.
 48. Verhoeven WMA, Gunning WB, Tuerlings JHAM, Egger JIM, Tuinier S. Psychosen en epilepsie. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2006;48(10):809-14.
 49. de Araújo Filho GM, da Silva JM, Mazetto L, Marchetti RL, Yacubian EM. Psychoses of epilepsy: a study comparing the clinical features of patients with focal versus generalized epilepsies. *Epilepsy Behav* 2011;20(4):655-8.
 50. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110(4):207-20.
 51. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M, Mortensen PB. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ* 2005;331(7507):23.
 52. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M, Mortensen PB. Epilepsy or a family history of epilepsy increases the risk of schizophrenia or schizophrenia-like psychosis. *EBMH* 2006; 9. www.ebmentalhealth.com.
 53. Verhoeven WMA. Relatie tussen epilepsie en psychose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(4):219.
 54. Cascella NG, Schretlen DJ, Sawa A. Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility? *Neurosci Res* 2009;63(4):227-35.
 55. Jackson CF, Makin SM, Marson AG, Kerr M. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD005399.
 56. Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S. Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure* 2015;29:46-62.
 57. Matson JL, Shoemaker ME. Psychopathology and intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24(5):367-71.
 58. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106(2-3):89-107.
 59. Marsh L, Sullivan EV, Morrell M, Lim KO, Pfefferbaum A. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with chronic interictal psychosis. *Psychiatry Res* 2001;108(1):1-15.
 60. Jackson DC, Irwin W, Dabbs K, et al. Ventricular enlargement in new-onset pediatric epilepsies. *Epilepsia* 2011;52(12):2225-32.
 61. Sundram F, Cannon M, Doherty CP, et al. Neuroanatomical correlates of psychosis in temporal lobe epilepsy: voxel-based morphometry study. *Br J Psychiatry* 2010;197(6):482-92.
 62. Xie YJ, Zhou L, Jiang N, et al. Essential roles of leucine-rich glioma inactivated 1 in the development of embryonic and postnatal cerebellum. *Sci Rep* 2015;5:7827.
 63. Friedman JI, Vrijenhoek T, Markx S, et al. CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Mol Psychiatry* 2008;13(3):261-6.
 64. Pollak TA, Nicholson TR, Mellers JD, Vincent A, David AS. Epilepsy-related psychosis: a role for autoimmunity? *Epilepsy Behav* 2014;36:33-8.
 65. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):1-18.
 66. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
 67. McNeil TF, Cantor-Graae E, Ismail B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31(2-3):166-78.
 68. Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci* 2014;8:19.
 69. Suvisaari JM, Taxell-Lassus V, Pankakoski M, Haukka JK, Lönnqvist JK, Häkkinen LT. Obstetric complications as risk factors for schizophrenia spectrum psychoses in offspring of mothers with psychotic disorder. *Schizophr Bull* 2013;39(5):1056-66.
 70. Batty RA, Rossell SL, Francis A, Hopwood M. Traumatic brain injury and secondary psychosis. *Schizophr Res* 2010;117(2-3):206-7.
 71. Molloy C, Conroy RM, Cotter DR, Cannon M. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophr Bull* 2011;37(6):1104-10.
 72. Matheson SL, Shepherd AM, Laurens KR, Carr VJ. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;133(1-3):133-42.
 73. Kim E. Does traumatic brain injury predispose individuals to develop schizophrenia? *Curr Opin Psychiatry* 2008;21(3):286-9.
 74. McAllister TW, Ferrell RB. Evaluation and treatment of psychosis after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 2002;17(4):357-68.
 75. Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet* 2009;373(9669):1105-10.
 76. Pitkänen A, Immonen R. Epilepsy related to traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2014;11(2):286-96.
 77. Fujii D, Fujii DC. Psychotic disorder due to traumatic brain injury: analysis of case studies in the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24(3):278-89.
 78. Reeves RR, Panguluri RL. Neuropsychiatric complications of traumatic brain injury. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2011;49(3):42-50.
 79. Fujii DE, Ahmed I. Psychotic disorder caused by traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am* 2014;37(1):113-24.
 80. Hester MS, Danzer SC. Hippocampal granule cell pathology in epilepsy - a possible structural basis for comorbidities of epilepsy? *Epilepsy Behav* 2014;38:105-16.
 81. Senitz D, Beckmann H. Granule cells of the dentate gyrus with basal and recurrent dendrites in schizophrenic patients and controls. A comparative Golgi study. *J Neural Transm* 2003;110(3):317-26.
 82. Lauer M, Beckmann H, Senitz D. Increased frequency of dentate granule cells with basal dendrites in the hippocampal formation of schizophrenics. *Psychiatry Res* 2003;122(2):89-97.
 83. Loganathan MA, Enja M, Lippmann S. FORCED NORMALIZATION: Epilepsy and Psychosis Interaction. *Innov Clin Neurosci* 2015;12(5-6):38-41.
 84. Clemens B. Forced normalisation precipitated by lamotrigine. *Seizure* 2005;14(7):485-9.

85. Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 9):17-9.
86. Société française de neurologie. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. <http://www.sf-neuro.org/>
87. Chen DK, So YT, Fisher RS; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurolog* 2005;65(5):668-75.
88. Aston J, Rechsteiner E, Bull N, Borgwardt S, Gschwandtner U, Riecher-Rössler A. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(7):1342-4.
89. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, et al. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis. *Psychol Med* 2013;43(12):2571-82.
90. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28(5):421-53.
91. Cock HR. Drug-induced status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015;49:76-82.
92. Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. *Epilepsia* 2012;53(Suppl 4):48-57.
93. Seneviratne U. Management of the first seizure: an evidence based approach. *Postgrad Med J* 2009;85(1010):667-73.
94. Hart YM. All that shakes is not epilepsy. *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42(2):151-4.
95. Smith PE. Epilepsy: mimics, borderland and chameleons. *Pract Neurol* 2012;12(5):299-307.
96. Remy C. Psychose et épilepsie. *La lettre du neurologue* 2001;9(V):377-9.
97. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5TM.
98. Butler T, Weisholtz D, Isenberg N, et al. Neuroimaging of frontal-limbic dysfunction in schizophrenia and epilepsy-related psychosis: toward a convergent neurobiology. *Epilepsy Behav* 2012;23(2):113-22.
99. Sachdev PS. Alternating and postictal psychoses: review and a unifying hypothesis. *Schizophr Bull* 2007;33(4):1029-37.
100. Farooq S, Sherin A. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006118.
101. Kanner AM. Psychosis of Epilepsy: A Neurologist's Perspective. *Epilepsy Behav* 2000;1(4):219-27.
102. Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res* 2009;85(2-3):172-86.
103. Canuet L, Ishii R, Pascual-Marqui RD, et al. Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS One* 2011;6(11):e27863.
104. Cleary RA, Thompson PJ, Thom M, Foong J. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy: risk factors and postsurgical outcome? *Epilepsy Res* 2013;106(1-2):264-72.
105. Annan M, Bartolomei F, Biberon J, Cottier JP, De Toffol B. Appearance of post ictal psychosis after radiosurgical damage in the temporal lobe. *Seizure* 2015;24:140-2.
106. Adachi N, Matsuura M, Hara T, et al. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? *Epilepsia* 2002;43(12):1574-82.
107. Puvvada SC, Kommiseti S, Reddy A. Managing in psychiatric illness patients with epilepsy. *Current Psychiatry* 2014;13(5):30-8.
108. Ipekdal HI, Karadas O, Erdogan E, Gokcil Z. Spectrum of surgical complications of temporal lobe epilepsy surgery: a single - center study. *Turk Neurosurg* 2011;21(2):147-51.
109. Calvet E, Caravotta PG, Scévola L, et al. Psychosis after epilepsy surgery: report of three cases. *Epilepsy Behav* 2011;22(4):804-7.
110. Christodoulou C, Koutroumanidis M, Hennessy MJ, et al. Postictal psychosis after temporal lobectomy. *Neurology* 2002;59(9):1432-5.
111. Mayanagi Y, Watanabe E, Nagahori Y, Nankai M. Psychiatric and neuropsychological problems in epilepsy surgery: analysis of 100 cases that underwent surgery. *Epilepsia* 2001;42(Suppl 6):19-23.
112. Blumer D, Wakhlu S, Davies K, Hermann B. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia* 1998;39(5):478-86.
113. Leinonen E, Tuunainen A, Lepola U. Postoperative psychoses in epileptic patients after temporal lobectomy. *Acta Neurol Scand* 1994;90(6):394-9.
114. Manchanda R, Miller H, McLachlan RS. Post-ictal psychosis after right temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(3):277-9.
115. Filho GM, Mazetto L, Gomes FL, et al. Pre-surgical predictors for psychiatric disorders following epilepsy surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2012;102(1-2):86-93.
116. Shaw P, Mellers J, Henderson M, et al. Schizophrenia-like psychosis arising de novo following a temporal lobectomy: timing and risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(7):1003-8.
117. Adachi N, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Akanuma N, et al. Difference in age of onset of psychosis between epilepsy and schizophrenia. *Epilepsy Res* 2008;78(2-3):201-6.
118. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22(1):27-47.
119. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2012;3:195.
120. de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C, Spina E. Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8(3):311-34.
121. Nadkarni S, Devinsky O. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr* 2005;5(5):176-81.
122. Zheng H, Chen M, Huang D, et al. Interventions for migraine prophylaxis: protocol of an umbrella systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5(5):e007594.
123. Sarma AK, Khandker N, Kurczewski L, Brophy GM. Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:467-85.
124. Tajti J, Szok D, Csáti A, Vécsei L. Prophylactic Drug Treatment of Migraine in Children and Adolescents: An Update. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20(1):1.
125. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN. Clinical utility, safety, and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Drug Healthc Patient Saf* 2016;8:13-23.
126. De Nayer A, Masson AM, Domken AM, et al. La comédication dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(7) (Suppl).
127. Carpenter WT Jr, Kurz R, Kirkpatrick B, et al. Carbamazepine maintenance treatment in outpatient schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(1):69-72.
128. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath J. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD001258.
129. Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001258.
130. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al. A double blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:250-9.
131. Luchins DJ. Carbamazepine in violent non-epileptic schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1984;20(3):569-71.
132. Brieden T, Ujeyl M, Naber D. Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2002;35(3):83-9.
133. Huband N, Ferriter M, Nathan R, Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD003499.
134. Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology* 2014;30(2):95-101.
135. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al; WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14(1):2-44.
136. Gundurewa V, Beckmann H, Zimmer R, Ruther E. Effect of valproic acid on schizophrenic syndromes. *Arzneimittelforschung Drug Res* 1980;30:1212-3.
137. Morinigo A, Martin J, Gonzalez S, Mateo I. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989;11(2):199-207.
138. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D, Molloy M. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):21-6.
139. Altamura AC, Basile R, Mauri M, Cazzullo CL. Le valpromide dans le traitement d'états psychotiques aigus: une étude clinique ouverte. *Acta Psychiatr Belg* 1986;86:297-304.
140. Linnoila M, Viukari M, Kietala O. Effect of sodium valproate on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1976;129:114-9.
141. Ichikawa J, Chung YC, Dai J, Meltzer HY. Valproic acid potentiates both typical and atypical antipsychotic-induced prefrontal cortical dopamine release. *Brain Res* 2005;1052(1):56-62.
142. Wassef A, Watson DJ, Morrison P, Bryant S, Flack J. Neuroleptic-valproic acid combination in treatment of psychotic symptoms: a three-case report. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9(1):45-8.
143. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1): CD004028.
144. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2004;70(1):33-7.
145. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004028.
146. Saba G, Dumortier G, Kalalou K, et al. Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):86.

147. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):297-301.
148. Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(10):950.
149. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1241-8.
150. Kremer I, Vass A, Gorelik I, et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;56(6):441-6.
151. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):109-16.
152. Goff DC. Review: lamotrigine may be an effective treatment for clozapine resistant schizophrenia. *Evid Based Ment Health* 2009;12(4):111.
153. Goff DC, Keefe R, Citrome L, et al. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(6):582-9.
154. Tracy DK, Joyce DW, Sarkar SN, Mateos Fernandez MJ, Shergill SS. Skating on thin ice: pragmatic prescribing for medication refractory schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2015;15:174.
155. Vayisoğlu S, Anil Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S, et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 2013;143(1):207-14.
156. Vayisoğlu S, Anil Yağcıoğlu E. [Augmentation strategies in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment]. *Türk Psikiyatri Derg* 2014;25(3):201-11.
157. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(3):165-82.
158. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 2012;38(5):1003-11.
159. Chan YC, Miller KM, Shaheen N, Votolato NA, Hankins MB. Worsening of psychotic symptoms in schizophrenia with addition of lamotrigine: a case report. *Schizophr Res* 2005;78(2-3):343-5.
160. Stuve W, Wessels A, Timmerman L. Remission of positive symptomatology of a schizophrenic psychosis after withdrawing lamotrigine: a case report. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):59-61.
161. Tourian L, Margolese HC. Late-onset agranulocytosis in a patient treated with clozapine and lamotrigine. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(5):665-7.
162. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, et al. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2011;25(5):667-74.
163. Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009;23(2):157-62.
164. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005;66(8):1012-5.
165. Hahn MK, Cohn T, Teo C, Remington G. Topiramate in schizophrenia: a review of effects on psychopathology and metabolic parameters. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013;6(4):186-96.
166. Cunningham JW, Wiviott SD. Modern obesity pharmacotherapy: weighing cardiovascular risk and benefit. *Clin Cardiol* 2014;37(11):693-9.
167. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf
168. Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Suzuki T, Kondo T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between carbamazepine and aripiprazole in patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2009;31(5):575-8.
169. Castberg I, Spigset O. Effects of comedication on the serum levels of aripiprazole: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(3):107-10.
170. Citrome L, Macher JP, Salazar DE, Mallikaarjun S, Boulton DW. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(3):279-83.
171. Tiihonen J, Vartiainen H, Hakola P. Carbamazepine induced changes in plasma levels of neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(1):26-8.
172. Jerling M, Lindstrom L, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 1994;16(4):368-74.
173. Botts S, Diaz FJ, Santoro V, et al. Estimating the effects of co-medications on plasma olanzapine concentrations by using a mixed model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(6):1453-8.
174. Linnert K, Olesen OV. Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients: influence of carbamazepine comedication. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):512-7.
175. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):518-26.
176. Olesen OV, Linnert K. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 1999;21(1):87-90.
177. Kerbusch Herben V, Cleton A, Berwaerts J, Vandebosch A, Remmerie B. Effect of Carbamazepine on the Pharmacokinetics of Paliperidone Extended Release Tablets at Steady State. *Clin Phar Drug Development* 3(5):371-7.
178. Yasui-Furukori N, Kubo K, Ishioka M, Tsuchimine S, Inoue Y. Interaction between paliperidone and carbamazepine. *Ther Drug Monit* 2013;35(5):649-52.
179. Wittmann M, Hausner H, Köstlbacher A, Hajak G, Haen E. Individual clearance and therapeutic drug monitoring of quetiapine in clinical practice. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31(2):203-7.
180. Nickl-Jockschat T, Paulzen M, Schneider F, Grözinger M. Drug interaction can lead to undetectable serum concentrations of quetiapine in the presence of carbamazepine. *Clin Neuropharmacol* 2009;32(1):55.
181. Santoro V, D'Arrigo C, Migliardi G, et al. Therapeutic drug monitoring of quetiapine effect of coadministration with antiepileptic drugs in patients with psychiatric disorders. *Open Clin Chem J* 2008;1:17-21.
182. Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):1540-5.
183. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(1):58-69.
184. Hasselström J, Linnert K. Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 2004;26(5):486-91.
185. Ono S, Mihara K, Suzuki A, et al. Significant pharmacokinetic interaction between risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP2D6 genotypes. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;162(1):50-4.
186. Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit* 2000;22(4):481-5.
187. Miceli JJ, Anziano RJ, Robarge L, Hansen RA, Laurent A. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(Suppl 1):655-705.
188. de Leon J. The effects of antiepileptic inducers in neuropsychopharmacology, a neglected issue. Part I: A summary of the current state for clinicians. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2015;8(2):97-115.
189. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, et al. Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Ther Drug Monit* 2006;28(5):599-602.
190. Jann MW, Hon YY, Shamsi SA, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between lamotrigine and olanzapine in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006;26(5):627-33.
191. Sidhu J, Job S, Bullman J, et al. Pharmacokinetics and tolerability of lamotrigine and olanzapine coadministered to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(4):420-6.
192. Facciola G, Avenoso A, Spina E, Perucca E. Inducing effect of phenobarbital on clozapine metabolism in patients with chronic schizophrenia. *Ther Drug Monit* 1998;20(6):628-30.
193. Wong YW, Yeh C, Thyrum PT. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):89-93.
194. Rosaria Muscatello M, Pacetti M, Cacciola M, et al. Plasma concentrations of risperidone and olanzapine during coadministration with oxcarbazepine. *Epilepsia* 2005;46(5):771-4.
195. Migliardi G, D'Arrigo C, Santoro V, et al. Effect of topiramate on plasma concentrations of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine in patients with psychotic disorders. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(2):107-13.
196. Eryilmaz G, Hizli Sayar G, Özten E, et al. Effect of valproate on the plasma concentrations of aripiprazole in bipolar patients. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014;18(4):288-92.
197. Citrome L, Josiassen R, Bark N, Salazar DE, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol* 2005;45(1):89-93.
198. Diaz FJ, Eap CB, Ansermet N, et al. Can valproic acid be an inducer of clozapine metabolism? *Pharmacopsychiatry* 2014;47(3):89-96.

199. Wong JO, Leung SP, Mak T, et al. Plasma clozapine levels and clinical response in treatment-refractory Chinese schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(2):251-64.
200. Conca A, Beraus W, König P, Waschgler R. A case of pharmacokinetic interference in comedication of clozapine and valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:234-5.
201. Facciola G, Avenoso A, Scordo MG, et al. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit* 1999;21(3):341-5.
202. Longo LP, Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and nortoclozapine. *Am J Psychiatry* 1995;152:650.
203. Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando JC, et al. Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(2):119-25.
204. Finley P, Warner D. Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition. *Biol Psychiatry* 1994;36(7):487-8.
205. Spina E, D'Arrigo C, Santoro V, et al. Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Ther Drug Monit* 2009;31(6):758-63.
206. Bergemann N, Kress KR, Abu-Tair F, Frick A, Kopitz J. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):432-4.
207. Winter HR, DeVane CL, Figueroa C, et al. Open-label steady-state pharmacokinetic drug interaction study on co-administered quetiapine fumarate and divalproex sodium in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007;22(7):469-76.
208. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, et al. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(2):81-5.
209. Yoshimura R, Shinkai K, Ueda N, Nakamura J. Valproic acid improves psychotic agitation without influencing plasma risperidone levels in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(1):9-13.
210. Ravindran A, Silverstone P, Lacroix D, et al. Risperidone does not affect steady-state pharmacokinetics of divalproex sodium in patients with bipolar disorder. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(11):733-40.
211. Haslemo T, Olsen K, Lunde H, Molden E. Valproic Acid significantly lowers serum concentrations of olanzapine-an interaction effect comparable with smoking. *Ther Drug Monit* 2012;34(5):512-7.
212. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2013;27(12):1021-48.
213. Gazdag G, Barna I, Iványi Z, Tolna J. The impact of neuroleptic medication on seizure threshold and duration in electroconvulsive therapy. *Ideggyogy Sz* 2004;57(11-12):385-90.
214. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs* 2015;29(2):101-11.
215. Hedges D, Jepsen K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)* 2003;39(7):551-7.
216. Marcus A, Ammermann C, Bahro M, Schmidt MH. Benzodiazepine administration induces exogenic psychosis: a case of child abuse. *Child Abuse Negl* 1995;19(7):833-6.
217. Marcus A, Bahro M, Sartoris J, Schmidt MH. Acute exogenic psychosis following oral ingestion of 2 mg lormetazepam in an eleven-year-old boy. *Pharmacopsychiatry* 1993;26(3):102-3.
218. Sienaert P, Bouckaert F, Milo W, Peuskens J. Electroconvulsive therapy in Belgium: a questionnaire study on the practice of electroconvulsive therapy in Flanders and the Brussels Capital region. *J ECT* 2005;21(1):3-6.
219. Sienaert P, Dierick M, Degraeve G, Peuskens J. Electroconvulsive therapy in Belgium: a nationwide survey on the practice of electroconvulsive therapy. *J Affect Disord* 2006;90(1):67-71.
220. Sienaert P, Falconieri T, Obbels J, van den Ameel H, Bouckaert F. Improving Practice in Electroconvulsive Therapy: A Nationwide Survey in Belgium. *J ECT* 2016;32(1):29-32.
221. Sienaert P, De Fruyt J, Dierick M. Électroconvulsivothérapie: recommandations pour la pratique clinique. *Academia press* 2007.
222. Mahadevaiah M, Thirthalli J, Gangadhar BN. Discrepancy in research on ECT in schizophrenia and depression: a global perspective. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(8):997-8.
223. Zervas IM, Theleritis C, Soldatos CR. Using ECT in schizophrenia: a review from a clinical perspective. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(2):96-105.
224. Hatta K, Miyakawa K, Ota T, et al. Maximal response to electroconvulsive therapy for the treatment of catatonic symptoms. *J ECT* 2007;23(4):233-5.
225. Weder ND, Muralee S, Penland H, Tampi RR. Catatonia: a review. *Ann Clin Psychiatry* 2008;20(2):97-107.
226. Mallet L, Masson A, De Nayer A, et al. Moduler un traitement antipsychotique en schizophrénie: pourquoi, quand, comment? *Neurone* 2015;20(3) (Suppl.).
227. Flamarique I, Castro-Fornieles J, Garrido JM, et al. Electroconvulsive therapy and clozapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders: is it a safe and effective combination? *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(6):756-66.
228. Masson A, De Nayer A, Dubois V, et al. Application de l'évidence based medicine (EBM) dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(9) (Suppl.).
229. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry* 2015;16(3):142-70.
230. Trevino K, McClintock SM, Husain MM. A review of continuation electroconvulsive therapy: application, safety, and efficacy. *J ECT* 2010;26(3):186-95.
231. Barnes R. The use of ECT as continuation or maintenance treatment (pp. 196-203). In: Waite J, Easton A. *The ECT handbook* (3rd Ed.). RCPsych Publications 2013.
232. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Sackeim HA, et al. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *J ECT* 1999;15(3):178-92.
233. Chanpattana W. Maintenance ECT in treatment-resistant schizophrenia. *J Med Assoc Thai* 2000;83(6):657-62.
234. Lévy-Rueff M, Jurgens A, Léo H, Olié JP, Amado I. [Maintenance electroconvulsive therapy and treatment of refractory schizophrenia]. *Encephale* 2008;34(5):526-33.
235. Swoboda E, Conca A, König P, Waanders R, Hansen M. Maintenance electroconvulsive therapy in affective and schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology* 2001;43(1):23-8.
236. Rabheru K. Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: examining the evidence for who, what, when, and how? *J ECT* 2012;28(1):39-47.
237. Suzuki K, Takano T, Ebina Y, et al. Continuation electroconvulsive therapy to prevent relapse of schizophrenia in relapse-prone patients. *J ECT* 2007;23(3):204-5.
238. Petrides G, Tobias KG, Kellner CH, Rudorfer MV. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology* 2011;64(3):129-40.
239. American Psychiatric Association. *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. A Task Force Report of the American Psychiatric Association.* Washington, DC, USA: American Psychiatric Association, 2001. <http://www.ect.org/resources/apatask.html>
240. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
241. Baldinger P, Lotan A, Frey R, et al. Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014;30(2):116-21.
242. Rosenquist PB, Miller B, Pillai A. The antipsychotic effects of ECT: a review of possible mechanisms. *J ECT* 2014;30(2):125-31.
243. Landau AM, Chakravarty MM, Clark CM, Zis AP, Doudet DJ. Electroconvulsive therapy alters dopamine signaling in the striatum of non-human primates. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(2):511-8.
244. Tremolizzo L, Doueiri MS, Dong E, Grayson DR, Davis J, Pinna G, et al. Valproate corrects the schizophrenia-like epigenetic behavioral modifications induced by methionine in mice. *Biol Psychiatry* 2005;57(5):500-9.
245. Hasan A, Mitchell A, Schneider A, Halene T, Akbarian S. Epigenetic dysregulation in schizophrenia: molecular and clinical aspects of histone deacetylase inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263(4):273-84.
246. Zohar J, Stahl S, Moller HJ, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(12):2318-25.

The work of the Belgian Discussion Board
on AntiPsychotic Treatment is performed
in scientific collaboration with
the Janssen Academy.