Université Paris Cité

Ecole doctorale 261 « Cognition, Comportement et Conduites Humaines »

Laboratoire de Psychopathologie et des Processus de Santé

Epilepsie et psychopathologie dans deux populations vulnérables : les adultes avec déficience intellectuelle et les adultes suicidants.

Par Basma Akrout

Sous la direction du Dr Carolina Baeza-Velasco

Thèse de Doctorat de Psychologie

Présentée et soutenue publiquement le 11.07.2022

Devant un jury composé de :

Pr. Sébastien Guillaume – Université de Montpellier - Examinateur

Dr. Vincent Guinchat – CHUV Lausanne – Examinateur

Pr. Mathilde Husky – Université de Bordeaux - Rapportrice

Pr. René Pry – Université Lumière Lyon 2 – Rapporteur

Pr. Isabelle Varescon – Université Paris Cité - Examinatrice

Université Paris Cité

Ecole doctorale 261 « Cognition, Comportement et Conduites Humaines »

Laboratoire de Psychopathologie et des Processus de Santé

Epilepsie et psychopathologie dans deux populations vulnérables : les adultes avec déficience intellectuelle et les adultes suicidants.

Par Basma Akrout

Sous la direction du Dr Carolina Baeza-Velasco

Thèse de Doctorat de Psychologie

Présentée et soutenue publiquement le 11.07.2022

Devant un jury composé de :

Pr. Sébastien Guillaume – Université de Montpellier - Examinateur

Dr. Vincent Guinchat – CHUV Lausanne – Examinateur

Pr. Mathilde Husky – Université de Bordeaux - Rapportrice

Pr. René Pry – Université Lumière Lyon 2 – Rapporteur

Pr. Isabelle Varescon – Université Paris Cité – Examinatrice

LISTE DES ÉLÉMENTS SOUS DROITS

Liste de **tous les éléments retirés** de la version complète de la thèse
faute d'en détenir les droits

Article :

Akrout Brizard, B., Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., Leboyer, M., Kahn, J.P., & Baeza-Velasco, C. (2022) Epilepsy and associated factors among adults hospitalized for attempted suicide. *Journal of Clinical Psychiatry*, *83*(3):21m14207. https://doi.org/10.4088/JCP.21m14207.

Pages dans la thèse : 362 - 367

Résumé

Contexte : L'épilepsie, l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes, a été associée à une augmentation des troubles psychiatriques dans la population générale. Certaines populations spécifiques telles que les personnes avec déficience intellectuelle (DI) ainsi que les personnes présentant des conduites suicidaires ont une prévalence accrue d'épilepsie, ce qui augmente leur vulnérabilité. Les caractéristiques psychopathologiques de ces populations restent à ce jour mal connues.

Objectif : Cette recherche a eu pour but principal d'étudier l'association entre épilepsie et psychopathologie au sein des deux populations vulnérables : les adultes avec DI et les adultes avec conduites suicidaires.

Méthodologie et résultats : Afin de répondre à cet objectif, ce travail est composé de deux études de recherche. La première étude, intitulée *Epilepsie et psychopathologie associée chez les adultes souffrant de DI,* a exploré l'association entre épilepsie et troubles psychiatriques chez des adultes avec DI à travers une revue systématique de la littérature avec méta-analyse. Les résultats de ce travail montrent une absence d'association significative entre l'épilepsie et la psychopathologie dans cette population.

La deuxième étude, intitulée *Epilepsie et psychopathologie associée chez des adultes hospitalisés pour conduites suicidaires,* s'est intéressée à la prévalence de l'épilepsie et aux caractéristiques cliniques qui y sont associées dans la population suicidante, cela à travers une étude observationnelle transversale auprès de 1 229 adultes ayant effectué au moins une tentative de suicide. Les résultats de cette étude ont confirmé d'une part, la prévalence élevée

de l'épilepsie dans cette population. D'une autre part, les caractéristiques psychopathologiques des personnes suicidantes avec et sans épilepsie étaient similaires. Seul le niveau d'éducation et les antécédents de trauma crânien ont prédit l'appartenance au groupe suicidant avec épilepsie.

Conclusion : Nos résultats suggèrent qu'au sein des populations vulnérables d'adultes avec DI et d'adultes suicidants, contrairement à la population générale, l'épilepsie n'est pas liée à une augmentation de troubles psychopathologiques. D'autres études prenant en compte les variables liées à l'épilepsie telles que le type et la fréquence des crises ainsi que le traitement antiépileptique sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Notre recherche a fait ressortir la nécessité d'étudier les particularités cliniques des sous populations souffrant d'épilepsie, afin de sensibiliser les acteurs de la prise en charge et leur fournir des éléments indispensables à la mise en place d'une intervention adaptée.

Mots clés : Epilepsie, psychopathologie, déficience intellectuelle, conduites suicidaires

Abstract

Background: Epilepsy, one of the most common neurological diseases, has been associated with increased rates of psychiatric disorders in the general population. Specific populations such as people with intellectual disabilities (ID) as well as people with suicidal behaviour have an increased prevalence of epilepsy, which increases their vulnerability. To date, the psychopathological characteristics of these populations remain poorly understood.

Objectives: The aim of this thesis was to study the association between epilepsy and psychopathology in two vulnerable populations: adults with ID and adults with suicidal behaviour.

Methods and results: To meet this objective, this work was composed of two research studies.

The first study explored the association between epilepsy and psychiatric disorders in adults with ID through a systematic review of the literature with meta-analysis. The results of this work showed that there is no significant association between epilepsy and psychopathology in this population.

The second study focused on the association between epilepsy and psychopathology in adults hospitalized for suicidal behaviours. The study was carried out through a cross-sectional observational study of 1229 adults having made at least one suicide attempt. The results confirmed a higher prevalence of epilepsy in this population. The psychopathological characteristics of suicidal adults with and without epilepsy were similar. Only the level of

education and the history of head trauma predicted belonging to the suicidal group with epilepsy.

Conclusion: Our results suggest that epilepsy was not associated with an increased risk of developing psychopathological disorders in vulnerable populations of adults with ID and suicidal behaviour unlike the general population. Further studies taking into account epilepsy-related variables such as seizure type and frequency and antiepileptic therapy are needed to confirm these results.

Our research highlighted the need to study the clinical characteristics of sub-populations suffering from epilepsy in order to raise the awareness of those involved in care and to provide them with the essential elements for the implementation of appropriate interventions.

Key words: Epilepsy, psychopathology, intellectual disability, suicidal behavior

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Carolina Baeza Velasco pour son soutien et ses conseils tout au long de ce travail. Merci d'avoir été réceptive à ma motivation lors de notre premier entretien et d'avoir cru en moi. Votre dévouement a permis de poursuivre la thèse malgré les obstacles, notamment liés à la crise sanitaire ayant frappé le monde au cours de la deuxième année de thèse. Je vous dois énormément.

Je tiens également à remercier Pr. Isabelle Varescon, directrice du Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé (LPPS), pour sa bienveillance, son soutien et ses précieux conseils.

Je remercie les membres du jury Dr. Sébastien Guillaume, Dr. Vincent Guinchat, Pr. Mathilde Husky et Pr. René Pry d'avoir accepté d'évaluer la qualité de notre travail de recherche.

Je souhaite également remercier le Pr. Deb Shoumitro et Mme Limbu Bharati, pour notre collaboration et nos publications communes. Ce fut une expérience très enrichissante.

Je tiens à remercier le fut Pr. Abdelwahheb Mahjoub et le Dr. Nahed Boukadida pour avoir cru en moi et pour avoir nourri ma passion pour la recherche.

Merci aux membres du Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé et surtout à Pauline Justin, Lucille Karsenti, Jeff Phan, Stella Tsamitrou, Jonathan Journiac et Kristopher Lamore pour leur disponibilité, aide et soutien à chaque fois que j'en ai eu besoin.

Je tiens à remercier particulièrement Christel Vioulac. Tu as été présente dans les réussites comme dans les difficultés tout au long de ces quatre années et je ne te remercierai jamais assez.

Je remercie mon amie Gabriela Rezende Freire Ribeiro d'avoir toujours été présente malgré un planning des plus chargés. Tu m'as offert une écoute en toutes circonstances avec ton bébé dans le ventre, puis dans les bras. Merci Cérès aussi d'avoir marqué nos parcours de thèse.

Je remercie mon frère Amine, mon père Kaïs et surtout ma mère Hayet, pour son écoute, son réconfort et son soutien sans faille.

Je remercie également ma belle-famille, en particulier Yoann.

Enfin, je remercie mon mari Mathias. Je pourrais écrire encore 200 pages pour décrire tout ce que tu as fait pendant ces années de thèse mais aucun mot ne pourrait réellement décrire ma gratitude. Rien de tout cela n'aurait été possible sans toi. Merci !

« Les mélancoliques deviennent d'ordinaire épileptiques et les épileptiques mélancoliques ; de ces deux états, ce qui détermine l'un de préférence, c'est la direction que prend la maladie : si elle se porte sur le corps : épilepsie, sur l'intelligence : mélancolie »

Hippocrates

Epidémies, II, 5, 1, op. cit. (n. 21)

Table des matières

Résumé 5
Abstract 7
Remerciements 9
Table des figures 18
Liste des tableaux 20
Liste des abréviations 22
Avant-propos 23
Introduction 26
Partie 1 - Epilepsie : Revue de la littérature 28
Chapitre 1 : Définitions de l'épilepsie, crises et syndromes 31
1. Crises d'épilepsie 31
1.1. Définition 31
1.2. Types de crise 34
1.2.1. Les crises focales 35
1.2.2. Les crises généralisées 38
2. Les épilepsies 40
2.1. Définition 40
2.2. Types d'épilepsie 42
2.2.1. Les épilepsies focales 42
2.2.2. Les épilepsies généralisées 42
2.2.3. Les épilepsies généralisées et focales combinées 43
2.2.4. Les épilepsies inconnues 43
3. Les syndromes épileptiques 43
3.1. Définition 43
3.2. Types de syndromes épileptiques 44
3.2.1. Les épilepsies idiopathiques généralisées 44
3.2.2. Les épilepsies focales auto-limitées 44
Chapitre 2 : Etiologie 45
1. Evolution de la terminologie 45
2. Définition étiologique actuelle 46

2.1. Etiologie structurelle 46
2.2. Etiologie génétique 46
2.3. Etiologie infectieuse 47
2.4. Etiologie métabolique 47
2.5. Etiologie immunologique 48
2.6. Etiologie inconnue 48
Chapitre 3 : Épidémiologie 49
1. Prévalence 49
2. Incidence 50
3. Pronostic 51
3.1. Rémission 51
3.2. Mortalité 53
Chapitre 4 : Comorbidités 56
1. Comorbidités somatiques 57
2. Comorbidités neuropsychiatriques 58
2.1. Troubles psychiatriques 58
2.1.1. Troubles de l'humeur et troubles anxieux 60
2.1.2. Troubles psychotiques 65
2.2. Troubles cognitifs 68
2.2.1. Manifestations cliniques et prévalence 68
2.2.2. Association entre les troubles cognitifs et l'épilepsie : modèles explicatifs 68
2.3. Troubles neurodéveloppementaux 70
2.3.1. Prévalence et facteurs de risque 70
2.3.2. Association entre les troubles neurodéveloppementaux et l'épilepsie : modèles explicatifs 71
2.4. Conduites suicidaires 72
2.4.1. Prévalence et facteurs de risque 72
2.4.2. Association entre les conduites suicidaires et l'épilepsie : modèles explicatifs 74
Chapitre 5 : Prise en charge des adultes épileptiques 76
1. Recommandations de prise en charge des adultes épileptiques 76
2. Les institutions spécialisées 77
Chapitre 6 : Synthèse et problématique générale 80

Partie 2 - Etude 1 : Epilepsie et psychopathologie associée chez les adultes souffrant de déficience intellectuelle 83
Chapitre 1 : Revue de la littérature 84
1. La déficience intellectuelle 84
1.1. Définition 84
1.2. Prévalence 86
1.3. Étiologie 87
1.3.1. Causes environnementales 87
1.3.2. Causes génétiques 89
2. Epilepsie et déficience intellectuelle 90
2.1. Prévalence de l'épilepsie dans la population DI 90
2.2. Diagnostic de l'épilepsie dans la population avec DI 91
2.3. Pronostic de l'épilepsie dans la population avec DI 93
3. Psychopathologie dans la population adulte avec DI 93
3.1. Difficulté diagnostique 94
3.2. Validité des systèmes de classification standards 95
3.3. Troubles psychiatriques 97
3.3.1. Prévalence globale des troubles psychiatriques 97
3.3.2. Troubles de l'humeur 98
3.3.3. Troubles anxieux 100
3.3.4. Troubles psychotiques 102
3.4. Prise en charge des adultes avec DI présentant des troubles psychiatriques 103
3.4.1. Pharmacothérapie 104
3.4.2. Psychothérapie 105
3.5. Epilepsie, déficience intellectuelle et troubles psychiatriques 106
Chapitre 2 : Revue systématique et méta-analyse de l'association de l'épilepsie et la psychopathologie chez les adultes souffrant de déficience intellectuelle 108
1. Contexte et objectifs 108
2. Méthodologie 109
2.1. Protocole de recherche 109
2.2. Stratégie de recherche 110
2.3. Termes utilisés pendant la recherche 110
2.4. Critères de sélection des études pour la revue systématique 111

2.5. Types d'études sélectionnées 112
2.6. Participants 112
2.7. Analyses secondaires 113
2.8. Processus de sélection des études pertinentes 113
2.9. Extraction des données 116
2.10. Méta-analyse 116
2.11. Evaluation du risque de biais et analyse de sensibilité 117
3. Résultats 117
3.1. Résultats de la recherche 117
3.2. Les études incluses 118
3.3. Diagnostic 120
3.3.1. Diagnostic de DI 120
3.3.2. Diagnostic d'épilepsie 121
3.3.3. Diagnostic psychiatrique 121
3.4. Les méthodes statistiques utilisées dans les études 123
3.5. Résultats des études 123
3.5.1. Prévalence des troubles psychiatriques en général 123
3.5.2. Prévalence de différents types de troubles psychiatriques 130
3.5.3. Association entre les troubles psychiatriques et les variables liées à l'épilepsie .. 141
3.5.4. Troubles psychiatriques en fonction du niveau de DI 149
3.6. Résultats de la méta-analyse 156
3.6.1. Troubles psychiatriques 156
3.6.2. Troubles dépressifs 157
3.6.3. Troubles anxieux 158
3.6.4. Troubles psychotiques 159
3.6.5. Troubles de la personnalité 160
3.6.6. Démence 160
3.7. Contrôle de la qualité des études sélectionnées 161
Chapitre 3 : Discussion 165
1. Taux de troubles psychiatriques 166
2. Taux de troubles dépressifs 169
3. Taux de troubles anxieux 170

4. Troubles psychotiques 171
5. Taux de troubles de la personnalité 172
6. Les troubles démentiels 173
7. Facteurs liés à l'épilepsie 173
8. Implications cliniques 174
9. Forces et limites 176
Partie 3 - Etude 2 : Epilepsie et psychopathologie associée chez des adultes hospitalisés pour conduites suicidaires 178
Chapitre 1 : Les conduites suicidaires 179
1. Définitions 179
1.1. L'intention 180
1.2. La létalité 181
1.3. Le suicide 182
1.4. Les tentatives de suicide 182
2. Epidémiologie 183
2.1. Suicide 183
2.2. Tentatives de suicide 184
3. Facteurs de risque 185
3.1. Modèle Stress/vulnérabilité des CS 185
3.2. Facteurs sociodémographiques 187
3.3. Facteurs environnementaux 189
3.4. Facteurs neurobiologiques et génétiques 190
3.5. Facteurs psychologiques 191
3.5.1. Troubles psychiatriques 191
3.5.2. Troubles cognitifs 192
4. Prise en charge de la suicidalité 193
4.1. Pharmacothérapie 193
4.2. Psychothérapie 194
5. Epilepsie et conduites suicidaires 195
Chapitre 2 : Etude observationnelle transversale sur l'association de l'épilepsie et la psychopathologie chez les adultes hospitalisés pour conduites suicidaires 198
1. Contexte et objectifs 198
2. Méthodologie 199

2.1. Cadre de l'étude et population 199
2.2. Instruments et variables 201
2.2.1. Psychopathologie catégorielle 201
2.2.2. Psychopathologie dimensionnelle 203
2.2.3. Informations relatives à la suicidalité 205
2.2.4. Informations somatiques 205
2.2.5. Informations sur le traitement médicamenteux 206
2.2.6. Informations sociodémographiques 206
2.3. Statistiques 206
3. Résultats 207
3.1. Caractéristiques de l'échantillon 207
3.2. Comparaison entre le groupe avec épilepsie et le groupe sans épilepsie 208
3.2.1. Caractéristiques sociodémographiques 208
3.2.2. Caractéristiques de suicidalité 210
3.2.3. Caractéristiques somatiques 211
3.2.4. Traitement à l'inclusion 211
3.2.5. Troubles psychiatriques 212
3.2.6. Psychopathologie dimensionnelle 214
3.2.7. Déterminants sociodémographiques et cliniques de l'appartenance au groupe avec épilepsie 216
3.3. Comparaison de l'échantillon avec épilepsie en fonction du sexe 217
3.3.1. Caractéristiques sociodémographiques 217
3.3.2. Caractéristiques spécifiques de l'épilepsie 218
3.3.3. Caractéristiques de suicidalité 219
3.3.4. Caractéristiques somatiques 220
3.3.5. Traitement médicamenteux 220
3.3.6. Troubles psychiatriques 221
3.3.7. Psychopathologie dimensionnelle 223
3.3.8. Déterminants sociodémographiques et cliniques du sexe dans l'échantillon épileptique 225
Chapitre 4 : Discussion 227
1. Prévalence de l'épilepsie 227
2. Caractéristiques des conduites suicidaires 228

3. Caractéristiques cliniques 229
4. Comparaison en fonction du sexe 233
5. Implications cliniques 235
6. Forces et limites 236
Partie 4 - Discussion générale 238
1. Limites 241
2. Perspectives de recherche 242
3. Implications cliniques 244
Conclusion 246
Références 249
Annexes 322
Portfolio de la doctorante 332
Articles publiés 341

Table des figures

Figure 1. Différents graphoéléments spécifiques à l'épilepsie visibles à l'EEG (Source : CEN, 2016) 34

Figure 2**.** Illustration de la propagation des décharges épileptiques lors d'une crise a) focale et b) généralisée. 35

Figure 3**.** Exemple d'enregistrement EEG d'une crise focale : ici le foyer épileptique se situe dans l'aire occipitale (Source : Semah et al., 1999) 36

Figure 4. Synthèse graphique des différents niveaux de classification des crises focales selon la classification de l'ILAE 2017 (Fisher et al., 2017). 36

Figure 5. Synthèse graphique des différents niveaux de classification des crises généralisées selon la classification de l'ILAE 2017 (Fisher et al., 2017). 38

Figure 6. Enregistrement EEG d'une crise tonico-clonique (Source : Semah et al., 1999). A : La phase pré-tonique avec une modification du contact ; B : La phase tonique ; C : La phase clonique ; D : La fin de la crise. 39

Figure 7. Enregistrement EEG d'une crise d'absence (Source : Semah et al., 1999). 40

Figure 8. Formulaire de critères d'éligibilité utilisé dans l'évaluation des résumés et des textes complets des études (version en anglais utilisée lors de la revue systématique)..... 115

Figure 9. Diagramme de Flux PRISMA..... 118

Figure 10. Graphique en forêt des données de huit études sur les troubles psychiatriques avant l'analyse de sensibilité..... 156

Figure 11. Graphique en forêt des données de sept études sur les troubles psychiatriques en général après l'analyse de sensibilité..... 157

Figure 12. Graphique en forêt sur les données de quatre études sur les troubles dépressifs.. 158

Figure 13. Graphique en forêt des données de cinq études sur les troubles anxieux. 159

Figure 14. Graphique en forêt sur les données de cinq études sur les troubles psychotiques.159

Figure 15. Graphique en forêt des données de trois études relatives aux troubles de la personnalité..... 160

Figure 16. Graphique en forêt des données de quatre études sur la démence. 161

Figure 17. Figure présentant le risque de biais des 25 études avec un groupe contrôle selon l'outil de risque de biais de Cochrane (Cochrane Risk of Bias)..... 162

Figure 18. Graphique résumant le risque de biais de 25 études selon l'outil de risque de biais de Cochrane (Cochrane Risk of Bias). 163

Liste des tableaux

Tableau 1. Présentation des phases et de leur relation temporelle avec la crise d'épilepsie. ... 59

Tableau 2. Taux de troubles psychiatriques globaux au sein des adultes souffrant de DI avec et sans épilepsie. ... 125

Tableau 3. Taux de troubles psychiatriques spécifiques dans la DI et épilepsie ... 132

Tableau 4. Troubles psychiatriques en fonction des variables liées à l'épilepsie. ... 143

Tableau 5. Taux de troubles psychiatriques globaux et spécifiques chez les adultes souffrant de DI avec et sans épilepsie dans les études publiées à partir de 2010. ... 150

Tableau 6. Eléments de vulnérabilité suicidaire (Courtet, 2010b) ... 186

Tableau 7. Caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon avec comparaison des groupes avec et sans épilepsie. ... 209

Tableau 8. Données en lien avec la tentative de suicide de l'échantillon avec comparaison des groupes avec et sans épilepsie. ... 210

Tableau 9. Variables somatiques de l'échantillon avec comparaison entre les groupes avec et sans épilepsie. ... 211

Tableau 10. Traitement médicamenteux à l'inclusion de l'échantillon avec comparaison entre les groupes avec et sans épilepsie. ... 212

Tableau 11. Caractéristiques psychopathologiques de l'échantillon et comparaison des deux groupes avec et sans épilepsie. ... 213

Tableau 12. Comparaison des scores de l'inventaire anxiété état-trait entre les groupes avec et sans épilepsie. ... 215

Tableau 13. Comparaison des scores du CTQ entre les deux groupes avec et sans épilepsie. 215

Tableau 14. Régression logistique binaire avec l'épilepsie comme variable dépendante..... 217

Tableau 15. Comparaison des caractéristiques sociodémographiques du groupe avec épilepsie en fonction du sexe. 218

Tableau 16. Comparaison des caractéristiques des TS entre les hommes et les femmes. 219

Tableau 17. Données somatiques de l'échantillon épileptique avec comparaison en fonction du sexe. 220

Tableau 18. Traitement médicamenteux à l'inclusion de l'échantillon épileptique avec comparaison en fonction du sexe..... 221

Tableau 19. Comparaison des troubles psychiatriques chez les hommes et les femmes souffrant d'épilepsie..... 222

Tableau 20. Comparaison des scores à la STAI en fonction du sexe..... 224

Tableau 21. Comparaison des scores de maltraitance (CTQ) en fonction du sexe. 224

Tableau 22. Régression logistique binaire avec le sexe comme variable dépendante. 226

Liste des abréviations

ANESM : Agence Nationale de l'Evaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux

CS : Conduite suicidaire

DI : Déficience intellectuelle

EEG : Electro-encéphalogramme

ESAT : Etablissement et Service d'Aide par le Travail

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

ILAE : International League Against Epilepsy (Ligue Internationale de lutte contre l'Epilepsie)

IME : Institut Médico Educatif

IMPro : Institut Médico Professionnel

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TCC : Thérapie cognitive et comportementale

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité

TS : Tentative de suicide

TSA : Troubles du spectre autistique

Avant-propos

L'épilepsie, une des maladies neurologiques les plus fréquentes, se caractérise par une prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie, mais aussi par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales du trouble d'après la définition de la Ligue Internationale de Lutte contre l'épilepsie (International League Against Epilepsy ILAE, Fisher et al., 2005). La définition renvoie ainsi à l'association fréquente de l'épilepsie avec a) des troubles somatiques tels que le trauma crânien, les accidents vasculaires cérébraux ou encore la migraine ; b) des déficits cognitifs en fonction de la nature des crises mais aussi de l'étiologie de l'épilepsie ; c) des troubles psychopathologiques, notamment les troubles dépressifs et anxieux ; d) la stigmatisation sociale souvent associée, à son tour, à un risque d'abandon scolaire ou encore de chômage.

Dès le début de notre parcours professionnel, nous avons été au contact d'une population souffrant d'épilepsie. Au cours de la deuxième année de Master en Psychologie Clinique de l'Enfant et de l'Adolescent, obtenu à l'Université de Tunis-El Manar, nous avons effectué notre stage de fin d'étude au sein d'un Centre psychoéducatif pour enfants et adolescents souffrant d'épilepsie. Dès lors, nous avons été confrontés aux comorbidités neuropsychiatriques de l'épilepsie. En effet, les usagers du Centre présentaient différents déficits cognitifs, troubles psychiatriques mais aussi des troubles du comportement avec automutilation et des conduites suicidaires. La population épileptique vit au quotidien avec le poids de la pathologie et ses conséquences sur la santé physique et mentale. La particularité des comorbidités neuropsychiatriques de l'épilepsie entraine indirectement un risque d'erreurs de diagnostic pouvant amener à des prises en charge inadaptées ainsi qu'à la stigmatisation de cette population. Depuis ce stage, notre intérêt pour l'étude et la prise en charge des comorbidités psychopathologiques de l'épilepsie s'est ancré dans tous nos projets professionnels.

Après un second master axé sur la méthodologie de la recherche scientifique à l'Université Paris Descartes, nous avons obtenu le poste de psychologue au sein de l'Association l'Aide à l'Épileptique en région parisienne. Cette association accueille, dans deux établissements (Hôpital de Jour et Établissement et Service d'Aide par le Travail ESAT), des adultes souffrant d'épilepsie âgés de 16 à 65 ans. Les adultes accueillis présentent différents types d'épilepsie, qui peuvent être associés aux différentes comorbidités citées précédemment. Forts de notre proximité et de notre expertise clinique auprès de cette population, il nous a paru important de contribuer au développement des connaissances dans ce domaine. D'autant plus qu'après des recherches dans la littérature existante, il nous est clairement apparu que les études cliniques en lien avec la psychopathologie comorbide à l'épilepsie n'étaient pas abondantes. Ce manque de travaux est notamment prépondérant en ce qui concerne les sous-populations vulnérables dans lesquelles une forte prévalence de l'épilepsie est retrouvée (ex., personnes avec des troubles neurodéveloppementaux, personnes présentant des conduites suicidaires, etc.).

Notre expérience clinique nous confirme le fait que les comorbidités neuropsychiatriques restent méconnues par les acteurs de la prise en charge des adultes épileptiques. De même, des intervenants du domaine médico-psycho-social nous expriment souvent leur méconnaissance de l'épilepsie et de ses conséquences sur la santé mentale de leurs patients. Ces constats dans la littérature et dans le terrain nous ont donc motivés à poursuivre en thèse afin de contribuer à élargir les connaissances existantes et à leur diffusion.

Il nous semble important de préciser que le travail de thèse que nous présentons est le fruit de la restructuration d'un projet initial. Le projet original de thèse portait sur l'impact de l'épilepsie sur la santé des adultes avec DI. Il ambitionnait de comparer la qualité de vie, la psychopathologie et les plaintes somatiques entre un groupe souffrant de DI avec épilepsie et un groupe souffrant de DI sans épilepsie. Un volet qualitatif était également prévu dans le but

d'explorer l'expérience vécue de l'épilepsie auprès de la population souffrant de DI. Néanmoins, ce projet a dû être interrompu compte tenu des difficultés de recrutement accentuées par la crise sanitaire de la COVID-19 débutant en mars 2020 (deuxième année de thèse).

Ainsi, nous avons modifié notre projet en fonction des ressources disponibles. Cela a permis d'inclure une seconde population vulnérable : les adultes présentant des conduites suicidaires (CS).

Notre projet final s'est donc intéressé à l'exploration de l'association entre épilepsie et psychopathologie dans deux populations vulnérables auxquelles nous sommes régulièrement confrontés dans la pratique clinique dans le domaine de l'épilepsie : les adultes avec DI et les adultes avec CS.

Introduction

Il est bien admis que l'épilepsie représente un facteur de risque de développement de troubles psychiatriques en population générale (Devinsky, 1991).

En ce qui concerne les personnes avec DI, la vulnérabilité peut se trouver accentuée par la présence d'une pathologie épileptique. Toutefois, contrairement à l'accord existant dans la littérature relative à la population générale, aucun consensus sur l'association de l'épilepsie aux troubles psychopathologiques ne se dégage de la littérature relative à la population avec DI (Arshad et al., 2011). Ainsi, la question sur le rôle de l'épilepsie dans le développement des troubles psychiatriques chez les adultes avec DI reste ouverte.

Dans la population présentant des CS, l'épilepsie semble plus fréquente que dans la population générale. Les CS, reconnues comme un problème de santé publique par l'Organisation Mondiale de la Santé (Saxena et al., 2014), sont fréquemment associées à des troubles psychopathologiques, notamment aux troubles dépressifs Elles impliquent donc une vulnérabilité psychique et sociale importante. En France, aucune donnée n'est disponible sur la fréquence de l'épilepsie dans la population présentant des CS ou sur les caractéristiques psychopathologiques de cette population.

Ainsi notre projet de thèse s'est basé sur deux études distinctes :

- Une première étude qui s'intitule *Epilepsie et psychopathologie associée chez les adultes souffrant de DI*. Celle-ci analyse et synthétise les données de la littérature à travers une revue systématique incluant une méta-analyse. Ce travail a fait l'objet de la publication suivante :

> Akrout Brizard, B., Limbu, B., Baeza-Velasco, C., & Deb, S. (2021). Association between epilepsy and psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities:

Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry Open, 7*(3). https://doi.org/10.1192/bjo.2021.55. [IF =2,286; Q1]

- Une deuxième étude qui s'intitule *Epilepsie et psychopathologie associée chez les adultes hospitalisés pour CS* et qui consiste en une étude observationnelle transversale sur un large échantillon d'adultes ayant effectué au moins une tentative de suicide. Une partie de ce travail a fait l'objet de la publication suivante :

  Akrout Brizard, B., Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., Leboyer, M., Kahn, J.P., & Baeza-Velasco, C. (2022) Epilepsy and associated factors among adults hospitalized for attempted suicide. *Journal of Clinical Psychiatry, 83*(3):21m14207. https://doi.org/10.4088/JCP.21m14207. [IF=4,204 ; Q1]

Ainsi, dans ce manuscrit nous présenterons chacune des études suite à une définition approfondie de l'épilepsie. Une discussion générale viendra clore notre manuscrit.

Partie 1 - Epilepsie : Revue de la littérature

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes dans le monde et l'une des plus anciennement décrites dans l'histoire. Les premières descriptions de l'épilepsie et de ses crises datent d'environ 4500 ans avant J-C (Panteliadis et al., 2017). Les termes *épilepsie* et *crises d'épilepsie* ont longtemps été utilisés de manière interchangeable. Les définitions ont évolué dans le temps. Elles sont passées des explications magico-religieuses à des explications scientifiques (Patel & Moshé, 2020). En effet, le caractère surprenant et impressionnant des manifestations épileptiques lui a longtemps valut un caractère sacré. L'épilepsie a été associée à différents phénomènes mystiques et à différentes croyances magico-religieuses dont certaines persistent encore aujourd'hui attribuant à l'épilepsie une causalité spirituelle (Ali et al., 2016). Par exemple, dans la culture d'Afrique sub-saharienne et la culture arabo-musulmane les crises d'épilepsie sont assimilées à une attaque par un djinn (Adotevi & Stephany, 1981). Il est important de noter que les représentations de la maladie sont déterminantes dans les choix thérapeutiques de la prise en charge de l'épilepsie.

A partir du 19ème siècle, le champ de la neurologie et de l'épileptologie s'établissent progressivement et reconnaissent l'épilepsie comme une maladie neurologique (Patel & Moshé, 2020). Avec l'évolution de la médecine et des outils d'exploration et d'imagerie cérébrale, les connaissances sur l'épilepsie et ses crises se sont approfondies. La nécessité d'une définition et d'un système de classification standardisés s'est ainsi faite ressentir. Le premier système de classification des crises épileptiques a été développé en 1964 par la Ligue Internationale de Lutte contre l'Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE ; Patel & Moshé, 2020). Depuis, l'évolution des connaissances sur l'épilepsie a permis de réviser le système de classification ainsi que la définition de la pathologie en fonction des avancées scientifiques.

Dans ce qui suit, nous nous référerons aux définitions les plus récentes de l'épilepsie et de ses crises. Nous présenterons également les données épidémiologiques, les facteurs étiologiques ainsi que les comorbidités cliniques, notamment neuropsychiatriques, liées à l'épilepsie.

Chapitre 1 : Définitions de l'épilepsie, crises et syndromes

D'après les recommandations de la ILAE (2017), la définition de l'épilepsie doit s'effectuer selon trois niveaux : le type de crise d'épilepsie, le type d'épilepsie et enfin le syndrome épileptique.

Outil clé dans l'évaluation clinique, la classification ILAE fournit un cadre permettant de comprendre a) le type de crises présentées par le patient, b) les types de crises auxquelles il pourrait être susceptible, c) les déclencheurs potentiels et d) le pronostic. Elle informe aussi sur les potentielles comorbidités telles que les troubles de l'apprentissage, la DI, les troubles du spectre autistique (TSA) ou encore le risque de mort soudaine inattendue liée à l'épilepsie (Sudden Unexpected Death in Epilepsy SUDEP). Toutes ces informations guident le choix des thérapies médicamenteuses par antiépileptiques et de la prise en charge médico-psycho-sociale du patient (Scheffer et al., 2017).

1. Crises d'épilepsie

1.1. Définition

Le terme *crise d'épilepsie* dérive de la langue grecque et contient le sens de *s'implanter* ou *prendre possession*. Le terme anglais *seizure* ainsi que le terme français *crise* qualifient tout évènement soudain et brutal. Il peut donc être utilisé dans différents contextes. Ainsi, il importe de le coupler au terme *épilepsie* afin de référer à la crise épileptique, liant étymologiquement l'épilepsie à la surprise des crises saisissant l'individu (Blair, 2012).

La crise d'épilepsie est définie grâce à différentes caractéristiques (Fisher et al., 2005) parmi lesquelles nous retrouvons :

- La nature du début et de la fin de la crise ;
- Les manifestations cliniques de cette dernière ;
- La synchronisation neuronale accrue.

La nature du début et de la fin de la crise : De caractère transitoire, la crise d'épilepsie est marquée par un début évident, clair et manifeste. Les manifestations peuvent inclure par exemple un regard fixe, une perte de connaissance ou des mouvements incontrôlés. En revanche, la fin de la crise est plus difficile à percevoir du fait des symptômes suivant celle-ci. Ces derniers peuvent inclure certains mouvements incontrôlés, une rigidité et une difficulté de se mouvoir, une difficulté de parler, etc. Le début et la fin d'une crise d'épilepsie peuvent être identifiés en se basant sur les indices comportementaux ou encore sur les indices électroencéphalographiques. Une circonstance particulière au mode de fin de crise est représentée par *l'état de mal épileptique*. Ce dernier se caractérise par des crises récurrentes ou prolongées (Fisher et al., 2005).

Les manifestations cliniques de la crise épileptique : Elles font partie intégrante de la définition de la crise épileptique. L'expression de la crise dépend de plusieurs facteurs tels que la localisation dans le cortex cérébral, les patterns de propagation, le niveau de maturité du cortex cérébral, la présence d'autres pathologies, le cycle veille-sommeil, le traitement médicamenteux ou autres. En fonction de la localisation dans les différentes aires du cortex cérébral, les crises d'épilepsie peuvent affecter plusieurs sphères telles que les fonctions sensorielles, motrices et autonomes. Les manifestations sensorielles intègrent ainsi les manifestations somatosensorielles, auditives, visuelles, olfactives, gustatives et vestibulaires. Les crises d'épilepsie peuvent aussi affecter l'état de conscience notamment en provoquant une perte de la conscience. Elles peuvent également affecter les fonctions cognitives, l'état

émotionnel et le comportement. Les troubles cognitifs liés à la crise épileptique peuvent se traduire par des troubles de la perception, de l'attention, de l'émotion, de la mémoire, des fonctions exécutives, des troubles praxiques ou encore des troubles du langage (Blume et al., 2001). Bien que l'état émotionnel soit difficile à spécifier, il est inclus dans la définition en raison de l'existence, chez certaines personnes, de crises qui se manifestent par de la peur, de l'anxiété, de la satisfaction, de l'euphorie ou autres manifestations subjectives. Au cours de la crise d'épilepsie, au moins une des sphères mentionnées est affectée.

La synchronisation neuronale accrue : La crise épileptique survient lorsque le processus de contrôle excitateur et inhibiteur des neurones cérébraux est affecté. Elle est « provoquée par une décharge anormale, soudaine, hypersynchrone et transitoire de groupes de neurones cérébraux » (De Saint-Martin et al., 1996). Toutefois, il peut être difficile de déterminer si une décharge électrique non contrôlée est présente ou non au cours de la crise (Fisher et al., 2005). Néanmoins, l'hypersynchronisation neuronale est un critère indispensable dans la distinction des manifestations épileptiques d'autres évènements cliniques.

La traduction électroencéphalographique est l'outil d'observation et de diagnostic de la crise d'épilepsie le plus fiable. L'électroencéphalographie (EEG) est un examen médical permettant, à l'aide d'électrodes placées sur le scalp (ou le cuir chevelu), l'enregistrement de l'activité électrique spontanée du cerveau (Guerit & Debatisse, 2007). Deux types de paramètres sont ainsi analysés : a) la fréquence et l'amplitude du ou des rythmes dominants ; et b) la superposition à ceux-ci de graphoéléments non rythmiques, isolés ou répétitifs (Guerit & Debatisse, 2007). La traduction EEG de la crise d'épilepsie s'exprime par la décharge neuronale d'une pointe courte et d'amplitude importante souvent suivie d'une onde lente.

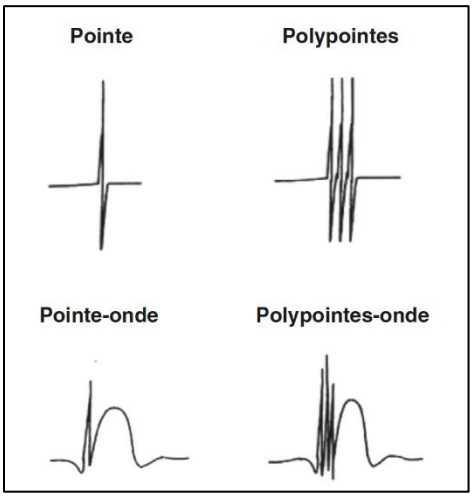


Figure 1. Différents graphoéléments spécifiques à l'épilepsie visibles à l'EEG (Source : CEN, 2016)

Ainsi, la crise d'épilepsie est définie par des manifestations cliniques transitoires dues à une synchronisation anormalement élevée au sein du cortex cérébral.

1.2. Types de crise

La classification du type de crise commence par la détermination du caractère focal ou généralisé des manifestations initiales de la crise (figure 2).

Le foyer initial de la crise peut donc être local (figure 2, a), affectant une partie du cerveau, ou généralisé (figure 2, b), affectant l'intégralité du cerveau. Dans certains cas, le foyer initial de la crise peut être manqué ou masqué. Les crises ne peuvent donc pas être classées en crises focales ou généralisées. Elles sont caractérisées de crises à début inconnu (Fisher et al., 2017). La classification se poursuit en fonction de ce premier critère. Nous présentons ainsi les classifications au sein des crises focales puis celles des crises généralisées.

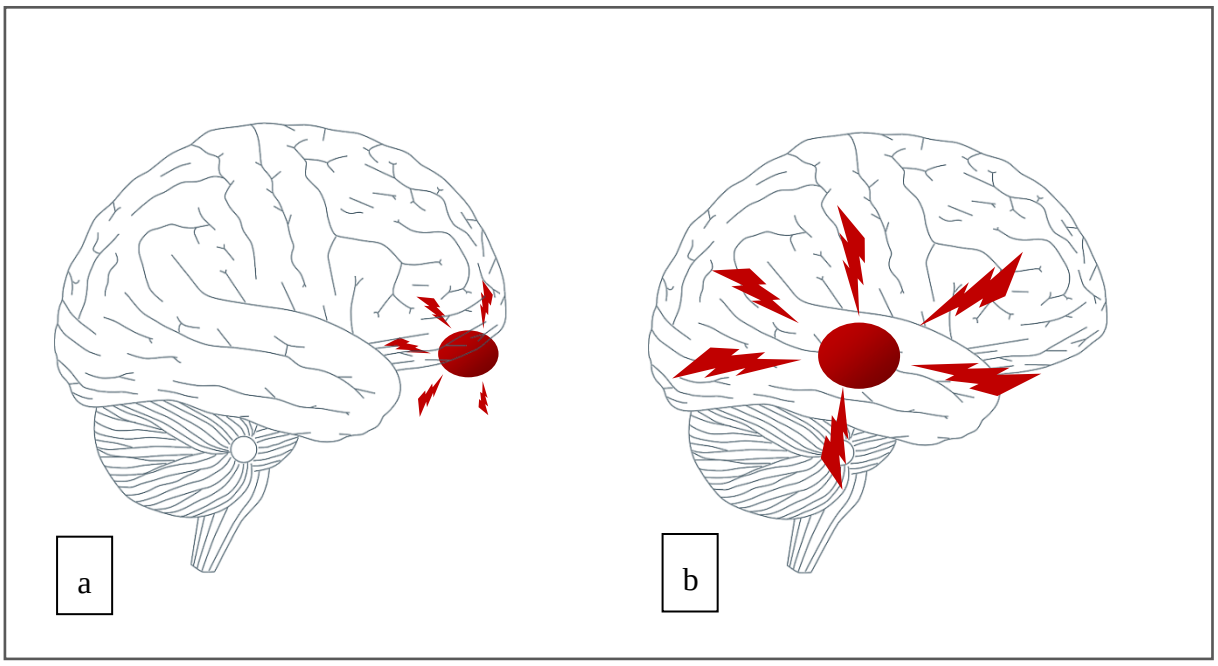


Figure 2**.** Illustration de la propagation des décharges épileptiques lors d'une crise a) focale et b) généralisée.

1.2.1. Les crises focales

Les crises focales sont décrites dans la littérature comme les plus fréquentes (D'Ambrosio & Miller, 2010) et représentent environ 60% des épilepsies (Téllez-Zenteno & Hernández-Ronquillo, 2011). Elles prennent origine dans un réseau neuronal limité à une partie de l'hémisphère cérébral.

Les manifestations cliniques sont variées et dépendent de la région cérébrale impliquée, de la région de propagation, et de l'occurrence d'une généralisation secondaire (Penfield & Jasper, 1954). Par exemple, une crise focale prenant origine dans le cortex occipital (figure 3) se manifestera par des phénomènes visuels ou encore des symptômes moteurs lorsque la crise est localisée au niveau du gyrus précentral (Stafstrom & Carmant, 2015). Elle peut, dans un second temps, se transformer en une crise généralisée et affecter l'ensemble des régions cérébrales.

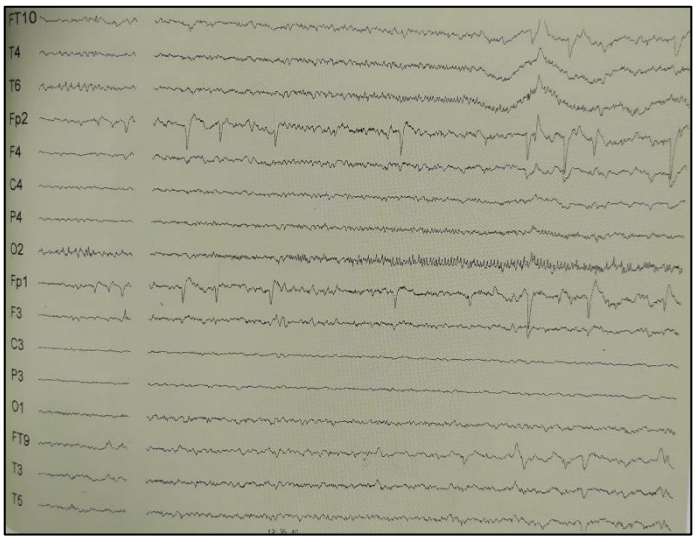


Figure 3. Exemple d'enregistrement EEG d'une crise focale : ici le foyer épileptique se situe dans l'aire occipitale (Source : Semah et al., 1999)

Les critères de classification sont l'altération de la conscience et le caractère moteur ou non du symptôme le plus important de la crise (figure 4).

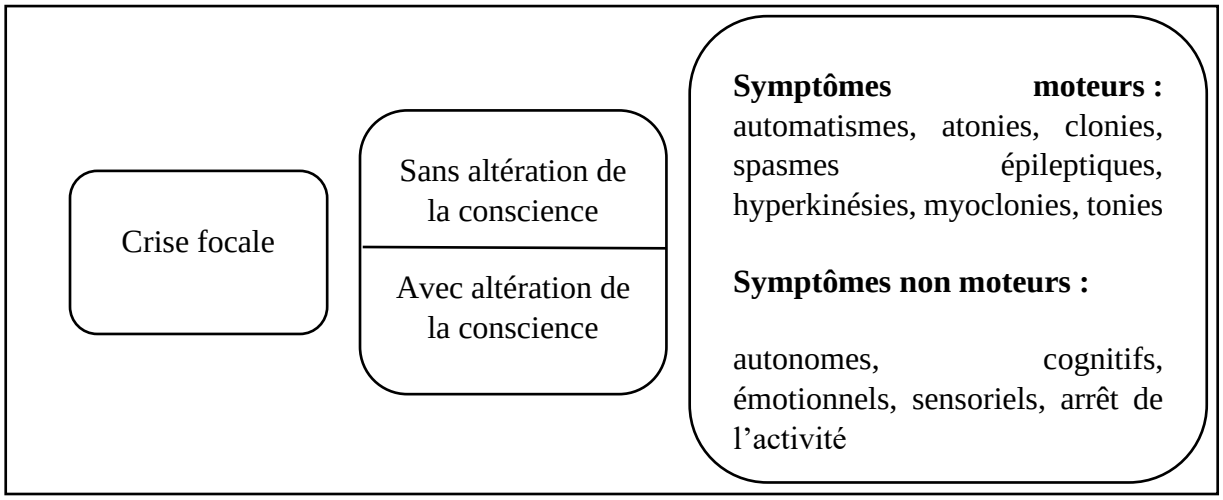


Figure 4. Synthèse graphique des différents niveaux de classification des crises focales selon la classification de l'ILAE 2017 (Fisher et al., 2017).

1.2.1.1. Altération du niveau de conscience

La classification de l'ILAE invite à inclure, de manière optionnelle, l'altération du niveau de conscience dans la spécification du type de crises focales (Fisher et al., 2017). Il est d'une grande importance dans la pratique clinique. En effet, la perte de conscience peut conduire à

des blessures ou encore à des accidents graves et affecter significativement la qualité de vie des patients.

Les crises focales sans perte de conscience sont généralement connues comme *des crises partielles simples* (ILAE, 1981). Elles peuvent affecter des aspects isolés de la conscience. Elles peuvent, par exemple, causer des réactions motrices telles que des picotements, des secousses motrices, des changements langagiers ou visuels alors que la conscience reste relativement préservée (Blumenfeld, 2012).

Les crises focales impliquant une altération de la conscience, anciennement connues sous le nom de *crises partielles complexes* (ILAE, 1981), affectent l'état de conscience général. Elles se manifestent par un arrêt de l'activité en cours, le regard fixe et l'absence de réponse aux stimuli verbaux. Elles sont souvent accompagnées d'automatismes tels que le claquement de lèvres, la mastication ou les mouvements répétitifs (Blumenfeld, 2012). La réalisation de tâches impliquant un traitement cognitif de niveau supérieur telles que les réponses verbales ou la prise de décision est grandement altérée (Blumenfeld, 2012).

1.2.1.2. Symptomatologie motrice

Les crises focales avec ou sans altération de la conscience peuvent, à un autre niveau, être caractérisées par les symptômes d'apparition avec des manifestations motrices ou non motrices. Le symptôme caractéristique de la crise peut être le premier symptôme ou bien le symptôme le plus important de la crise (Fisher et al., 2017). Parmi les manifestations motrices, nous retrouvons par exemple les automatismes (mouvements involontaires), les spasmes épileptiques (flexion soudaine ou mélange de flexion et d'extension prédominant les muscles des membres et du tronc), etc. A leur tour, les symptômes touchant le fonctionnement autonome, cognitif ou sensoriel représentent des manifestations non motrices de la crise focale.

1.2.2. Les crises généralisées

Les crises généralisées sont la manifestation de décharges paroxystiques (sur l'ensemble du cortex cérébral) simultanées issues de plusieurs zones réparties dans les deux hémisphères cérébraux simultanément (Rudzinski & Shih, 2010). L'altération de la conscience est généralement caractéristique de la crise généralisée. Les sous types de crises généralisées sont définies par le caractère moteur ou non moteur de ces dernières (figure 5 ; Fisher et al., 2017).

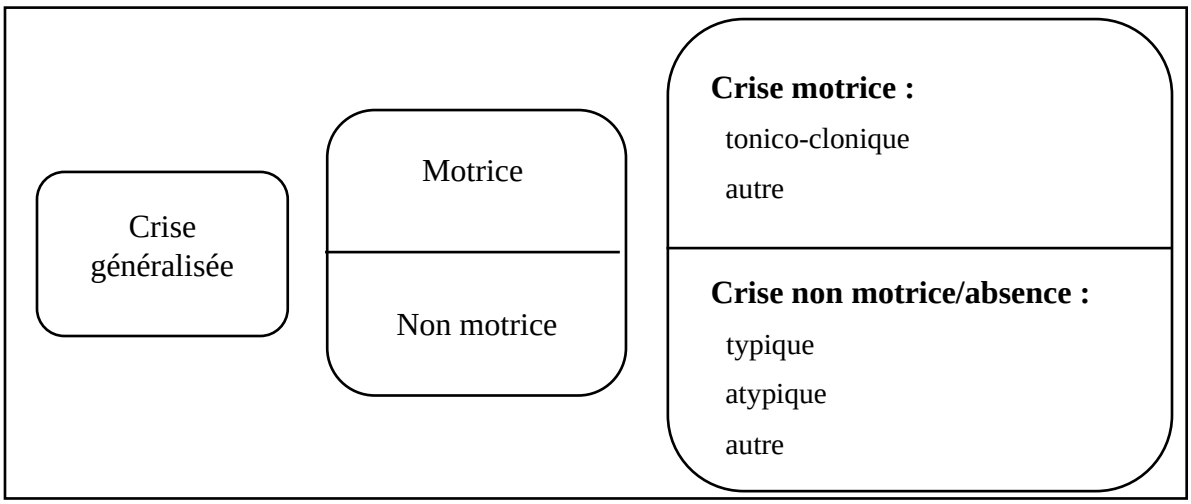


Figure 5. Synthèse graphique des différents niveaux de classification des crises généralisées selon la classification de l'ILAE 2017 (Fisher et al., 2017).

Les crises motrices peuvent être réparties en plusieurs types en fonction des différentes associations de manifestations toniques ou cloniques. Les tonies correspondent à un changement soudain du tonus musculaire souvent associé à une chute brutale de la personne.

Les clonies sont des secousses musculaires synchrones, intenses et répétées qui peuvent être unilatérales ou bilatérales (Stafstrom & Carmant, 2015). Les crises motrices généralisées les plus connues et les plus spectaculaires sont les crises tonico-cloniques appelées *grand mal épileptique* dans le passé et dans la vulgarisation scientifique. Les manifestations des crises

généralisées motrices tonico-cloniques se présentent sous trois phases caractéristiques : la phase tonique avec altération du tonus musculaire, la phase clonique représentée par les secousses musculaires et enfin une phase post-ictale (après crise) de léthargie. Les patients sont insensibles aux stimuli externes pendant et après la crise (Blumenfeld, 2012).

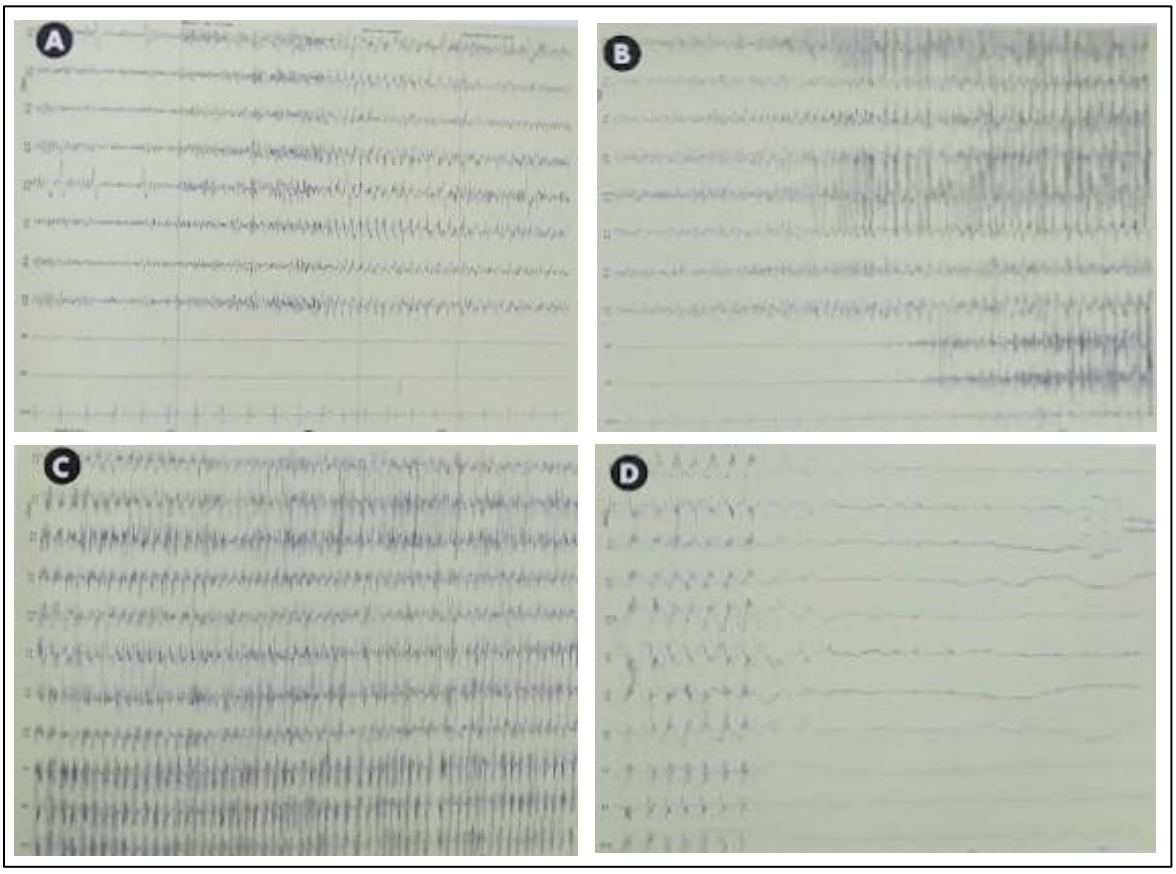


Figure 6. Enregistrement EEG d'une crise tonico-clonique (Source : Semah et al., 1999). A : La phase pré-tonique avec une modification du contact ; B : La phase tonique ; C : La phase clonique ; D : La fin de la crise.

Les crises généralisées non-motrices sont les crises d'absence. La crise d'absence est caractérisée par une immobilité avec une perte de la réactivité aux stimuli externes (Stafstrom & Carmant, 2015). Des manifestations d'automatismes subtiles avec des composants cloniques peuvent aussi faire partie de la crise d'absence (D'Ambrosio & Miller, 2010). En général, les crises d'absence ne durent pas plus que 10 secondes et sont suivies par une reprise rapide de

l'activité du patient. Des exceptions sont retrouvées avec des crises plus longues et des états de mal épileptique (Lipman et al., 1971).

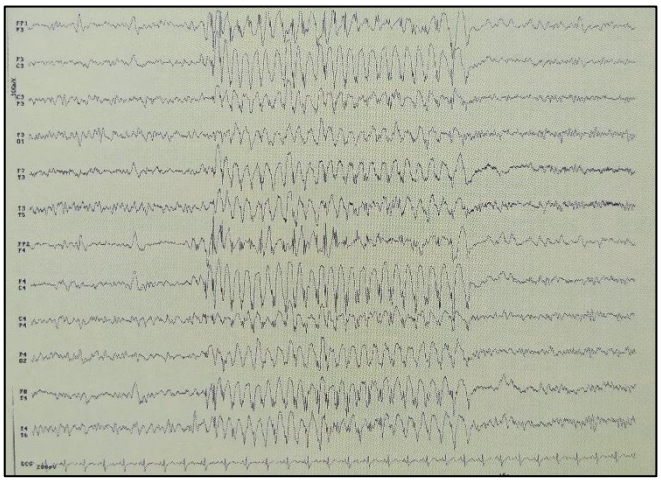


Figure 7. Enregistrement EEG d'une crise d'absence (Source : Semah et al., 1999).

Les crises d'épilepsies n'impliquent pas de façon systématique un diagnostic d'épilepsie. En effet, elles peuvent survenir à la suite d'une agression aigue du système nerveux central. L'atteinte peut être structurelle, systémique, toxique ou métabolique. Les crises ainsi provoquées disparaissent avec la disparition de la cause sous-jacente (Beghi, 2020).

2. Les épilepsies

2.1. Définition

Longtemps considérée comme un trouble ou une famille de troubles (Fisher et al., 2005), l'épilepsie est actuellement définie comme une maladie au vu du caractère durable de la perturbation du fonctionnement normal (Fisher et al., 2014).

La définition de l'épilepsie se réfère au risque de récurrence des crises épileptiques non provoquées. Le caractère non provoqué des crises réfère à l'absence d'un facteur temporaire ou réversible abaissant le seuil épileptique. Le seuil épileptique représente la limite d'intensité de l'activité neuronale au-delà de laquelle se déclenche la crise d'épilepsie.

La définition opérationnelle de l'épilepsie présentée par l'ILAE (Fisher et al., 2014) décrit la présence d'une des trois conditions suivantes pour poser son diagnostic :

1. La présence d'au moins deux crises non provoquées survenant à plus de 24 heures d'intervalle. La prédisposition durable à générer des crises non provoquées, caractérisée par le risque de récurrence des crises, est un critère essentiel dans le diagnostic de l'épilepsie. Le risque de récurrence des crises est estimé à 60%-90% après deux crises survenant à plus de 24 heures d'intervalle (Kim et al., 2006).
2. La présence d'une crise non provoquée et une probabilité de nouvelles crises qui surviendraient au cours des dix années suivantes. Il a été estimé qu'après une seule crise non provoquée, un risque de récurrence supérieur à 60% (et donc au seuil minimum après deux crises) était nécessaire pour le diagnostic d'épilepsie (Fisher et al., 2014). Ce critère est en lien avec la perturbation durable de l'activité cérébrale liée à l'épilepsie (Fisher et al., 2005).
3. La présence de diagnostic d'un syndrome épileptique. En effet, certains syndromes épileptiques présentent un risque de récurrence de crises épileptiques sans pour autant que ces dernières se manifestent sur le plan comportemental. Cela est le cas, par exemple, du syndrome de Landau-Kleffner (Sinclair & Snyder, 2005). Dans ce sens, le diagnostic épileptique repose essentiellement sur la prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie.

Par conséquent, la résolution de l'épilepsie est liée à la diminution du risque de récurrence des crises en dessous du seuil défini. Cela peut se traduire par l'absence de crises pendant dix années avec absence de traitement médicamenteux au cours des cinq dernières années. Dans le cas des syndromes épileptiques dépendant de l'âge, une résolution de l'épilepsie peut être considérée

lorsque le patient a dépassé l'âge en question (Fisher et al., 2014). L'exemple de l'épilepsie d'absence infantile permet d'illustrer cette condition. En effet, le syndrome commence entre 4 et 10 ans et présente un taux de rémission élevé vers 10 et 14 ans (Kessler & McGinnis, 2019).

2.2. Types d'épilepsie

Les types d'épilepsie comprennent les épilepsies focales, généralisées, combinées (généralisée et focale) et les épilepsie de type inconnu.

2.2.1. Les épilepsies focales

Les troubles unifocaux (un seul foyer épileptique) et multifocaux (plusieurs foyers épileptiques) ainsi que ceux affectant un seul hémisphère sont inclus dans cette catégorie. Les épilepsies focales peuvent présenter différents types de crises épileptiques telles que les crises focales avec ou sans altération de l'état de conscience, les crises focales motrices, les crises focales non-motrices mais aussi les crises focales devenant bilatérales tonico-cloniques. L'EEG présente typiquement des décharges épileptiformes focales (Scheffer et al., 2017).

2.2.2. Les épilepsies généralisées

Différents types de crises peuvent être inclus dans les manifestations de l'épilepsie généralisée. Ils incluent les crises d'absences, les crises myocloniques, atoniques, toniques et tonico-cloniques. Les manifestations cliniques sont étayées par la constatation de décharges électroencéphalographiques inter-ictales (entre les crises) typiques avec une activité d'onde de pointe généralisée (Scheffer et al., 2017).

2.2.3. Les épilepsies généralisées et focales combinées

Certains patients présentent des crises généralisées ainsi que des crises focales tel qu'il est le cas dans le syndrome de Dravet ou Lennox-Gastaut. L'EEG peut présenter à la fois une onde de pointe généralisée et des décharges épileptiformes focales (Scheffer et al., 2017).

2.2.4. Les épilepsies inconnues

Dans les épilepsies inconnues, le diagnostic d'épilepsie est posé. Toutefois, le type d'épilepsie focale ou généralisée n'est pas possible. Cela est lié à la difficulté d'obtention d'informations suffisantes à l'identification du type de crise.

3. Les syndromes épileptiques

3.1. Définition

D'après le dictionnaire médical (2017), un syndrome est un ensemble de symptômes associés de manière cohérente et caractéristique et qui oriente vers un diagnostic précis. Un syndrome épileptique est constitué d'une somme de caractéristiques impliquant le type de crises épileptiques, l'activité électroencéphalographique et des données spécifiques de neuroimagerie. Des caractéristiques liées à l'âge, les facteurs déclenchants, les variations diurnes des symptômes ou encore un pronostic spécifique peuvent faire partie du syndrome épileptique (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

Des comorbidités de dysfonctionnement intellectuel ou psychiatrique ainsi que des résultats spécifiques d'analyse d'EEG et d'imagerie peuvent être spécifiques à certains syndromes

épileptiques. Ces derniers peuvent avoir des implications étiologiques, pronostiques et thérapeutiques (Scheffer et al., 2017).

3.2. Types de syndromes épileptiques

De nombreux syndromes sont décrits dans la littérature. Bien qu'aucune classification officielle ne soit donnée, deux grandes catégories de syndromes épileptiques sont présentées par l'ILAE : les épilepsies idiopathiques généralisées et les épilepsies focales autolimitées. Nous présentons ces deux grandes catégories sans entrer dans les détails de chaque syndrome, cela ne faisant pas l'objet de notre travail de recherche.

3.2.1. Les épilepsies idiopathiques généralisées

Appelées aussi épilepsies génétiques généralisées, elles font partie des épilepsies généralisées d'étiologie génétique probable. Elles englobent, mais pas de façon exclusive, quatre syndromes bien définis : l'épilepsie d'absence de l'enfance, l'épilepsie d'absence juvénile, l'épilepsie juvénile myoclonique et l'épilepsie généralisée tonico-clonique (Scheffer et al., 2017).

3.2.2. Les épilepsies focales auto-limitées

Elles constituent un groupe assez vaste de syndromes commençant généralement dans l'enfance. Le syndrome le plus courant est l'épilepsie bénigne avec des pics dans les régions centro-temporales (Scheffer et al., 2017).

Chapitre 2 : Etiologie

1. Evolution de la terminologie

Les causes de l'épilepsie ont pendant longtemps été identifiées sous les termes *idiopathique*, *symptomatique* et *cryptogénique*.

Lorsqu'on évoque une *épilepsie idiopathique* cela implique qu'il n'existe pas de cause sous-jacente autre qu'une potentielle prédisposition génétique. Ces épilepsies sont ainsi définies par a) une cause génétique présumée, b) un âge de début des manifestations épileptiques, et c) des caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989). De nombreuses épilepsies idiopathiques répondent bien au traitement pharmacologique et ne sont associées qu'à de légers troubles cognitifs ou comportementaux. Elles présupposent une potentielle rémission spontanée au cours d'une tranche d'âge donnée (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989). Ainsi, le terme *idiopathique* inclue ici le concept de cause, de gravité et de pronostic.

A son tour, l'*épilepsie symptomatique* est caractérisée par une étiologie non spécifique et à un pronostic grave. Elle représente, dans la majorité des cas, les syndromes dont les manifestations présentent une grande variabilité interindividuelle au niveau du type de crises, des manifestations cliniques et de la localisation du foyer épileptique (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

L'épilepsie cryptogénique fait référence à une épilepsie d'étiologie inconnue (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

Grâce aux recherches cliniques et génétiques, les causes des épilepsies sont étudiées de plus en plus en profondeur. Ceci permet à l'ILAE de réviser régulièrement les classifications étiologiques.

2. Définition étiologique actuelle

Six groupes étiologiques sont actuellement reconnus comme référence dans la prise en charge des patients épileptiques (Scheffer et al., 2017). La cause sous-jacente de l'épilepsie les différencie.

2.1. Etiologie structurelle

L'étiologie structurelle fait référence à toute anomalie structurelle, visible par neuroimagerie, associée à un risque plus élevé de manifestations épileptiques (Scheffer et al., 2017). La lésion structurelle doit être à l'origine des manifestations épileptiques (Scheffer et al., 2017). Elle peut ainsi être génétique, acquise ou les deux. Les lésions structurelles incluent les lésions acquises suite à un accident vasculaire cérébral ou un trauma crânien par exemple (Berg et al., 2010).

2.2. Etiologie génétique

Une étiologie génétique implique que l'épilepsie soit la manifestation principale d'un ou de plusieurs défauts génétiques connus ou présumés (Berg et al., 2010). Cette catégorie inclut des épilepsies très diverses. Dans la plupart des cas, les gènes impliqués sont encore inconnus (Scheffer et al., 2017). Ainsi, l'étiologie génétique peut être inférée des antécédents familiaux d'un trouble autosomal dominant tel qu'il est le cas dans l'épilepsie néonatale familiale bénigne. L'étiologie génétique peut aussi être suggérée par les données de recherche clinique sur le syndrome en question.

La génétique moléculaire permet d'identifier les bases moléculaires de mutations causales impliquant un seul gène ou une variante du nombre de copies d'effet majeur. Les mutations de gènes de l'épilepsie, souvent de novo, ont été identifiées dans 30% à 50% des enfants présentant des encéphalopathies sévères du développement et épileptiques (Scheffer et al., 2017).

Les anomalies génétiques peuvent provoquer des épilepsies bénignes ou sévères. Le syndrome de Dravet en est l'exemple le plus connu avec 80% des patients présentant une variation pathogène du gène *scn1a* (Scheffer et al., 2017).

2.3. Etiologie infectieuse

L'étiologie infectieuse implique que les manifestations épileptiques résultent directement d'une infection connue impliquant des crises d'épilepsie. Dans ce sens, les exemples les plus connus d'épilepsie d'origine infectieuse sont la tuberculose, le HIV ou encore les infections congénitales dans le cas d'une infection par le virus Zika. Le développement post-infectieux de l'épilepsie suite à une encéphalite virale fait aussi partie des étiologies infectieuses (Scheffer et al., 2017).

2.4. Etiologie métabolique

L'étiologie métabolique réfère aux épilepsies résultant directement d'un désordre métabolique dont les crises sont le symptôme central. Les causes métaboliques peuvent faire référence à une défaillance métabolique spécifique ou des changements biochimiques d'origine génotypique ou non. Parmi les anomalies biochimiques génétiquement déterminées, nous pouvons citer l'exemple de l'anomalie du métabolisme biochimique des acides aminés dans les amnio-acidopathies. D'un autre côté, les carences cérébrales en folates sont des anomalies biochimiques acquises, sans bases génétiques. L'identification des causes métaboliques est

nécessaire à la mise en place de thérapies spécifiques mais aussi très importante dans la prévention des déficits intellectuels (Scheffer et al., 2017).

2.5. Etiologie immunologique

L'étiologie immunologique implique que l'épilepsie résulte directement d'un désordre immunologique dans lequel les crises sont un symptôme principal. Une inflammation du système nerveux central à médiation auto-immune est à l'origine de l'épilepsie auto-immune. Les épilepsies d'étiologie immunologique nécessitent une prise en charge particulière avec des immunothérapies ciblées (Scheffer et al., 2017).

2.6. Etiologie inconnue

La dernière catégorie fait référence aux épilepsies de cause inconnue. Il est alors impossible de présenter un diagnostic plus poussé que la classification sémiologique électro-clinique de base. La difficulté de trouver la cause de l'épilepsie peut être, dans certains cas, liée aux difficultés d'évaluation du patient (Scheffer et al., 2017). Un exemple de cette difficulté est retrouvé dans la population souffrant de DI. En effet, il peut être compliqué pour la personne de comprendre et d'accepter l'évaluation par EEG. De même, dans le cas où la personne souffrant de DI est seule à fournir les informations sur les manifestations épileptiques, il peut être difficile pour le professionnel de recueillir un nombre suffisant de symptômes cliniques pour approfondir le diagnostic

Chapitre 3 : Épidémiologie

1. Prévalence

L'épilepsie est l'un des troubles neurologiques les plus fréquents. Elle a une prévalence de 7,6 par 1 000 individus selon une méta-analyse basée sur les données disponibles dans la littérature et incluant des résultats de différents pays (Fiest et al., 2017).

Dans ce sens, un nombre croissant d'études s'intéresse à la prévalence et l'incidence de l'épilepsie (Beghi, 2020). Il apparait que les estimations varient considérablement d'un pays à un autre. Par exemple, la prévalence est de 5,1 par 1 000 dans les pays à revenu élevé comparée à une prévalence de 8,7 par 1 000 dans les pays à faible ou moyen revenu (Fiest et al., 2017).

En Europe, la prévalence de l'épilepsie varie selon les pays mais aussi selon l'âge de la population étudiée. Ainsi, l'épilepsie affecte entre 3,3 et 7,8 individus sur 1 000 dans la population générale et entre 3,4 à 5,8 enfants sur 1 000 dans la population âgée de 0 à 18 ans (Forsgren et al., 2005). Un pic est décrit chez les personnes âgées. Par exemple, au sein d'une même population allemande, la prévalence passe de 6,1 individus par 1 000 au sein des 55-64 ans à 9,7 individus par 1 000 pour les 85-94 ans (de la Court et al., 1996).

En plus de la variation géographique, la prévalence de l'épilepsie peut aussi évoluer dans le temps. En Suède, la prévalence est estimée à 6,2 par 1 000 individus en 2005 puis à 8,8 par 1000 individus en 2011 (Bolin et al., 2015).

En ce qui concerne plus spécifiquement la France, la prévalence de l'épilepsie est estimée en 2014 à 9,7 individus par 1 000 dans la population générale (CNAMTS, 2017). Des données

françaises plus récentes estiment une prévalence de 5,8 par 1 000 individus âgés de moins de 15 ans et 10,6 par 1 000 individus âgés de plus de 15 ans (CNAMTS, 2017). La prévalence observée de l'épilepsie est plus importante chez les hommes comparés aux femmes (7,7 contre 5,2 par 1 000 individus respectivement ; Picot et al., 2008). De même, la différence en fonction du sexe varie entre les différentes tranches d'âge (Forsgren et al., 2005).

L'estimation de la prévalence semble être affectée par l'hétérogénéité des caractéristiques de l'épilepsie ainsi que de ses comorbidités (Behr et al., 2016) mais aussi par l'évolution des définitions de l'épilepsie et des méthodologies employées (Beghi, 2020).

Une prévalence accrue a été rapportée dans certaines populations spécifiques. C'est le cas de personnes avec une DI où la prévalence est de 22% (Robertson et al., 2015) et les personnes présentant des conduites suicidaires chez lesquelles l'épilepsie serait aussi surreprésentée (3,25% ; Hawton et al., 1980 vs moins de 1% dans la population générale ; Fiest et al., 2017) , augmentant ainsi la vulnérabilité de ces populations.

2. Incidence

Le taux d'incidence de l'épilepsie correspond au nombre de nouveau cas diagnostiqués sur une période de temps spécifique (Banerjee et al., 2009).

Selon la méta-analyse de Fiest et al., (2017a), lorsque toutes les définitions de l'épilepsie sont inclues, le taux d'incidence annuel mondial s'élève à 61,4 par 100 000 personnes. Deux pics d'incidence sont rapportés dans la première année de vie et à partir de 60 ans avec une forte augmentation décrite chez les personnes âgées de plus de 70 ans (Forsgren et al., 2005). En ce

qui concerne les différences homme/femme, aucune différence significative n'est rapportée dans le taux d'incidence de l'épilepsie en Europe (Forsgren et al., 2005).

Lorsque l'épilepsie est définie comme un trouble caractérisé par la récurrence de crises d'épilepsies non provoquées par une cause immédiate identifiée (ILAE, 1993), les taux d'incidence sont estimés entre 16 par 100 000 personnes par an en Amérique du Nord (New York ; Benn et al., 2008) et 111 par 100 000 personnes par an en Amérique du Sud (Chili ; Lavados et al., 1992). En Europe, le taux d'incidence, selon la même définition de l'épilepsie, est estimé entre 26 pour 100 000 personnes par an en Norvège (de Graaf, 1974) et 47 par 100 000 personnes par an en Angleterre (MacDonald et al., 2000).

En France, l'une des rares études épidémiologiques sur l'épilepsie rapporte un taux d'incidence annuel des crises d'épilepsie de 71,3 par 100 000 personnes (Loiseau, Loiseau, Guyot, et al., 1990) et de 127,2 par 100 000 chez les personnes âgés de plus de 60 ans (Loiseau, Loiseau, Duché, et al., 1990).

3. Pronostic

3.1. Rémission

Lorsque l'on parle de pronostic d'épilepsie, on se réfère généralement à l'évolution de la survenue et de la fréquence des crises épileptiques (Beghi et al., 2015). Dans ce sens, lorsqu'un patient épileptique ne fait plus de crises sur une période de temps définie, il est possible de parler de rémission.

Une rémission des crises d'épilepsie est décrite dans 50% des patients après l'arrêt du traitement antiépileptique sur une période de cinq ans. Sur une période de 20 ans, ce nombre atteint les

80% (Annegers et al., 1979). De même, une rémission est décrite dans 55-60% des personnes nouvellement diagnostiquées (Beghi et al., 2015). Une étude longitudinale de patients souffrant d'épilepsies ayant débutées avant l'âge de 16 ans montre un taux de rémission anticipée de 31%, un taux de rémission tardive de 50% et un taux d'épilepsies résistantes au traitement de 19% (Sillanpää & Schmidt, 2006).

Selon Sander (1993), il est possible de classer les patients épileptiques en quatre groupes en fonction du pronostic possible :

- *Pronostic excellent* : Ce groupe représente 20-30% des patients. Il inclut les épilepsies avec une probabilité élevée de rémission spontanée. Le patient présente généralement peu de crises. Ces dernières ne nécessitent pas un traitement antiépileptique. L'épilepsie occipitale bénigne en est un exemple.
- *Bon pronostic :* Ce groupe représente 30-40% des patients. Il inclut les épilepsies bénignes facilement contrôlée grâce aux antiépileptiques. Une rémission spontanée et définitive est possible dans certains cas. L'épilepsie d'absence de l'enfance en est un exemple.
- *Pronostic incertain* : Ce groupe représente 10-20% des patients. Il inclut les épilepsies sensibles au traitement antiépileptique avec une rémission possible mais dépendante du traitement. L'épilepsie juvénile myoclonique en est un exemple.
- *Pronostic pauvre :* Ce groupe représente environ 19-20% des patients. Il inclut les épilepsies pharmaco-résistantes. Les crises d'épilepsie associées à un déficit neurologique depuis la naissance ou encore le syndrome de Lennox-Gastaut en sont des exemples.

Bien que les outils diagnostiques ainsi que les définitions et les traitements antiépileptiques aient évolués, cette classification pronostique semble garder sa validité (Beghi, 2020).

Le pronostic de l'épilepsie dépend ainsi de plusieurs facteurs (Cockerell et al., 1997). L'étiologie des crises d'épilepsie est présentée comme l'un des meilleurs facteurs prédicteurs de la recrudescence des crises (Beghi, 2020). En effet, les épilepsies d'étiologie génétique montrent de plus grandes probabilités de rémission en comparaison aux épilepsies d'origine structurale ou métabolique (Beghi et al., 2015). D'autres facteurs prédicteurs ont été décrits. Une activité EEG anormale (Berg et al., 2001; Shafer et al., 1988), la fréquence des crises dans les six mois suivant la première crise (Cockerell et al., 1997; MacDonald et al., 2000) ainsi que la présence de troubles neurologiques associés (Annegers et al., 1979) font par exemple partie des facteurs prédicteurs du pronostic.

3.2. Mortalité

Dans le monde, l'épilepsie est associée à une mortalité trois fois plus élevée que dans la population générale d'âge similaire (Lhatoo & Sander, 2005).

En France, le taux de mortalité dans les épilepsies pharmaco-résistantes est deux à dix fois supérieur à celui de la population générale (Haute Autorité de Santé, 2004).

Trois grandes catégories de causes de décès sont rapportées : les décès non liés à l'épilepsie, les décès résultant de la cause de l'épilepsie, et enfin les décès causés par l'épilepsie (Gaitatzis & Sander, 2004).

En effet, au sein de la population souffrant d'épilepsie, les décès incluent fréquemment des troubles qui ne lui sont pas directement liés. Nous pouvons citer les infections respiratoires, les

maladies cardiaques ou encore les tumeurs cancéreuses extérieures au système nerveux central (Gaitatzis & Sander, 2004; Lhatoo & Sander, 2005).

La mortalité peut également être liée à la cause de l'épilepsie. Dans le cas des épilepsies nouvellement diagnostiquées, la pathologie sous-jacente responsable des crises est souvent la cause du décès (Cockerell et al., 1994; Gaitatzis & Sander, 2004; Lhatoo & Sander, 2005). L'étiologie symptomatique de l'épilepsie présente un risque neuf fois plus élevé en comparaison aux étiologies cryptogénique et idiopathique (Sillanpää & Schmidt, 2006).

Les manifestations de l'épilepsie sont, à leur tour, associées à la mortalité dans l'épilepsie chronique (Gaitatzis & Sander, 2004). Un taux de mortalité élevé est retrouvé notamment chez les personnes présentant un état de mal épileptique récent (6 par 1 000 individus par an). Le mal épileptique représente environ 12,5% de tous les décès dans l'épilepsie. Environ 20% des patients y succombent dans le mois qui suit (Logroscino et al., 2002).

Les décès liés aux crises d'épilepsie sont retrouvés dans 24% à 62% des décès des personnes souffrant d'épilepsie accueillies dans les services de santé (Lhatoo & Sander, 2005). Les crises généralisées tonico-cloniques récemment diagnostiquées sont associées à un excès de mortalité (5 par 1 000 individus par an ; Strauss et al., 2003). La présence de crises épileptiques fréquentes représente également un indicateur important de mortalité sur le long terme (Lhatoo & Sander, 2005).

Le SUDEP est la mort soudaine d'un individu souffrant d'épilepsie avec ou sans preuve de crise épileptique, et excluant le mal épileptique ainsi que toute autre cause anatomique ou toxicologique pouvant mener à la mort (Lhatoo & Sander, 2005). Il est associé à l'épilepsie sévère pharmaco-résistante, à l'épilepsie à début précoce, aux crises généralisées tonico-

cloniques et aux changements de traitement antiépileptique (Ficker, 2000; Gaitatzis & Sander, 2004; Lhatoo & Sander, 2005). Le SUDEP est responsable de 2% à 18% des décès dans la population épileptique (Ficker, 2000). Les jeunes adultes épileptiques ont un risque 24 fois plus élevé que la population générale de mourir soudainement (Lhatoo et al., 2015).

La mortalité dans l'épilepsie peut ainsi être liée à la pathologie mais aussi à ces comorbidités. Ces dernières peuvent également influencer la trajectoire et le pronostic de rémission de l'épilepsie (Kanner et al., 2018; Serkedaki & Novy, 2017).

Chapitre 4 : Comorbidités

L'épilepsie est associée à des taux plus élevés de problèmes de santé en comparaison avec les estimations dans la population générale (Institute of Medicine (US) Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies, 2012). Environ 50% des personnes épileptiques souffrent de troubles somatiques et neuropsychiatriques (Keezer et al., 2016).

Une compréhension approfondie de ces comorbidités a une grande valeur diagnostique, pronostique et thérapeutique permettant une prise en charge optimale des patients épileptiques. En effet, lors du diagnostic de l'épilepsie, le recueil des symptômes du patient doit amener à envisager un diagnostic différentiel de l'épilepsie mais aussi à considérer une multiplicité de diagnostiques. De même, les comorbidités peuvent influencer le pronostic de l'épilepsie. Par exemple, il a été démontré que la migraine avait un effet négatif sur le pronostic de l'épilepsie en termes de contrôle et rémission des crises (Velioglu et al., 2005). Dans ce sens, les choix thérapeutiques peuvent être influencés par les comorbidités retrouvées. Cela peut se faire dans le sens d'un traitement de deux comorbidités avec un seul médicament (le topiramate peut par exemple être utilisé pour l'épilepsie et la migraine) mais aussi d'une limitation thérapeutique (comme dans le cas de certains antidépresseurs qui peuvent affecter le seuil des crises épileptiques). Dans ce sens, les patients souffrant de comorbidités, et des combinaisons différentes de ces dernières, présentent un besoin plus élevé en matière de soins de santé (Téllez-Zenteno et al., 2005). Enfin, la reconnaissance des comorbidités peut permettre une meilleure compréhension de la pathogenèse grâce aux connaissances des mécanismes neurobiologiques communs aux différents troubles (Ottman et al., 2011).

1. Comorbidités somatiques

Les personnes souffrant d'épilepsie ont recours aux services de soin de manière plus importante que les personnes sans épilepsie, indépendamment du sexe, de l'âge et de la classe socio-économique (Gaitatzis et al., 2002). Cependant, un biais de diagnostic médical peut être présent. En effet, les personnes ayant déjà recours aux services de santé pour un trouble spécifique sont plus susceptibles de recevoir et de déclarer le diagnostic d'autres troubles (Ottman et al., 2011).

Néanmoins, la littérature suggère que les personnes souffrant d'épilepsie présentent des taux plus élevés de comorbidités somatiques par rapport aux personnes sans épilepsie (Gaitatzis et al., 2002, 2004; Ivanova et al., 2010; Ottman et al., 2011; Serkedaki & Novy, 2017; Téllez-Zenteno et al., 2005). De même, les personnes épileptiques présentent un risque plus élevé de développer de nouveaux problèmes médicaux (Serkedaki & Novy, 2017). Par exemple, elles présentent un risque deux à cinq fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral, de maladie d'Alzheimer, de troubles gastro-intestinaux, d'incontinence urinaire et de fatigue chronique comparées à la population générale (Gaitatzis et al., 2002, 2004; Téllez-Zenteno et al., 2005). Une fréquence plus élevée de maladies cardiovasculaires est également rapportée dans la population épileptique (Gaitatzis et al., 2004). De même, la migraine est retrouvée à une fréquence significativement plus élevée chez les personnes souffrant d'épilepsie en comparaison avec la population non épileptique (Gaitatzis et al., 2004; Ivanova et al., 2010; Nuyen et al., 2006; Ottman et al., 2011; Selassie et al., 2014; Téllez-Zenteno et al., 2005).

Le lien entre l'épilepsie et les comorbidités somatiques peut être étiologique (structurel ou génétique), ou encore lié au traitement (Gaitatzis et al., 2004). Comme il a été présenté dans la partie sur l'étiologie de l'épilepsie, cette dernière peut être liée à un accident vasculaire cérébral ou encore à des syndromes génétiques impliquant de multiples troubles associés. De même,

certains facteurs environnementaux peuvent être impliqués dans l'association de l'épilepsie à des comorbidités spécifiques. Un exemple illustrant ce lien serait le trauma crânien. En effet, ce dernier constitue un facteur de risque commun à l'épilepsie et à la migraine (Lipton & Silberstein, 1994). La présence d'un trauma crânien augmente ainsi le risque d'association de ces derniers. D'un autre côté, certains traitements médicamenteux sont associés à un risque élevé de troubles gastro-intestinaux. Bien que les traitements antiépileptiques seuls ne soient pas associés aux troubles gastriques, différents médicaments nécessaires au traitement de certaines comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires présentent une augmentation du risque de troubles gastriques (Dallal & Palmer, 2001).

Toutefois, la cooccurrence de différents troubles peut compliquer le diagnostic à travers le chevauchement des symptômes (Gaitatzis et al., 2004). Il est ainsi important de sensibiliser les services de soin au diagnostic et traitement des comorbidités de l'épilepsie. Cela pourrait amener à une amélioration de la qualité de vie des patients mais aussi à une meilleure prévention des risques de mortalité (Gaitatzis & Sander, 2004).

Cependant, les troubles somatiques comorbides à l'épilepsie restent moins connus, et étudiés, que les troubles neuropsychiatriques (Serkedaki & Novy, 2017).

2. Comorbidités neuropsychiatriques

2.1. Troubles psychiatriques

Dans la description historique, l'épilepsie a été associée à la fois à la criminalité et au génie. Aucun de ces concepts n'a résisté à l'épreuve du temps. Des études plus récentes dans la population épileptique ont révélé une psychopathologie accrue. Les études observationnelles

révèlent une prévalence de 35% des troubles psychiatriques tout au long de la vie, notamment sous la forme de dépression et d'anxiété (Kanner et al., 2018).

La psychopathologie peut se manifester dans la phase péri-ictale et/ou inter-ictale. La phase ictale fait référence au moment de la crise d'épilepsie. Une explication de la temporalité des différentes phases est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1. Présentation des phases et de leur relation temporelle avec la crise d'épilepsie.

Phases		**Relation temporelle par rapport à la crise**	**Durée**
Péri-ictale	Pré-ictale	Avant la crise	Des heures (maximum 24-48 heures)
	Ictale	Pendant la crise	Des minutes
	Post-ictale	Après la crise	Des heures ou des jours (maximum 7 jours)
Inter-ictale		Entre les crises	Des jours ou des années

La phase péri-ictale est divisée en phases pré-ictale, ictale et post-ictale. A son tour, la phase pré-ictale peut être divisée en deux : la phase prodromique et l'aura. Pendant la phase prodromique des changements affectifs tels que l'anxiété et la dépression ainsi que la confusion peuvent être observés chez de nombreux patients (Mula & Yogarajah, 2020). L'aura se produit également en phase pré-ictale. Elle dure quelques minutes ou quelques heures. L'aura est considérée comme faisant partie des crises d'origine localisée, avant qu'elles ne se répandent dans le cerveau et n'affectent les deux hémisphères. Les changements affectifs et la confusion sont souvent observés pendant l'aura provenant du lobe temporal ou frontal (Mula et al., 2006).

La psychopathologie inter-ictale fait l'objet de débats depuis de nombreuses années. Cette dernière se manifeste entre deux crises. Elle n'a donc pas de lien temporel spécifique avec les crises. De même, chez les patients qui ont des crises fréquentes, il est difficile de déterminer une relation temporelle entre les crises et les manifestations psychopathologiques.

Dans ce qui suit, nous présenterons les principaux troubles psychiatriques en termes de prévalence et de lien clinique avec l'épilepsie.

2.1.1. Troubles de l'humeur et troubles anxieux

2.1.1.1 Manifestations cliniques et prévalence

Les troubles de l'humeur regroupent les troubles bipolaires et les troubles dépressifs. Ils sont définis selon les types spécifiques d'épisodes d'humeur et de leur évolution dans le temps (World Health Organization, 2018). L'épisode dépressif, l'épisode maniaque, l'épisode mixte et l'épisode hypomaniaque sont les principaux types de troubles de l'humeur. Ces derniers sont fréquemment associés aux troubles anxieux. La comorbidité potentielle des deux troubles est retrouvée dans la définition des troubles de l'humeur par la Classification Internationale des Maladies dans sa 10ème édition (CIM 10 ; World Health Organization, 1993). Les troubles de l'humeur étaient définis comme un « changement des affects ou de l'humeur dans le sens d'une dépression avec ou sans anxiété associée ou d'une élation » (World Health Organization, 1993). Au sein de la population épileptique les données sur les troubles anxieux sont limitées. Toutefois, ils semblent avoir une prévalence comparable à celle des troubles dépressifs (Brandt & Mula, 2016). Pour ces raisons, nous les présentons de manière conjointe.

Les troubles de l'humeur et anxieux peuvent se manifester à tous les stades ictaux. Dans la période pré-ictale, les patients peuvent manifester des humeurs dépressives pouvant durer de

quelques heures à quelques jours et qui sont finalement soulagées par la crise épileptique (Blanchet & Frommer, 1986). En ce qui concerne les manifestations en phase ictale, la panique et la peur sont les plus rapportées (Mula, 2014). La dépression ictale est aussi fréquemment rapportée (Mula & Yogarajah, 2020). Elle se manifeste par une anhédonie intense, un sentiment de culpabilité et/ou des idées suicidaires (Gaitatzis et al., 2004). En phase post-ictale, des symptômes dépressifs, notamment des symptômes maniaques/hypomaniaques peuvent se manifester et durer plus de 24 heures (Kanner et al., 2004). A son tour, l'anxiété post-ictale peut durer entre 6 et 24 heures, elle est rapporté dans 45% des patients (Kanner et al., 2004). Les manifestations péri-ictales sont retrouvées chez des patients souffrant préalablement de troubles de l'humeur inter-ictaux (Mula & Yogarajah, 2020).

La prévalence des troubles de l'humeur et de l'anxiété en phase inter-ictale se situe entre 20% et 30% dans la population souffrant d'épilepsie (Lin et al., 2012). En comparaison, la prévalence ponctuelle des troubles de l'humeur et de l'anxiété est de 17 % chez les personnes sans épilepsie (McManus et al., 2016). La prévalence des troubles de l'humeur est d'autant plus élevée lorsque l'épilepsie est résistante au traitement. Elle se situe ainsi entre 30% et 50% chez ces patients (Ring et al., 1998). Ainsi, la prévalence des troubles de l'humeur semble liée à la sévérité des crises épileptiques (Mula & Yogarajah, 2020).

Les manifestations inter-ictales des troubles de l'humeur chez les patients épileptiques peuvent être identiques à celles de la population générale (Jones et al., 2005). Toutefois, des caractéristiques atypiques des manifestations des troubles de l'humeur sont de plus en plus rapportées dans la littérature (Mula & Yogarajah, 2020). En effet, l'atteinte cérébrale sous-jacente peut avoir un effet sur l'expression des troubles de l'humeur. Leurs manifestations

peuvent également être influencées par leur association aux troubles anxieux, la présence de troubles cognitifs et les effets des traitements antiépileptiques (Mula, 2013).

2.1.1.2. L'association entre épilepsie et troubles de l'humeur : modèles explicatifs

La littérature récente suggère une relation bidirectionnelle entre l'épilepsie et les troubles de l'humeur (Hesdorffer et al., 2012). En effet, certaines personnes développent des troubles de l'humeur avant le diagnostic d'épilepsie. Dans ce sens, la présence de troubles de l'humeur semble liée à une susceptibilité aux crises. Tandis que d'autres développent ces troubles après que le diagnostic d'épilepsie a été posé. Ainsi, dans un sens inverse, la psychopathologie peut être une conséquence du poids psycho-social de l'épilepsie (Hesdorffer et al., 2012).

De ce fait, le lien entre épilepsie et troubles de l'humeur peut s'expliquer autant à travers le modèle neurobiologique que par le modèle socio-psychologique selon la chronologie observée.

a) Modèle neurobiologique

Certaines études rapportent un lien entre les troubles de l'humeur et les effets psychotropes des médicaments antiépileptiques (Blumer et al., 2002; Hesdorffer et al., 2012). Il a été mis en évidence qu'une psychotoxicité peut être induite par les mécanismes inhibiteurs des médicaments antiépileptiques visant la suppression des crises. Cette psychotoxicité peut être mise en lien avec une augmentation des troubles dépressifs et du risque de suicide (Blumer et al., 2002).

Dans le modèle neurobiologique, nous retrouvons également le lien entre la pathophysiologie de l'épilepsie et celle des troubles de l'humeur (Mula & Yogarajah, 2020). En effet, le dysfonctionnement sérotoninergique et noradrénergique est à la base des troubles de l'humeur (Kanner, 2005). Dans le même sens, le même dysfonctionnement, plus précisément la baisse

de l'activité sérotoninergique et noradrénergique, participent au développement des crises d'épilepsie et à leur sévérité (Kanner, 2005).

Plusieurs études ont montré que les antécédents de trouble dépressif majeur étaient associés à un risque plus élevé de développer une épilepsie (Forsgren & Nyström, 1990; Hesdorffer et al., 2000, 2006; Nilsson et al., 2003). De même, les antécédents de troubles dépressifs sont associés à un pronostic plus pauvre en termes de contrôle des crises (Hitiris et al., 2007). L'interaction entre les processus neurobiologiques à l'origine des troubles de l'humeur et ceux provoquant les crises épileptiques peut accroître l'ampleur du dysfonctionnement cérébral et ainsi augmenter la probabilité de développer une épilepsie sévère résistante au traitement (Hitiris et al., 2007). Dans ce sens, les troubles psychiatriques, et plus particulièrement les troubles de l'humeur, abaissent le seuil de crise, ce qui augmente le risque de générer des crises d'épilepsie potentiellement résistantes au traitement.

Un autre exemple possible du lien neurobiologique des troubles de l'humeur avec l'épilepsie concerne la localisation des crises. En effet, l'implication des lobes temporaux dans les crises d'épilepsie constitue un facteur prédisposant au développement de troubles de l'humeur (Quiske et al., 2000). Ainsi, la présence des crises épileptiques peut, à son tour, être un marqueur d'une plus grande prédisposition au développement de troubles de l'humeur (Hesdorffer et al., 2012).

b) Modèle socio-psychologique

Le modèle socio-psychologique fait référence à l'effet de l'épilepsie sur la qualité de vie (Kwok & Cheung, 2007) ainsi qu'à son impact sur la vie sociale en termes de limitations sociales et de discrimination qui peuvent résulter en une baisse de l'estime de soi (de Boer et al., 2008). En

effet, l'épilepsie est associée à des taux élevés d'abandon scolaire (Syvertsen et al., 2020). La stigmatisation et le sentiment d'exclusion liés à l'épilepsie sont significativement associés à ce denrier (Syvertsen et al., 2020).

Au niveau socio-professionnel, l'épilepsie est liée à des taux élevés de chômage, de sous-emploi et de faible revenus (Heaney et al., 2002). L'employabilité des personnes épileptiques semble associée au niveau de socialisation de ces derniers à l'adolescence et à l'âge adulte (Rodin et al., 1972). Les lésions cérébrales sont également liées à une plus faible employabilité (Rodin et al., 1972). Le chômage de longue durée est, à son tour, associé à un risque au moins deux fois plus élevé de troubles mentaux (Herbig et al., 2013) ainsi qu'à une prévalence élevée de troubles de l'humeur et de symptômes anxieux (Comino et al., 2003).

2.1.1.3. L'association entre épilepsie et troubles anxieux : modèles explicatifs

Contrairement à l'association entre les troubles de l'humeur et l'épilepsie, l'association des troubles anxieux et de l'épilepsie a été plus rarement étudiée. Cependant, de manière similaire aux troubles de l'humeur, un lien bidirectionnel est suggéré par la présence de troubles anxieux dans les trois années avant la première crise d'épilepsie mais aussi durant les deux années la suivant (Hesdorffer et al., 2006, 2012).

a) Modèle neurobiologique

Les explications neurobiologiques renvoient au rôle de la sérotonine (Kanner, 2009a) mais aussi à l'implication de régions cérébrales telles que l'amygdale et l'hippocampe dans l'épilepsie et les troubles anxieux (Hesdorffer et al., 2006). En effet, l'amygdale joue un rôle central dans l'expérience de la peur et l'hippocampe dans sa ré-expérience à travers l'activation des circuits

liés à la peur (Stahl, 2003). Ce mécanisme d'activation présente des similarités avec celui des décharges neuronales impliquées dans la crise épileptique (Brandt & Mula, 2016).

b) Modèle socio-psychologique

Le modèle socio-psychologique souligne l'association entre les niveaux d'anxiété élevés et la perception des crises en termes de recherche d'explication et de facteurs de prédiction (Sperling et al., 2008). La perception de la stigmatisation liée à l'épilepsie est également associée à une symptomatologie anxieuse plus importante (Lee et al., 2016). La peur de faire une crise en public génère de l'anxiété sociale (Heersink et al., 2015). En clinique, nous remarquons que les manifestations anxieuses sont généralement liées aux conséquences des crises d'épilepsie (chute, blessures, perte d'urine, etc…) notamment dans certains contextes sociaux. A titre d'exemple, la personne souffrant d'épilepsie peut présenter une anxiété sociale développée suite aux conséquences gênantes des crises (perte de connaissance, convulsions, perte d'urine, etc.).

2.1.2. Troubles psychotiques

2.1.2.1. Manifestations cliniques et prévalence

Les troubles psychotiques sont caractérisés par un trouble de l'évaluation de la réalité et une altération des comportements. Les manifestations comportementales incluent des comportements positifs tels que des délires et/ou des hallucinations persistantes, une pensée et/ou un comportement désorganisé mais aussi des comportements négatifs tels qu'un affect émoussé, une avolition et des troubles psychomoteurs (World Health Organization, 2018). La fréquence et l'intensité des comportements doit être suffisamment élevée pour s'écarter des normes culturelles attendues. De plus, les symptômes ne doivent pas être une caractéristique

d'un autre trouble mental et comportemental (abus de substance ou trouble de l'humeur par exemple).

Les troubles psychotiques réunissent ainsi la schizophrénie, les troubles schizo-affectifs, les troubles schizotypiques, les troubles psychotiques sévères, les troubles délirants et les autres troubles psychotiques primaires (World Health Organization, 2018).

En ce qui concerne les manifestations psychotiques péri-ictales, nous retrouvons la psychose ictale et la psychose post-ictale. Elles sont généralement liées à des épilepsies du lobe temporal (Mula & Yogarajah, 2020). La psychose ictale se distingue d'un bref épisode psychotique par la présence d'automatismes et de manifestations épileptiques avec une activité électroencéphalographique particulière (Mula, 2014). La psychose ictale est un état de mal épileptique non-convulsif (Trimble, 1991). La psychose post-ictale se manifeste, à son tour, par une humeur anormale, dépressive ou maniaque avec un délire paranoïaque, ainsi que différentes manifestations psychopathologiques (Mula & Yogarajah, 2020). L'humeur maniaque associée à des délires de grandiosité et de religiosité est souvent rapportée. De même, une prédisposition plus élevée à la violence et aux tentatives de suicide est rapportée dans la psychose post-ictale (Kanemoto et al., 2010). La prévalence de la psychose post-ictale est de 2% selon une récente méta-analyse (Clancy et al., 2014). Dans 3% à 8% des patients avec épilepsie, les psychoses post-ictales coexistent avec les psychoses inter-ictales (Adachi et al., 2000; Tarulli et al., 2001). La prévalence de la psychose est estimée à 5,6% grâce à une méta-analyse des données de la littérature (Clancy et al., 2014). Les taux de psychose sont 7,8 fois plus élevés chez les sujets épileptiques lorsqu'ils sont comparés à la population générale (Clancy et al., 2014). En effet, dans la population générale, la psychose est retrouvée dans 0,7% de la population (Moreno-Küstner et al., 2018). Au sein de la population épileptique, la prévalence des troubles

psychotiques est encore plus marquée au sein du sous-groupe souffrant d'épilepsie du lobe temporal (7% ; Clancy et al., 2014).

2.1.2.2. Association entre l'épilepsie et les troubles psychotiques : modèles explicatifs

L'association de l'épilepsie et les troubles psychotiques est également décrite comme une relation bidirectionnelle dans la littérature (Adachi et al., 2011; Hesdorffer et al., 2012). Ce qui implique que ces troubles peuvent être à la fois un facteur de risque et/ou une conséquence de l'épilepsie.

Ainsi, une étiologie génétique sous-jacente commune à l'épilepsie et la psychose est rapportée (Clancy et al., 2014; Hesdorffer et al., 2012). De même, des anomalies structurelles du cerveau et des anomalies génétiques similaires sont présentes chez les personnes souffrant de schizophrénie et les personnes souffrant d'épilepsie (Bruton et al., 1994; Cascella et al., 2009; Helbig et al., 2009).

Inversement, des études montrent que les troubles psychotiques peuvent être une conséquence de l'épilepsie à travers : a) un effet neurotoxique de l'épilepsie par le biais des changements des fonctions cérébrales générés par les décharges aigues pendant les crises (Pericall & Taylor, 2017), b) un processus de normalisation forcée qui se traduit par une disparition de l'activité épileptique au niveau EEG qui est associée à une augmentation des symptômes psychotiques (Sachdev, 1998), c) ou encore une activité sub-ictale du système limbique pouvant amener à des changements cérébraux et résulter au développement des troubles psychotiques (Cascella et al., 2009). Le rôle des antiépileptiques est également mentionné comme facteur de risque de développement de troubles psychotiques notamment chez les patients avec d'autres facteurs de risque tels que les antécédents familiaux de troubles psychotiques et les antécédents personnels de troubles psychiatriques (Clancy et al., 2014).

2.2. Troubles cognitifs

2.2.1. Manifestations cliniques et prévalence

Les troubles cognitifs sont fréquemment associés à l'épilepsie (Lhatoo & Sander, 2001). Ils peuvent se manifester en phase péri-ictale et en phase inter-ictale. Les manifestations cognitives péri-ictales semblent réversibles et difficilement quantifiables (Helmstaedter et al., 1994). Les troubles cognitifs inter-ictaux sont eux rapportés dans environ 65% à 80% des individus souffrant d'épilepsie (Helmstaedter et al., 2014; Helmstaedter & Witt, 2017). Ils se manifestent par des déficits dans différentes sphères cognitives.

Dans l'épilepsie récemment diagnostiquée, l'étude des trajectoires cognitives fait ressortir une association de l'épilepsie à un ralentissement psychomoteur, une atteinte des fonctions exécutives et de la mémoire (Baker et al., 2011). Il a également été rapporté que les patients avec un diagnostic récent d'épilepsie présentent une moindre amélioration des scores aux échelles neuropsychologiques à travers le temps en comparaison avec des sujets sains (Baker et al., 2011; Hermann et al., 2006). Cependant, il est important de souligner la variabilité des trajectoires cognitives des patients épileptiques. Les troubles cognitifs peuvent se manifester par un déclin graduel ou bien s'associer à différentes phases développementales.

L'épilepsie chronique est associée au déclin cognitif avec 5% des personnes souffrant de démence présentant une épilepsie (Subota et al., 2017).

2.2.2. Association entre les troubles cognitifs et l'épilepsie : modèles explicatifs

L'association entre l'épilepsie et les troubles cognitifs est complexe. Il est difficile de différencier entre les symptômes cognitifs résultant des effets de l'épilepsie et ceux faisant partie d'une pathologie commune sous-jacente (Helmstaedter et al., 2014).

L'analyse de la causalité des déficits cognitifs nécessite de se référer à un modèle multifactoriel (Helmstaedter & Witt, 2017).

En effet, parmi les facteurs déterminants des troubles cognitifs dans l'épilepsie, les lésions cérébrales structurelles ainsi que leurs conséquences neurodéveloppementales, l'activité épileptique en termes de fréquence et de durée, le traitement médicamenteux et les capacités individuelles sont rapportés (Elger et al., 2004). L'accumulation des crises dans l'épilepsie chronique pharmaco-résistante fait également partie des facteurs corrélés au déclin cognitif chez les patients épileptiques (Jokeit & Ebner, 2002). Une association entre l'épilepsie et des difficultés et des moindres résultats scolaires est rapportée (Berg et al., 2008). Comme indiqué précédemment, ce constat renvoie à l'impact de l'épilepsie chronique à début précoce sur le développement intellectuel. L'acquisition de certaines capacités est ainsi limitée par l'impact de l'épilepsie elle-même et non pas perdue avec le temps (Helmstaedter & Witt, 2017).

Des études ont aussi mis en évidence que le trouble cognitif pouvait être présent avant le diagnostic d'épilepsie (Pulliainen et al., 2000; Witt & Helmstaedter, 2012, 2015). En effet, l'évaluation d'adultes avec un diagnostic récent d'épilepsie montre que 70% de ces derniers présentent un trouble cognitif (déficit attentionnel, mnésique et/ou exécutif) au moment du diagnostic (Pulliainen et al., 2000; Witt & Helmstaedter, 2012, 2015). Les crises d'épilepsie et le fonctionnement intellectuel déficitaire sont tous deux symptomatiques d'un fonctionnement cérébral altéré (Helmstaedter & Witt, 2017).

Ainsi, l'association de l'épilepsie et des troubles cognitifs peut s'expliquer par le trouble pathologique sous-jacent en commun mais aussi à travers des processus bidirectionnels. D'une part, l'activité épileptique peut altérer le fonctionnement intellectuel (exemple du concept de Transcient cognitive impairment, Aldenkamp & Arends, 2004; Nirkko et al., 2016). D'autre

part, l'activité cognitive peut entraver l'évolution des crises. Effectivement, la survenue des crises dépend non seulement de l'activité du foyer épileptique mais aussi de celles des zones cérébrales non pathologiques. Lorsque ces dernières sont occupées fonctionnellement, il devient difficile pour l'épilepsie de prendre le dessus et de recruter ces régions cérébrales (Lehnertz et al., 2016; Tan et al., 2009).

2.3. Troubles neurodéveloppementaux

2.3.1. Prévalence et facteurs de risque

Les troubles neurodéveloppementaux sont fréquemment associés à l'épilepsie. Les personnes souffrant d'épilepsie ont par exemple un risque 3,5 fois plus élevé de développer un Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité (TDAH) en comparaison avec les personnes sans épilepsie (Brikell et al., 2018). Le TDAH fait partie des troubles neurodéveloppementaux les plus communément retrouvés au sein de la population souffrant d'épilepsie (Aaberg et al., 2016). Parmi ces derniers, nous retrouvons également la DI et les TSA. En effet, 22% des personnes avec DI souffrent d'épilepsie (Robertson et al., 2015) et le taux peut augmenter jusqu'à 44% lorsqu'un TSA y est associé (Pacheva et al., 2019). Dans la population souffrant de TSA, la prévalence de l'épilepsie est plus importante chez les femmes, dans l'autisme syndromique et chez les personnes souffrant de DI (Amiet et al., 2008). En effet, la méta-analyse des données de la littérature effectuée par Amiet et al. (2008) estime une prévalence de l'épilepsie de 21,4% chez les personnes autistes souffrant de DI en comparaison à 8% chez celles qui ne souffrent pas de DI. De même, la prévalence de l'épilepsie au sein de la population TSA semble augmenter en fonction de la sévérité de la DI et du QI (Amiet et al., 2008).

Dans la population enfantine, un QI faible est associé à des crises d'épilepsie résistantes au traitement, aux encéphalopathies comorbides et à un plus jeune âge de début de l'épilepsie

(Berg et al., 2008, 2012). Dans la population adulte, la DI est également associé à une atteinte épileptique chronique, de longue durée et résistante au traitement (Seidenberg et al., 2007). Certains syndromes épileptiques tels que le syndrome de West, de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet sont fréquemment associés à un développement cognitif limité entrainant une DI (Berney & Deb, 2012).

2.3.2. Association entre les troubles neurodéveloppementaux et l'épilepsie : modèles explicatifs

L'association des troubles neurodéveloppementaux et l'épilepsie est complexe. Toutefois, la littérature se rejoint sur trois points essentiels. Premièrement, l'hypothèse de la présence de mécanismes pathophysiologiques communs est présentée (Amiet et al., 2008; Deb, 2007). En effet, l'autophagie défectueuse semble jouer un rôle dans le neurodéveloppement et l'épilepsie (Fassio et al., 2020). Cette dernière participe à la neurogenèse, la polarité neuronale et la fonction synaptique et pourrait ainsi constituer le mécanisme pathophysiologique commun aux troubles neurodéveloppementaux et l'épilepsie. Deuxièmement, une étiologie génétique ou neurodéveloppementale commune est rapportée (Bowley & Kerr, 2000; Brikell et al., 2018). La littérature suggère la présence de mutations génétiques de certains gènes tels que le *scn2a* dans l'épilepsie et les troubles neurodéveloppementaux (Reynolds et al., 2020; Sanders et al., 2018). Enfin, le fonctionnement épileptique peut influencer les trajectoires neurodéveloppementales comme il est le cas dans de nombreuses encéphalopathies épileptiques telles que le syndrome de West (Jambaqué et al., 2001).

2.4. Conduites suicidaires

2.4.1. Prévalence et facteurs de risque

L'épilepsie est cliniquement et statistiquement associée aux conduites suicidaires (Abraham et al., 2019; Pompili et al., 2005, 2006). D'après une méta-analyse des études internationales rapportant la prévalence des conduites suicidaires (CS) dans la population épileptique, environ 7,4% des personnes souffrant d'épilepsie ont déjà effectué une tentative de suicide (TS) et 23,2% ont présenté des idées suicidaires (Abraham et al., 2019). Le taux de suicide est estimé à 0,5% dans la population épileptique (Abraham et al., 2019) alors que le taux de suicide dans la population générale est estimé par l'OMS à 0,01% (World Health Organization, 2021). Sur la période s'étalant de 2003 à 2011, le taux de suicide a été estimé à 16,89 sur 100 000 personnes souffrant d'épilepsie par an avec un risque 22% plus élevé par rapport à la population générale d'après une étude réalisée aux Etats Unis (Tian et al., 2016). Ainsi, l'épilepsie est associée à un risque de suicide plus élevé que dans la population générale. Cette association est encore plus élevée dans la population ayant bénéficié d'un traitement chirurgical contre l'épilepsie (Pompili et al., 2006). Les épilepsies du lobe temporal sont associées à un risque de suicide 6 à 25 fois plus élevé que dans la population générale (Barraclough, 1987; Currie et al., 1971). Ce risque est également important à la suite d'une lobectomie temporale (Bladin, 1992; Camfield et al., 2002; Pompili et al., 2006). Une rémission des crises, suite à la chirurgie ou à un contrôle total des crises par antiépileptiques, peut également constituer un facteur de risque de suicide dans la population épileptique (Bladin, 1992; Blumer et al., 2002).

La présence d'antécédents de troubles psychiatriques représente un facteur de risque de suicide dans la population épileptique (Christensen et al., 2007; de Oliveira et al., 2011; Hesdorffer et al., 2006; Stefanello et al., 2010). Cette association est encore plus accentuée chez les femmes

(Christensen et al., 2007). Les troubles de l'humeur sont associés à un plus grand risque de suicide en comparaison aux autres troubles psychiatriques (Christensen et al., 2007; de Oliveira et al., 2011; Hesdorffer et al., 2012). Les études sur le lien temporel des CS et des troubles psychiatriques rapportent que les patients avec des antécédents de troubles bipolaires, de syndrome dépressif majeur ou d'hospitalisation psychiatrique présentent une idéation suicidaire durant les 24 heures suivant environ 50% des crises épileptiques (Kanner et al., 2004). Les épisodes psychotiques post-ictaux sont également plus fréquemment associés aux TS en comparaison aux troubles psychotiques inter-ictaux ou encore à la confusion post-ictale (Kanemoto et al., 2010).

Les antécédents de TS sont le meilleur prédicteur de suicide dans la population générale mais aussi dans la population souffrant d'épilepsie (Kanner, 2009b). Entre 23% et 46% des personnes épileptiques ayant commis un suicide présentent des antécédents de TS (de Oliveira et al., 2011; Rafnsson et al., 2001).

Le rôle des antiépileptiques dans la suicidalité est grandement débattu dans la littérature. En effet, en 2008, l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) a alerté contre une augmentation du risque de CS liée à la consommation de médicaments antiépileptiques (US Food and Drug Administration et al., 2008). Toutefois, les limites méthodologiques de l'étude ont suscité de nombreuses critiques. Il est actuellement admis que ces derniers ne jouent pas un rôle sur le risque de CS (Harcourt, 2020). Néanmoins, les antiépileptiques semblent utilisés dans la majorité des cas d'auto-empoisonnement (Hawton et al., 1980; Mackay, 1979).

2.4.2. Association entre les conduites suicidaires et l'épilepsie : modèles explicatifs

Les CS sont retrouvées dans la population épileptique avant et après le diagnostic de l'épilepsie (Hesdorffer et al., 2006, 2012, 2016). Cela suggère une relation bidirectionnelle entre les deux troubles. Cette relation semble indépendante de la présence de troubles psychiatriques, facteurs de risque de CS (Hesdorffer et al., 2012).

D'un côté, le diagnostic d'épilepsie est associé à une augmentation du risque de développement de troubles psychiatriques. Ces derniers, notamment les troubles dépressifs et psychotiques sont associés à une augmentation du risque de CS (Nock et al., 2010). Les taux de CS sont, par exemple, particulièrement élevés au sein de la population épileptique souffrant de dépression (Courtet, 2010c; Nilsson et al., 1997). Ainsi, les troubles psychiatriques associés à l'épilepsie peuvent fournir une explication au risque élevé de CS dans cette population.

D'un autre côté, la présence de CS peut précéder le diagnostic d'épilepsie. La présence de CS est également associée à un risque trois fois et demie plus élevé de développer une épilepsie. Des études ont montré que l'épilepsie était associée aux CS indépendamment de la présence de troubles psychiatriques (Hesdorffer et al., 2012, 2016). Néanmoins, la présence d'un trouble dépressif majeur associé à une migraine avec aura augmente le risque de développer des crises d'épilepsie (Hesdorffer et al., 2006). La présence d'un tissue neurologique pathologique commun pourrait expliquer l'association fréquente des CS à l'épilepsie (Harcourt, 2020). Cependant, cette hypothèse n'a pas encore été testée à notre connaissance. D'un point de vue clinique, les CS semblent signaler/être liées à une baisse du seuil critique de développement de crises épileptiques. La prédisposition à générer des crises augmenterait également avec l'atteinte neurologique sous-jacente aux troubles comorbides aux CS, ce qui expliquerait

l'association du trouble dépressif majeur et la migraine avec aura à l'épilepsie dans la population suicidante. Ainsi, l'épilepsie et les CS pourraient avoir une pathophysiologie partagée expliquant leur association en termes de prévalence.

Chapitre 5 : Prise en charge des adultes épileptiques

La prise en charge des adultes souffrant d'épilepsie diffère d'un pays à un autre. Elle est directement liée à des facteurs économiques, politiques et culturels. Ces facteurs se traduisent par les attitudes culturelles vis-à-vis de la pathologie et de sa prise en charge, de la priorité accordée au traitement de l'épilepsie par la politique de santé publique, de l'infrastructure du système de santé et de l'approvisionnement en médicaments antiépileptiques (Scott et al., 2001).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) agit constamment pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des personnes souffrant d'épilepsie à travers des recommandations cliniques et pratiques sur une échelle mondiale. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2020 un rapport soulignant les recommandations de bonnes pratiques dans la prise en charge de l'épilepsie (HAS, 2020). Nous reprendrons succinctement les lignes principales de ce rapport afin de présenter la prise en charge globale des personnes souffrant d'épilepsie en France. Nous ferons ensuite mention des institutions clefs.

1. Recommandations de prise en charge des adultes épileptiques

Les recommandations de bonnes pratiques (HAS, 2020) présentent les modalités de diagnostic neurologique ainsi que l'annonce de ce dernier au patient et à sa famille. Le diagnostic est posé par un neurologue, de préférence formé à l'épileptologie. Il se fonde sur des arguments anamnestiques (antécédents, circonstances, description par le patient ou par un témoin de la

crise). Des examens complémentaires (biologiques, EEG, imagerie cérébrale, etc.) permettent de soutenir le diagnostic.

La HAS souligne également l'importance de l'examen psychologique et neuropsychologique en tant qu'examen complémentaire. L'examen neuropsychologique permet de mettre en exergue des troubles cognitifs potentiellement invalidants. Cela permet non seulement de mettre en place des interventions adaptées mais aussi l'ouverture de droits par les maisons départementales pour les personnes handicapées.

Le traitement pharmacologique et les interventions non pharmacologiques sont rapportés dans les recommandations de bonnes pratiques. Notre travail de thèse ne portant pas sur les interventions médicales en épileptologie, nous ne présenterons pas cette partie.

La prise en charge psychiatrique et psychologique est inscrite explicitement dans la prise en charge des adultes souffrant d'épilepsie. En cas de handicap avéré ou probable, un accompagnement médico-social est mis en place. Il comprend une prise en charge médicale, psychologique, éducative et sociale. Que le patient présente un handicap avéré ou non, la HAS pointe l'importance de la prise en charge des troubles psychiatriques associés à l'épilepsie tels que la dépression, les troubles anxieux, les crises non-épileptiques psychogènes et les troubles psychotiques.

2. Les institutions spécialisées

En l'absence de handicap avéré, la personne souffrant d'épilepsie bénéficie d'un suivi neurologique et potentiellement d'un suivi psychiatrique qui peuvent être dispensés dans les secteurs privés ou hospitaliers.

Lorsque le handicap est avéré, la prise en charge est plus complexe. En effet, en plus de la prise en charge médicale de la maladie, une intervention psychosociale est nécessaire. Elle vise au développement psychosocial du patient et à une intégration socio-éducative/professionnelle.

Pour les enfants et les adolescents épileptiques, plusieurs institutions offrent une prise en charge médico-psycho-éducative (IME, IMP, IMPRO, etc.). En ce qui concerne les adultes souffrant d'épilepsie, les possibilités de prise en charge institutionnelle sont moins abondantes. Toutefois, il existe différents types d'établissements qui peuvent accueillir cette population. Étant donné notre exercice clinique au sein de l'Association l'Aide à l'Epileptique, nous revenons brièvement sur la spécificité de cette institution. L'Association l'Aide à l'Epileptique est un établissement proposant une prise en charge médico-psycho-sociale. Il est constitué d'un Hôpital de Jour, pour la prise en charge des épilepsies sévères et les troubles associés, mais aussi d'un Etablissement et Service d'Aide par le Travail (ESAT), pour les personnes souffrant d'épilepsie moins sévères permettant l'accès au travail adapté. Ainsi, au sein de l'Hôpital de Jour, seul hôpital de jour spécialisé dans la prise en charge des adultes souffrant d'épilepsie et troubles associés en France, l'association propose une prise en charge neurologique, psychiatrique, psychologique, et éducative ainsi qu'une assistance dans les procédures sociales complexes. A son tour, l'ESAT pour épileptiques est unique en Ile-de-France et un des trois établissements de travail protégé pour adultes épileptiques sur tout le territoire Français. Il propose des ateliers professionnels dans un cadre protégé et a pour objectif d'assurer l'insertion ou la réinsertion socio professionnelle. Il offre une prise en charge neurologique, psychiatrique, psychologique et sociale aux travailleurs handicapés souffrant d'épilepsie.

D'autres établissements proposant une prise en charge adaptée aux adultes épileptiques sont répartis dans toute la France (voir annexe 1). Cependant, le nombre de places disponibles est

limité, notamment lorsque les établissements ne sont pas nombreux sur la même région. Cela participe à augmenter la vulnérabilité et l'exclusion sociale de cette population surtout en présence de troubles associées tels que la déficience intellectuelle ou les troubles psychiatriques sévères. Ainsi, la prévention et la sensibilisation des professionnels spécialisés dans ce domaine, mais aussi des professionnels non spécialisés dans l'épilepsie, sur les comorbidités de l'épilepsie, la particularité de leurs manifestations mais aussi de leur prise en charge est essentielle.

Chapitre 6 : Synthèse et problématique générale

L'épilepsie est une des maladies neurologiques les plus fréquentes avec une prévalence internationale de 7,60 par 1 000 individus. Elle est définie par la prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie non provoquées et par les conséquences neurologiques, biologiques, cognitives, psychologiques et sociales de ces dernières. La définition et les classifications étiologiques évoluent constamment en fonction des avancées de la recherche. L'identification du type de crises, du type d'épilepsie et/ou du syndrome épileptique ainsi que son étiologie déterminent les choix thérapeutiques et constituent un élément pronostique important.

L'épilepsie présente des comorbidités somatiques qui peuvent avoir un impact sur la qualité de vie, sur le risque de développer des troubles neuropsychiatriques ainsi que sur la mortalité des patients épileptiques.

Les troubles neuropsychiatriques sont rapportés comme cliniquement et statistiquement associés à l'épilepsie. Une association bidirectionnelle avec l'épilepsie est retrouvée dans les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et les troubles psychotiques mais aussi dans les troubles intellectuels et la DI, ainsi que les CS. Les liens avec les différents troubles sont complexes. D'un côté, la présence de troubles neuropsychiatriques peut augmenter le risque de développer une épilepsie, tel qu'il est le cas pour les troubles de l'humeur, les troubles psychotiques, mais aussi les troubles neurodéveloppementaux (ex. DI), et les CS (Berg et al., 2012; Hesdorffer et al., 2000, 2006, 2016). D'un autre côté, l'épilepsie augmente le risque de développer ces mêmes troubles neuropsychiatriques et neurodéveloppementaux (Baker et al., 1996; Hesdorffer et al., 2012; Mula & Yogarajah, 2020). La littérature scientifique avance dans les connaissances sur les comorbidités psychopathologiques de l'épilepsie, permettant de

sensibiliser les différents acteurs de prise en charge aux besoins spécifiques des patients épileptiques. Toutefois, peu d'études se sont intéressées à la psychopathologie retrouvée dans les sous-populations spécifiques souffrant d'épilepsie. Ainsi, nous avons choisi d'étudier le lien entre l'épilepsie et la psychopathologie chez les adultes souffrant de DI et les adultes présentant des CS. Fréquemment rencontrées dans les services de soins et notamment dans notre pratique clinique, ces deux populations présentent une vulnérabilité psychiatrique. Une amélioration des connaissances du rôle de l'épilepsie dans le développement de troubles psychiatriques au sein de ces populations permettrait aux acteurs de soins de mieux adapter les prises en charge.

Ainsi, nous nous sommes posé la question suivante : Est-ce que l'épilepsie est associée aux troubles psychopathologiques chez les personnes souffrant de DI et chez les personnes présentant des CS ?

Afin de répondre à cette question, nous avons effectué deux études de recherche.

Etude 1 : « Epilepsie et psychopathologie associée chez les adultes souffrant de déficience intellectuelle ».

L'épilepsie est présente de façon accrue au sein de la population souffrant de DI. Cela amène plusieurs questions : Est-ce que la présence d'épilepsie affecte le risque de développer des troubles psychopathologiques au sein de la population souffrant de DI ? Dans quel sens ? De même, est ce que la fréquence et le type de crises d'épilepsie influencent cette association ? Quel est le rôle du traitement pharmacologique dans cette association ?

Ainsi, la première étude qui compose cette thèse est une revue systématique avec méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'épilepsie et les troubles psychiatriques dans

la population adulte avec DI et d'identifier les caractéristiques de l'épilepsie impliquées dans la survenue des comorbidités psychiatriques dans cette population.

Etude 2 : « Epilepsie et psychopathologie associée chez des adultes hospitalisés pour conduites suicidaires ».

La suicidalité est associée, dans la littérature, de manière bidirectionnelle à l'épilepsie. Est-ce que l'épilepsie est retrouvée de manière accrue au sein de la population suicidante ? L'épilepsie affecte-t-elle le risque de développer des troubles psychiatriques au sein de la population suicidante ? Les différences de CS entre les hommes et les femmes présentes dans la population générale sont-elles retrouvées dans la population souffrant d'épilepsie ? La présence de troubles psychiatriques joue-t-elle un rôle dans l'association de l'épilepsie aux CS en fonction du sexe ?

Les objectifs de notre deuxième étude étaient ainsi : a) explorer la prévalence de l'épilepsie chez les adultes ayant des CS, b) explorer les spécificités de ces dernières dans la population épileptique, c) explorer la psychopathologie associée à l'épilepsie chez les adultes suicidants, et d) comparer les caractéristiques cliniques entre les hommes et les femmes présentant une épilepsie et des CS. Nous répondons à ces objectifs à travers une étude observationnelle transversale.

Partie 2 - Etude 1 : Epilepsie et psychopathologie associée chez les adultes souffrant de déficience intellectuelle

Chapitre 1 : Revue de la littérature

1. La déficience intellectuelle

1.1. Définition

Au fil de l'histoire, la DI a été désignée par les termes relatifs à l'idiotie, la débilité mentale ou encore le handicap mental. Ces derniers réfèrent de manière imprécise à un déficit du fonctionnement intellectuel et des capacités altérées d'adaptation aux critères sociaux de normalité (Heuyer, 1949). La terminologie ainsi que la définition de la DI n'ont cessé d'évoluer.

La classification internationale des maladies dans sa 11ème édition (CIM 11, World Health Organization, 2018) définit la DI dans le cadre des troubles neurodéveloppementaux. Ainsi, la DI représente un groupe de troubles d'étiologies diverses ayant commencé dans la période développementale. Ces troubles sont caractérisés par un fonctionnement intellectuel et un comportement adaptatif significativement inférieurs d'au moins deux écarts-types de la moyenne de la norme, d'après des tests standardisés administrés individuellement et normalisés de manière appropriée (World Health Organization, 2018).

Le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux dans sa 5ème édition (DSM 5, American Psychiatric Association, 2013) emploie la même terminologie pour désigner la DI et les troubles du développement intellectuel. Il en présente une définition basée sur les critères suivants : a) une limitation du fonctionnement intellectuel confirmée par une évaluation clinique ainsi que des échelles standardisées évaluant le quotient intellectuel, b) un comportement adaptatif ne permettant pas de se conformer aux attentes développementales et

socio-culturelles d'autonomie et de responsabilité sociale, et enfin c) la survenue des déficits au cours de la période développementale.

La classification de la DI s'effectue généralement en fonction de sa sévérité. Cependant, la classification a évolué avec le temps et diffère légèrement entre les différents manuels de classification. Nous choisissons, dans la suite de cette thèse, de nous référer aux critères de classification de la CIM 11 (World Health Organization, 2018) en raison de leur pertinence clinique. Les différents niveaux de DI sont ainsi caractérisés en fonction de la sévérité des déviations du fonctionnement intellectuel et du comportement adaptatif par rapport à la norme, nous retrouvons la DI légère, modérée, sévère ou profonde.

La DI légère est caractérisée par un fonctionnement intellectuel et un comportement adaptatif situé deux à trois écarts-types en dessous de la norme. Les individus montrent des difficultés d'acquisition de compétences langagières et académiques complexes bien qu'ils soient capables de vivre et de travailler de façon autonome lorsqu'ils reçoivent le soutien approprié.

Une DI modérée situe, quant à elle, le fonctionnement intellectuel et les capacités adaptatives à trois ou quatre écarts types de la norme. Un soutien et un accompagnement sont souvent requis pour mener une vie indépendante et avoir accès à l'emploi.

Dans *la DI sévère,* le fonctionnement intellectuel et les capacités adaptatives se situent à plus de quatre écarts types de la norme. Le langage est limité et des déficiences motrices peuvent être présentes. Un soutien quotidien et un environnement supervisé permet un accès aux soins adéquats.

La différence entre la *DI sévère* et la *DI profonde* se situe au niveau du comportement adaptatif puisque les tests d'intelligence ne permettent pas une distinction fiable à ce niveau. Ainsi, les

personnes avec DI sévère peuvent être capables d'acquérir des compétences de base en matière de soins personnels alors que les capacités adaptatives sont plus limitées dans la DI profonde.

1.2. Prévalence

Le taux de prévalence de la DI, tous niveaux de sévérité confondus, est estimé à 10,4 pour 1 000 en 2010 dans la population mondiale (Maulik et al., 2011). La prévalence de la DI varie en fonction du groupe d'âge. Les études centrées sur une population d'enfants et d'adolescents rapportent une prévalence de 18,30 pour 1 000 individus. Cela est plus élevé que la prévalence de 4,94 pour 1 000 rapportée par les études centrées sur une population adulte excluant les enfants et adolescents (Maulik et al., 2011).

Les taux les plus élevés sont rapportés dans les pays à revenu faible avec une prévalence de 16,41 pour 1 000 comparée à 9,21 pour 1 000 dans les pays à revenu supérieur (Maulik et al., 2011).

La prévalence varie également en fonction de la sévérité de la DI. Les études observationnelles ont montré une plus grande prévalence des DI légères à modérées par rapport à celle des DI sévères à profondes (Inserm, 2016). Une revue des études effectuées sur des populations d'enfants suggère, en 1997, une prévalence de DI légère estimée à 29,8 pour 1 000 individus par rapport à la DI sévère estimée, à son tour, à 3,8 pour 1 000 individus (Roeleveld et al., 1997).

En France, la prévalence de la DI légère à modérée est de 18 pour 1 000 individus de tout âge (David et al., 2014). En ce qui concerne les DI sévères à profondes, la prévalence en France est de 3,3 pour 1 000 enfants (van Bakel et al., 2014).

D'autres facteurs affectent la prévalence de la DI. Les hommes présentent des taux plus élevés que les femmes (David et al., 2014; Westerinen et al., 2007). Par ailleurs, des études montrent que la DI légère est associée à des facteurs environnementaux tels que le niveau socioéconomique des parents (David et al., 2014), l'accès à l'éducation et aux soins (Oliveira et al., 2020) mais aussi la prématurité (David et al., 2014) et l'alcoolisme fœtale (O'Leary et al., 2013). Les facteurs sociodémographiques associés à la prévalence des DI sévères à profondes ne sont pas rapportés dans la littérature. Cela peut être lié aux difficultés méthodologiques d'évaluation et d'accès à cette population ainsi qu'à la complexité des profils cliniques.

1.3. Étiologie

La DI résulte d'une perturbation cérébrale. Les causes de la perturbation de cette dernière sont grandement hétérogènes. Elles peuvent être environnementales, génétiques ou multifactorielles (Oliveira et al., 2020). L'hétérogénéité étiologique rend son identification laborieuse et souvent infructueuse. L'étude de David et collègues (2014) rapporte qu'une cause étiologique a été identifiée pour seulement 19% des enfants ayant effectué une évaluation génétique. Ceux qui avaient effectué une évaluation génétique ne constituaient, quant à eux, que 9% de la population étudiée (David et al., 2014).

1.3.1. Causes environnementales

Les causes environnementales peuvent survenir au cours de la période pré, péri ou postnatale. Elles représentent environ 15% à 20% des étiologies de la DI (Inserm, 2016).

Pendant la période prénatale, les infections fœtales (rubéole, toxoplasme, herpès, cytomégalovirus, etc.) augmentent le risque d'atteinte neurologique postnatale. Elles sont

associées à des difficultés cognitives et un retard développemental dans 59% des cas (Mwaniki et al., 2012). Le développement du système nerveux central peut aussi être altéré par des intoxications liées à l'exposition in utero à certaines substances telles que certains médicaments antiépileptiques, l'alcool, le tabac, des substances illicites ou des produits neurotoxiques (Inserm, 2016). Environ 2% des cas de DI seraient liés aux intoxications durant la grossesse (Inserm, 2016). Les naissances prématurées sont également associées au risque d'altération du développement cérébral et cognitif (Soleimani et al., 2014).

Au cours de la grossesse, certaines pathologies maternelles peuvent affecter le développement neurologique du fœtus et être associées à la DI. Parmi ces dernières, nous pouvons citer les carences nutritionnelles telles que la carence en iode (Henrichs et al., 2013) et l'hyperphénylalaninémie maternelle caractérisée par un excès de phénylalanine (agent tératogène pour l'embryon et le fœtus) dans le sang de la mère (Prick et al., 2012).

Les causes de DI survenant au cours de la période péri- et post- natale sont diverses. Cela peut subvenir en cas d'accidents périnataux tels que l'anoxie cérébrale, l'hémorragie cérébrale, l'ictère nucléaire, etc. La méningite, l'encéphalite et les encéphalopathies post-vaccinales sont des maladies infectieuses de la petite enfance qui peuvent affecter le développement cérébral du jeune enfant et causer par suite une DI (Inserm, 2016). Le traumatisme crânien est identifié comme l'une des principales causes de handicap. En effet, un enfant sur trois présente un handicap permanent (Anderson et al., 2012) et des troubles cognitifs tels que les troubles attentionnels, mnésiques et des fonctions exécutives consécutifs à un traumatisme crânien (Anderson et al., 2009).

1.3.2. Causes génétiques

Les causes génétiques sont rapportées dans 25% à 60% des cas de DI (Oliveira et al., 2020). Les facteurs génétiques impliqués incluent des variations génétiques telles que les aneuploïdies (surreprésentation ou absence de région chromosomique), les variations du nombre de copies et les répétitions en tandem de régions chromosomiques spécifiques (Ilyas et al., 2020). Ces dernières peuvent être à l'origine d'une série de troubles associés à la DI : par exemple les DI liées à l'X dont le syndrome de l'X fragile (Lubs et al., 2012), diverses ataxies, la maladie du motoneurone et l'épilepsie (Ilyas et al., 2020).

La trisomie 21 est la forme la plus connue et la plus fréquente de DI d'étiologie génétique (Ilyas et al., 2020). Elle est provoquée par une erreur de division cellulaire résultant en une copie supplémentaire du chromosome 21 (Asim et al., 2015). Phénotypiquement, la trisomie 21 inclue des caractéristiques dysmorphiques, des malformations congénitales et d'autres problèmes de santé comme des crises d'épilepsie. Elle est également associée à un plus grand déficit intellectuel, un risque élevé de maladie d'Alzheimer et de maladies cardiovasculaires (Asim et al., 2015; Ilyas et al., 2020; Lott & Dierssen, 2010). La trisomie 21 est associée à une psychopathologie caractérisée par des troubles externalisés et des troubles du comportement ainsi que des troubles internalisés tels que les troubles anxieux et dépressifs (Ersoy et al., 2018). Toutefois, les manifestations cliniques différent d'un individu à un autre en termes de comorbidité mais aussi de sévérité (Lott & Dierssen, 2010).

Parmi les syndromes liés à la DI, le syndrome d'Edwards et le syndrome de Patau résultent aussi d'une trisomie de chromosome (18 et 13 respectivement). Ils se manifestent par une atteinte du système nerveux central et sont liés à un taux de mortalité élevé (Cereda & Carey, 2012; Smith et al., 1960).

Les variations du nombre de copie en termes de duplication ou délétion sur de nouveaux gènes sont, mais pas toujours, associés aux DI (Ilyas et al., 2020). Les phénotypes sont caractérisés par des malformations congénitales, des microcéphalies et une petite taille (Mitra et al., 2009).

En ce qui concerne les mutations génétiques héritées qui causent la DI, ces dernières peuvent être soit autosomales récessives liées à un groupe hétérogène de DI syndromique et non syndromique, soit autosomales dominantes tel qu'il est le cas pour la sclérose tubéreuse, neurofibromatose et dystrophie myotonique, ou bien liées au chromosome X au niveau du gène jouant un rôle clé dans le développement cérébral et la plasticité cérébrale (Ilyas et al., 2020).

L'hétérogénéité génétique et clinique rend le diagnostic étiologique difficile. L'évolution des outils et méthodes d'évaluation permet d'améliorer la finesse du diagnostic étiologique. Ce dernier est d'une importance capitale dans l'évaluation du risque de transmission dans la famille mais surtout dans l'optimisation de la prise en charge des patients notamment lors de la présence de comorbidités telles que l'épilepsie.

2. Epilepsie et déficience intellectuelle

2.1. Prévalence de l'épilepsie dans la population DI

L'épilepsie est l'une des maladies les plus fréquentes au sein de la population souffrant de DI (Morgan et al., 2003). Pour rappel, la prévalence de l'épilepsie dans la population générale est inférieure à 1% (7,60 par 1 000 individus). Bien que la prévalence de l'épilepsie dans la population avec DI varie à travers les études, une méta-analyse (Robertson et al., 2015) a permis de l'estimer à 22,2%.

La prévalence de l'épilepsie augmente avec la sévérité de la DI. En effet, les études qui se sont concentrées sur la DI légère à modérée rapportent une prévalence estimée à 7,3% alors que celles focalisées sur des niveaux plus sévères l'estiment à 30,4% (Robertson et al., 2015).

De son côté, l'âge ne semble pas être significativement associé à la prévalence de l'épilepsie dans les DI. Les taux sont estimés à 26% pour les personnes âgées entre 19 et 49 ans en comparaison à 21,5% pour les personnes âgées de plus de 50 ans (Robertson et al., 2015). Toutefois, l'âge est associé à une augmentation de la prévalence de l'épilepsie dans les DI liées à la trisomie 21 avec une prévalence de 9% pour les personnes âgées de 19 à 49 ans contre 26% pour celles âgées de plus de 50 ans (Robertson et al., 2015).

D'autres syndromes tels que le syndrome de Rett et Angelman sont associés à des taux élevés d'épilepsie (environ 80% ; Ring, 2013). Le syndrome de Sturge Weber, de l'X fragile, de Lesch Nyhan, de Rubsenstein Taybli de Lowe ainsi que la sclérose tubéreuse sont aussi souvent associés à l'épilepsie (Clarke & Deb, 2009).

Inversement, certains syndromes épileptiques tels que le syndrome de West, de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet sont souvent associés à la DI (Berney & Deb, 2012).

2.2. Diagnostic de l'épilepsie dans la population avec DI

Le diagnostic de l'épilepsie se base en général sur une anamnèse et histoire détaillée, des témoignages des proches et, lorsqu'il est possible, par des analyses EEG (Chapman et al., 2011). Il est recommandé que le diagnostic soit effectué par un médecin spécialisé dans l'épilepsie (Stokes, 2004). Il est possible que certains services neurologiques ne soient pas spécifiquement formés à la DI, d'où une plus forte difficulté diagnostique au sein de la population DI. En effet, les services non formés aux particularités cliniques de la DI risquent de manquer à l'évaluation

formelle des risques environnementaux, des effets secondaires psychologiques et comportementaux mais aussi à la communication centrée sur la personne, nécessaires à l'évaluation au sein de cette population (Shankar et al., 2017). Une étude britannique rapporte que seulement la moitié des diagnostics d'épilepsie dans la population avec DI ont été effectués par un médecin expert dans l'épilepsie et que seulement la moitié des personnes diagnostiquées a bénéficié d'une investigation EEG (Reuber et al., 2008). En effet, il est plus difficile de récolter des données électroencéphalographiques auprès la population avec DI en comparaison avec la population générale (Ring et al., 2009). Les troubles du comportement en sont la première raison rapportée.

Ainsi, l'épilepsie est souvent mal diagnostiquée dans la population avec DI. Des diagnostics erronés sont rapportés dans 25% des cas (Stokes, 2004). La syncope, les troubles paroxystiques ou encore le trouble de conversion sont facilement confondus avec l'épilepsie (Chapman et al., 2011; Zaidi et al., 2000).

De même, le diagnostic de l'épilepsie peut être affecté par les troubles psychiatriques associés à la DI (Shankar et al., 2017). En effet, 50% des personnes avec DI manifestent des troubles psychiatriques (Cooper et al., 2007) avec un risque plus élevé en présence d'épilepsie active (Turky et al., 2011). Le diagnostic ainsi que le traitement de l'épilepsie peuvent ainsi être mis au défi (Shankar et al., 2017). De plus, les personnes avec DI manifestent des crises de différents types (Branford et al., 1998). La forte prévalence de stéréotypies comportementales complique la distinction entre les manifestations psychopathologiques et les manifestations cliniques de l'épilepsie. De plus, contrairement aux crises généralisées, les crises focales se manifestent de manières diverses. Pourtant, leur diagnostic repose sur une description relatée par la personne concernée ou un témoin proche. La confusion des manifestations épileptiques multiples et des

manifestations psychopathologiques est ainsi la principale cause de difficulté diagnostique dans cette population (Shankar et al., 2017).

2.3. Pronostic de l'épilepsie dans la population avec DI

Le pronostic de l'épilepsie est moins favorable dans la population avec DI en comparaison avec la population générale. En effet, deux tiers des personnes avec DI ne répondent pas de façon optimale au traitement antiépileptique (McGrother et al., 2006). La persistance des crises peut avoir des conséquences négatives sur la qualité de vie mais aussi sur la mortalité des personnes avec DI (Kerr & Bowley, 2001a, 2001b; Robertson et al., 2015) avec un risque plus élevé de mort subite inattendue dans l'épilepsie (Kiani et al., 2014).

En comparaison avec la population générale, les individus souffrant de DI présentent des taux plus élevés de comorbidités somatiques (Cooper et al., 2015). Les maladies gastro-intestinales et cardiovasculaires par exemple sont présentes à tous les âges et peuvent être présentes de manière conjointe (Cooper et al., 2015; Inserm, 2016). A son tour, l'épilepsie est également associée à plusieurs comorbidités somatiques telles que les maladies cardiovasculaires, gastro-intestinales, les accidents vasculaires cérébraux, la démence et la migraine (Gaitatzis et al., 2012). L'épilepsie est aussi associée à la paralysie cérébrale dans environ 30% des cas (Mesraoua et al., 2019). Ainsi, les personnes souffrant de DI et épilepsie portent le poids de la complexité de ces deux conditions.

3. Psychopathologie dans la population adulte avec DI

Il a longtemps été supposé que les personnes avec DI ne souffraient pas de troubles psychiatriques en raison du déficit développemental sur le plan intellectuel et émotionnel. Des

descriptions cliniques de patients accueillis dans des hôpitaux ont permis de réfuter cette supposition et de pointer l'intérêt de l'étude systématique de la psychopathologie au sein de cette population. Actuellement, la prévalence accrue des troubles psychopathologiques chez les personnes souffrant de DI est largement acceptée (Hemmings et al., 2013). Les critères diagnostics et les outils de référence influencent largement l'étude de la prévalence de la psychopathologie au sein cette population (Deb et al., 2020).

3.1. Difficulté diagnostique

Au cours de l'évaluation diagnostique, le phénomène d'occultation diagnostique (Reiss et al., 1982; Reiss & Szyszko, 1983), qui consiste à attribuer certaines manifestations psychopathologiques à des manifestations de la DI, peut constituer un biais à l'évaluation et, par suite, à l'accès à des prises en charge appropriées (Cooper et al., 2003). L'évaluation est aussi mise à mal par les capacités de communication verbale et d'élaboration du vécu interne souvent limitées chez les adultes avec DI (Cooper et al., 2003). Une communication appropriée aux capacités de la personne avec DI et tenant compte des possibilités de suggestibilité est primordiale au cours de cette étape de l'exploration diagnostique (Cooper et al., 2003). Les informations communiquées par les proches (parents, éducateurs, moniteurs, etc.) sont également d'une grande importance. Cependant, ces informations peuvent être limitées lorsqu'elles sont rapportées par un proche qui ne connait pas assez bien le patient. En effet, il peut être plus difficile pour ce dernier de réussir à identifier les changements psychopathologiques importants manifestés par le patient.

Ainsi, l'utilisation de critères diagnostiques ne prenant pas en compte la présence de troubles du neurodéveloppement peut affecter la prise en charge des personnes souffrant de DI. Les résultats de la recherche clinique (en termes de prévalence, incidence, évaluation de certaines

interventions et des facteurs de risque et de protection) sont également affectés par le choix des critères diagnostiques en termes de représentativité de la population étudiée (Cooper et al., 2003).

3.2. Validité des systèmes de classification standards

En ce qui concerne la classification et la catégorisation des troubles psychopathologiques, la validité des systèmes de classification standards appliqués à la population avec DI est encore débattue (Hemmings et al., 2013). En effet, les critères standards présentés par la CIM et le DSM peuvent s'appliquer aux DI légères (Cooray & Tyrer, 2000) mais montrent leurs limites face aux DI plus sévères (Cooper & Bailey, 2001; Cooper & Collacott, 1996; Sturmey, 1995, 1998). Dans ce sens, la littérature formule une critique focalisée sur plusieurs points (Cooper et al., 2003).

En premier lieu, le besoin d'équivalents comportementaux à la place des symptômes basés sur le langage verbal est évoqué. En effet, la majorité des critères diagnostiques est basée sur des symptômes verbaux qui ne peuvent s'appliquer auprès d'individus avec des capacités de communication limitées. De même, les critères verbaux requièrent des compétences intellectuelles permettant l'accès à des concepts compliqués tels que la culpabilité ou le désespoir par exemple. Ce qui peut être le cas dans la DI légère mais ne l'est souvent pas dans les niveaux plus sévères de DI.

En second lieu, Cooper et al. (2003) soulignent la difficulté d'appliquer les critères standards relatifs à la schizophrénie et des troubles psychotiques. En effet, la catégorie relative à la schizophrénie et les troubles psychotiques comporte de nombreuses sous-catégories. La psychopathologie ainsi classée repose sur l'identification de symptômes à travers la

communication verbale. Lorsque les capacités de communication du patient sont limitées, la fiabilité de la psychopathologie à classer et, par suite, la validité de la sous-classification sont remises en question.

Ensuite, le statut des phénotypes comportementaux et les comportements problématiques en tant que manifestations de la DI ou non n'est pas clairement traité dans les manuels de classification standards. Ce qui augmente le risque de sous- mais aussi de sur- diagnostic de certains troubles psychopathologiques tels que les troubles du comportement.

Enfin, l'utilisation des catégories de troubles organiques dans la population avec DI est particulièrement critiquée. En effet, la CIM 10, par exemple, suggère que lorsqu'une personne présente un trouble lié à une atteinte cérébrale il faut se référer à la catégorie de troubles organiques. Cela impliquerait une évaluation clinique potentiellement incomplète du patient avec DI. Les facteurs sociaux, psychologiques et développementaux indispensables à la compréhension de la pathologie et à sa prise en charge seraient ainsi exclus (Cooper et al., 2003). De même, le lien temporel entre le trouble psychiatrique et l'atteinte organique (début et fin) ne peut pas s'appliquer dans le cas de la DI en raison de la chronicité des troubles.

Ce manque de clarté dans les critères standards de diagnostic a conduit à un manque de cohérence diagnostique et à des difficultés d'interprétation et de comparaison des études qui se sont intéressées à la psychopathologie dans la population avec DI (Cooper et al., 2003).

3.3. Troubles psychiatriques

3.3.1. Prévalence globale des troubles psychiatriques

Tout d'abord, il a été démontré que la prévalence des troubles psychiatriques varie en fonction des systèmes de classifications. Cooper et al. (2007) ont trouvé des taux de prévalence plus faibles lorsque des systèmes de classifications standards étaient utilisés (13,9% avec le DSM-IV-TR et 14,5% avec la CIM 10) en comparaison aux taux relevés par le diagnostic clinique effectué par un médecin psychiatre (22,4%) et ceux relevés en utilisant les critères diagnostiques à utiliser avec les adultes avec DI (Diagnostic criteria - learning disabilities DC-LD ; Royal College of Psychiatrists, 2001 ; 19,1%).

De plus, la prévalence des troubles psychiatriques dans la population avec DI varie également en fonction de la définition qui leur est attribuée ainsi qu'à la décision d'y inclure ou non les troubles du comportement et les TSA. Cette décision est influencée par la relation complexe entre la DI et les troubles du comportement. Avec une étiologie multifactorielle incluant les facteurs médicaux, psychiatriques, psychologiques et socio-environnementaux, les troubles du comportement peuvent se manifester sous différents types : l'agressivité, la destruction de biens, les comportements perturbateurs, les comportements d'automutilation, la stéréotypie, les comportements sexuellement inappropriés et nuisibles, etc. (Hemmings et al., 2013). Les troubles du comportement sont présents dans environ 62% des adultes avec DI (Deb et al., 2001a; Hemmings et al., 2013; Lundqvist, 2013) avec des taux plus bas pour les formes plus sévères de troubles du comportement (18,7%-30% ; Lundqvist, 2013). L'inclusion des troubles du comportement dans l'estimation de la prévalence des troubles psychopathologiques renvoie à des taux plus élevés dans la population avec DI (40,9% ; Cooper et al., 2007) par rapport à la population générale sans DI (16% ; Meltzer et al., 2003). Une récente méta-analyse estime la

prévalence des troubles psychopathologiques dans la population avec DI à 35,5% tous systèmes de classification confondus (Mazza et al., 2020).

Lorsque les TSA et du comportement sont exclus, le taux diminue passant de 40,9% à 14,5% (Cooper et al., 2007; Deb et al., 2001b; Görmez & İsmet, 2017). Ce taux semble similaire à celui de la population générale (16% ; Cooper et al., 2007; Deb et al., 2001b).

La particularité des manifestations cliniques des troubles psychiatriques dans la population souffrant de DI est souvent confondue avec des manifestations de troubles du comportement. Il nous parait indispensable de distinguer entre les deux catégories dans un souci de sensibilisation et de promotion d'une prise en charge optimale de cette population.

Ainsi, dans ce travail de thèse, nous nous intéressons aux troubles psychiatriques, notamment aux troubles de l'humeur, aux troubles anxieux et aux troubles psychotiques, observés dans la population avec DI en tentant de faire ressortir les manifestations spécifiques des troubles dans cette population.

3.3.2. Troubles de l'humeur

Les troubles dépressifs sont les troubles de l'humeur les plus rapportés dans la littérature relative à la population adulte avec DI. La prévalence de ces derniers dans la population d'adultes avec DI est estimée entre 2,2% et 8% selon les critères de la CIM 10 (Cooper et al., 2007; Deb et al., 2001b; White et al., 2005). Lorsque les critères du DC-LD sont appliqués, la prévalence est estimée à 5,7% (Cooper et al., 2007).

En se basant sur le DC-LD, Cooper et al. (2007) ont pu estimer un taux de dépression de 3,8% au sein d'une population de 1 023 adultes avec DI. Le taux était de 3,8% dans le groupe avec

DI légère, 4,4% dans le groupe avec DI modérée, 4,6% dans le groupe avec DI sévère et 2,2% dans le groupe avec DI profonde. Marston et al. (1997) pour leur part, ont identifié les principales caractéristiques de la dépression des adultes avec DI. Selon ces auteurs, les trois caractéristiques diagnostiques principales de la CIM 10 sont retrouvées, à savoir l'humeur dépressive, la baisse d'énergie et la baisse d'intérêt. Cependant, la symptomatologie évolue en fonction de la sévérité de la DI. Dans le groupe souffrant de DI légère, les symptômes étaient principalement la variation diurne de l'humeur, la perte d'énergie, la perte d'intérêt, la perte de poids ainsi que la baisse de l'estime de soi et les pleurs. Cela concorde avec les critères diagnostiques standards. Dans le groupe avec DI modérée, seule la perte de poids subsiste comme symptôme de dépression. Dans ce groupe, les comportements d'automutilation, la baisse de la communication et l'isolement social deviennent des caractéristiques principales du trouble dépressif. Dans le groupe avec DI sévère à profonde, la perte de poids et l'isolement social sont remplacés par les cris et l'agressivité. Ces résultats renvoient à l'importance des équivalents comportementaux des symptômes dépressifs dans la population avec des niveaux de DI plus sévères.

Dans la population avec DI comme dans la population générale, certains facteurs comme le fait d'être une femme, de fumer, d'avoir fait face à des événements traumatisants et un nombre élevé de visites chez le médecin sont associés à la dépression (Cooper et al., 2007). Cependant, contrairement à la population générale, l'obésité, le chômage, de même que la présence d'un handicap auditif ne sont pas associés significativement à la dépression dans la population avec DI (Cooper et al., 2007).

Certains facteurs biologiques tels que les systèmes neurocomportementaux, les neurocircuits et les systèmes de neurorégulation sont associés aux troubles de l'humeur ainsi qu'à la DI

(Sikabofori & Iyer, 2012). Une association significative entre les troubles dépressifs et les maladies chroniques telles que l'épilepsie est également rapportée (Hermans et al., 2013; Mendez et al., 1994).

3.3.3. Troubles anxieux

En ce qui concerne les troubles anxieux, la prévalence se situe entre 2,2% et 15,12% (Arshad et al., 2011; Bond et al., 2020; Cooper et al., 2007; Deb et al., 2001b; Hermans et al., 2013; White et al., 2005). Lorsque la même population est évaluée selon les différentes classifications diagnostiques, les taux de troubles anxieux sont de 2,4% selon les critères du DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), 2,8% selon ceux de la CIM 10 (World Health Organization, 1993), 3,1% selon les critères du DC-LD (Royal College of Psychiatrists, 2001) et 3,8% selon le diagnostic psychiatrique réalisé par un professionnel spécialisé (Cooper et al., 2007). De même, les taux de diagnostic clinique de troubles anxieux sont de 6% pour les adultes avec DI légère et de 2,4% pour ceux présentant des niveaux plus sévères de DI (Cooper et al., 2007).

Le diagnostic clinique suite à l'évaluation psychiatrique a fait ressortir un taux de 1,7% de trouble anxieux généralisé (Cooper et al., 2007). En se basant sur les critères de la CIM 10, un taux de 2,2% a été retrouvé dans une étude de Deb et al. (2001). La symptomatologie du trouble anxieux généralisé est variable bien que dominée par une anxiété généralisée non dépendante du contexte environnemental. L'expression verbale de l'anxiété peut être possible chez certaines personnes avec DI. Une irritabilité persistante, des troubles du sommeil ainsi que des plaintes somatiques peuvent aussi constituer l'expression du trouble. Les manifestations comportementales peuvent également être l'expression principale ou secondaire du trouble anxieux généralisé (Sturmey, 2002).

Les troubles phobiques sont, à leur tour, retrouvés dans 4,4% des adultes avec DI (Deb et al., 2001b). L'agoraphobie est retrouvée dans 0,7% des cas, la phobie sociale et le trouble panique sont retrouvés à des taux de 0,3% et 0,2% respectivement (Reid et al., 2011). Des symptômes de phobie sociale sont particulièrement rapportés chez les personnes souffrant du syndrome de l'X fragile (Bailey & Andrews, 2003). Des signes d'anxiété peuvent se manifester bien que la personne avec DI ne soit pas capable d'en formuler le vécu. Les manifestations comportementales permettent, toutefois, l'évaluation la plus fiable de l'anxiété phobique (Matson et al., 1997).

Le diagnostic de trouble obsessionnel compulsif présente une difficulté particulière dans la population avec DI (Bailey & Andrews, 2003) du fait que les manifestations obsessionnelles peuvent être des symptômes de nombreux autres troubles mentaux, y compris la schizophrénie et l'autisme (Hemmings, Deb, et al., 2013). Une prévalence se situant entre 1,2% et 3,5% est cependant rapportée dans certaines études (Cooper, 1997; Meltzer et al., 1997; Vitiello et al., 1989).

Les troubles anxieux semblent être associés au fait de ne pas avoir une occupation de jour et la présence d'événements de vie stressants. Le fait d'avoir été résident de longue durée dans un hôpital est, à son tour, suggéré comme facteur protecteur (Reid et al., 2011). Le vécu institutionnel permet de développer des mécanismes de défense pour faire face à l'anxiété générée par le milieu. D'un autre côté, l'autonomie et les responsabilités réduites peuvent expliquer les faibles taux d'anxiété au sein de la population ayant fréquenté des institutions de soin sur de longues périodes (Reid et al., 2011). Une autre explication en lien avec le caractère médical de l'institution en question pourrait être formulée. En effet, une plus grande prescription de traitements médicamenteux sous forme d'anxiolytiques, antidépresseurs et

antiépileptiques est observée dans cette population (Axmon et al., 2019) avec entre 20% et 45% de prescription de psychotropes pour les personnes avec DI (Deb et al., 2009). De même, l'hospitalisation de longue durée implique des manifestations cliniques et des comorbidités somatiques ou comportementales importantes, souvent chroniques. De ce fait, la probabilité d'un traitement médicamenteux plus lourd avec un effet stabilisateur de l'humeur plus important est considérable.

3.3.4. Troubles psychotiques

La prévalence des troubles psychotiques dans la population adulte avec DI se situe entre 1,3% et 17,6% (Bouras et al., 2003; Cooper et al., 2007; Deb et al., 2009; He et al., 2018; Morgan et al., 2008; White et al., 2005). Lorsque l'on compare la prévalence des troubles psychotiques au sein d'une même population en fonction des différents critères diagnostiques, le taux le plus bas correspond aux critères du DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) avec un taux de 2,4%, et le taux le plus élevé de 3,8% est rapporté suite au diagnostic clinique (Cooper et al., 2007). Les taux semblent aussi plus élevés dans la population avec DI légère (5,8%) par rapport à la population avec DI modérée à profonde (3,5% ; Cooper et al., 2007). La comparaison de la prévalence des troubles psychotiques au sein d'une même population d'adultes avec DI modérée à sévère en fonction des critères nosographiques ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (Bailey, 2007). En ce qui concerne plus spécifiquement la schizophrénie, les taux sont estimés entre 3,1% et 20,3% au sein de la population souffrant de DI (Arshad et al., 2011; Deb et al., 2001b; He et al., 2018).

Une association entre les troubles psychotiques et les troubles du comportement est décrite dans la population avec DI légère (Axmon et al., 2018). Cette association n'est cependant pas retrouvée dans la population avec des niveaux de DI plus sévères (Axmon et al., 2018). Une

explication possible pourrait renvoyer au phénomène d'occultation du diagnostic dans les populations avec des niveaux de DI plus sévères. En effet, les troubles du comportement indiquant une symptomatologie psychotique sont plus aisément identifiables dans les DI plus légères (Axmon et al., 2018). Avec cela, le risque de sur-diagnostic reste présent, notamment lorsque les symptômes sont directement attribués à la psychose et la pathoplasticité n'est pas examinée. Au contraire, dans les niveaux plus sévères de DI, ces symptômes sont plus communément attribués à la DI. Pour ces raisons, le diagnostic de schizophrénie et des troubles psychotiques est particulièrement compliqué dans les DI modérées à profondes (Royal College of Psychiatrists, 2001).

La comparaison d'adultes souffrant de troubles du spectre schizophrénique avec et sans DI fait ressortir l'association de la DI avec un nombre plus important d'événements de vie stressants mais aussi avec l'épilepsie (Bouras et al., 2004).

3.4. Prise en charge des adultes avec DI présentant des troubles psychiatriques

Etant donné la diversité des manifestations de la DI, la prise en charge de cette population est variée et évolutive. Elle est variée en fonction de la sévérité de la DI ainsi que de ses comorbidités. Elle est évolutive en fonction de l'âge et des habilités de la personne au cours des différentes périodes de vie.

L'objectif décrit par l'Agence Nationale de l'Evaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux (ANESM) est d'accompagner les personnes souffrant de DI en fonction des situations et des facteurs personnels et environnementaux (ANESM, 2017). Cet accompagnement a pour but de compenser les difficultés retrouvées dans différents domaines. Il vise, entre autres, l'accès au suivi médical, une meilleure compréhension de l'environnement

immédiat ou élargi, un meilleur repérage spatiotemporel, un accès au logement ou hébergement adapté, le développement des capacités de gestion de la vie quotidienne, une formation ou un emploi adapté, l'accès à la culture et à un développement de la vie sociale.

Dans ce sens, différentes structures médico-sociales proposent des accueils de jour ou des prises en charge en interne dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie des adultes avec DI. En ce qui concerne la population adulte, nous pouvons mentionner les Centres médico-psychologiques, les Maisons d'Accueil Spécialisées, les Foyers d'Accueil Médicalisés, les Centres d'Activité de Jour, les Services d'Accompagnement à la Vie Sociale, etc. Chaque structure présente une prise en charge et un objectif d'accompagnement spécifiques couplés à une prise en charge psychiatrique et psychologique. Les prises en charge des troubles psychiatriques s'effectuent également auprès des services psychiatriques hospitaliers en externe ou en interne, des hôpitaux de jour, des Centres Médico-Psychologiques mais aussi auprès des professionnels libéraux.

De par la spécificité des manifestations psychopathologiques au sein de cette population, une formation spécifique est préférable dans l'identification de cibles d'intervention adaptées (Straetmans et al., 2007).

3.4.1. Pharmacothérapie

En médecine générale, les personnes avec DI reçoivent significativement plus de prescriptions de psychotropes par rapport à la population générale (Straetmans et al., 2007). Les prescriptions contiennent également des doses élevées (Deb et al., 2009). Les prescriptions peuvent avoir lieu en présence ou non de diagnostic psychiatrique. Comme il a été cité plus haut, les troubles psychiatriques sont fortement associés aux troubles du comportement au sein de cette population. Dans ce sens, des antidépresseurs peuvent être utilisés pour traiter des comportements d'automutilation, sans que le diagnostic de trouble dépressif ait pu être

confirmé (Unwin & Deb, 2010). Au Royaume Uni, un guide national a été mis en place afin de mieux cadrer l'usage des médicaments psychotropes dans le traitement des troubles du comportement au sein de la population avec DI (Unwin & Deb, 2010). Ce guide rappelle notamment le manque de données empiriques sur l'efficacité de ses traitements et de leurs effets secondaires. En effet, les données actuelles reposent essentiellement sur des études observationnelles et rétrospectives et très rarement sur des études longitudinales ou interventionnelles. Cela rend difficile l'analyse de l'efficacité et des effets indésirables à long terme des traitements.

Toutefois, l'utilisation de certains traitements antidépresseurs (Janowsky et al., 2005), stabilisateurs de l'humeur et antiépileptiques (Deb et al., 2008) montrent une certaine efficacité dans le traitement des troubles du comportement.

Le guide insiste également sur la nécessité d'une exploration et d'une prise en charge interdisciplinaire dans le traitement des troubles psychiatriques et du comportement dans la population avec DI (Unwin & Deb, 2010).

3.4.2. Psychothérapie

Pendant longtemps, la psychothérapie a été considérée comme non applicable auprès de la population avec DI. De même, les manifestations psychopathologiques étaient généralement attribuées à la DI. Cependant, il est maintenant communément accepté que les interventions psychothérapeutiques, notamment les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), sont non seulement efficaces mais grandement bénéfiques à cette population (Flynn, 2012). Ainsi, les TCC ont montré leur efficacité dans le traitement des troubles de l'humeur (Ghafoori et al., 2010; Hamers et al., 2018), de l'anxiété (Dagnan et al., 2018; Porcelan et al., 2019), du trauma (Stenfert Kroese et al., 2016) mais aussi de la douleur (McManus et al., 2014) chez les adultes

avec DI. D'autres types de psychothérapies (psychodynamique, systémique, etc.) sont appliquées auprès de la population avec DI. Toutefois, l'efficacité de ces dernières n'a pas été autant étudiée que celle des TCC, probablement en raison du manque de structure de ces thérapies contrairement aux TCC. Indépendamment du type de psychothérapie, il importe d'en adapter le contenu aux capacités cognitives et verbales du patient ainsi qu'aux besoins de ce dernier (Dagnan, 2007; Whitehouse et al., 2006).

Enfin, les patients apprécient le fait d'avoir la possibilité de parler de leur(s) problème(s) au cours des séances de psychothérapie, d'être valorisé et de bénéficier d'une relation thérapeutique caractérisée par l'empathie et la validation. Ils apprécient également les changements que cela peut engendrer dans leur quotidien (Pert et al., 2013).

3.5. Epilepsie, déficience intellectuelle et troubles psychiatriques

Certaines études rapportent des éléments psychopathologiques chez les adultes souffrant à la fois de DI et d'épilepsie. Toutefois, aucun consensus n'est actuellement admis en ce qui concerne le rôle de l'épilepsie dans le développement de la psychopathologie des adultes souffrant de DI.

Cependant, contrairement aux troubles psychiatriques, plusieurs recherches se sont intéressées aux troubles du comportement au sein de cette population. Ainsi, trois revues systématiques ont conclu que l'épilepsie n'est pas associée aux troubles du comportement (Blickwedel et al., 2019; de Winter et al., 2011; van Ool et al., 2016). Cependant, une méta-analyses récente, à laquelle nous avons participé, a trouvé une association statistiquement significative entre l'épilepsie et les troubles du comportement chez les adultes avec DI (Deb et al., 2020). La fiabilité de l'association est toutefois remise en question par sa faiblesse statistique.

En ce qui concerne les troubles psychiatriques, l'influence de l'épilepsie est encore débattue. L'atteinte neurologique sous-jacente à l'épilepsie et à la DI constituerait un facteur de risque de développement de troubles psychiatriques (Arshad et al., 2011). Toutefois, la prise de médicaments antiépileptiques avec des propriétés de stabilisation de l'humeur est associée à une réduction des troubles (Brodie et al., 2016; Cooper et al., 2007; Deb et al., 2001b; Snoeijen-Schouwenaars et al., 2019).

Notre question de recherche s'articule ainsi autour du rôle de l'épilepsie dans le développement des troubles psychiatriques au sein de la population souffrant de DI. L'épilepsie est-elle associée aux troubles psychiatriques dans cette population et quels sont les facteurs impliqués dans cette association ?

Pour réponde à notre question de recherche et contribuer à la littérature de synthèse, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature et une méta-analyse des données ainsi récoltées.

Chapitre 2 : Revue systématique et méta-analyse de l'association de l'épilepsie et la psychopathologie chez les adultes souffrant de déficience intellectuelle

1. Contexte et objectifs

Comme il a été mentionné plus haut, l'association de l'épilepsie aux troubles psychiatriques chez les adultes souffrant de DI est sujette à débat. Van Ool et al., (2016) ont tenté de répondre à la question à travers une revue systématique des troubles neuropsychiatriques au sein de la population présentant une DI et une épilepsie. Toutefois, ces auteurs ne font pas de distinction entre les enfants et les adultes. De même, leur revue intègre seulement deux études sur les troubles psychiatriques. Les 15 autres études sélectionnées concernent les troubles du comportement. Comme évoqué précédemment, nous avons contribué à littérature avec une revue systématique avec méta-analyse focalisée sur l'association entre l'épilepsie et les troubles du comportement chez les adultes souffrant de DI (Deb et al., 2020). Il manquait néanmoins de la littérature de synthèse spécifique aux troubles psychiatriques dans la population souffrant d'épilepsie et DI. Ainsi, l'objectif de la présente étude était de réaliser une revue systématique avec méta-analyse afin d'évaluer l'association de l'épilepsie aux troubles psychiatriques dans la population adulte avec DI. Nous visions également à identifier les caractéristiques de l'épilepsie (type, fréquence de crises, etc.) associées à la survenue des comorbidités psychiatriques dans cette population.

2. Méthodologie

2.1. Protocole de recherche

Notre protocole et stratégie de recherche se basent sur le guide de PROSPERO (International prospective register of systematic reviews, 2016) et le formulaire de PRISMA-P (Moher et al., 2015).

Le protocole est destiné à fournir la logique de la revue ainsi que la méthodologie et l'approche d'analyse préétablies avant d'entamer la revue systématique. La préparation du protocole permet de réfléchir à l'avance les détails nécessitant un examen plus approfondi et évite la nécessité de multiples modifications des informations d'enregistrement à posteriori dans PROSPERO.

PROSPERO est une base de données internationale de revues systématiques dans le domaine des soins de santé et des services sociaux. Les principales caractéristiques du protocole de la revue sont enregistrées dans un dossier permanent sur PROSPERO. Ce dernier permet ainsi de fournir une liste exhaustive des revues systématiques évitant ainsi la duplication des travaux. Avec l'objectif de minimiser les risques de biais, PROSPERO favorise la transparence et permet la comparaison des résultats des revues avec le protocole planifié préalablement (International prospective register of systematic reviews, 2016).

Le formulaire PRISMA-P guide les auteurs dans la préparation des protocoles pour les revues systématiques et les méta-analyses prévues en leur fournissant un minimum d'éléments à inclure dans le protocole.

La revue systématique que nous avons effectuée a été enregistrée au préalable sur PROSPERO. Elle est consultable sous la référence suivante : CRD42020178083.

2.2. Stratégie de recherche

Nous avons effectué une recherche exhaustive des études pertinentes dans quatre bases de données : Embase, PsycInfo, PubMed et DARE.

Notre recherche s'est focalisée sur les articles publiés entre le 1er janvier 1985 et le 31 mai 2020 en français et en anglais.

Nous avons également effectué une recherche manuelle pour les articles publiés sur les dix dernières années de 2010 à 2020 dans six journaux spécifiques : trois journaux sur l'épilepsie : *Epilepsia*, *Seizure* et *Epilepsy & Behavior* et trois journaux spécifiques à la DI : *Journal of Intellectual Disability Research*, *Journal of Applied Research In Intellectual Disabilities*, et *Research in Developmental Disabilities*.

2.3. Termes utilisés pendant la recherche

Nous avons recherché chaque base de données en utilisant des termes spécifiques à la DI, à l'épilepsie et aux troubles psychiatriques.

Nous avons choisi les termes suivants pour référer à la DI :

« Intellectual disability » OU « Learning disability » OU « Learning disorder » OU « Learning difficulties » OU « Mental disabilities » OU « Neurodevelopmental disorders » OU « NDD » OU « ID » OU « LD » OU « Mental retardation » OU « Mental handicap » OU « Mental deficiency ».

En ce qui concerne l'épilepsie, les termes employés ont été comme suit :

« Epilepsy » OU « Epilepsy syndrome » OU « Seizures » OU « Seizure disorders » OU « Epileptic seizures » OU « AED » OU « Anti-epileptic drugs ».

Les termes suivants ont été utilisé pour référer aux troubles psychiatriques :

« Psychiatric illness » OU « Psychiatric disorders » OU « Schizophrenia » OU « Psychosis » OU « Depression » OU « Major depressive disorder » OU « Bipolar disorder » OU « Mania » OU « Hypomania » OU « Anxiety disorders » OU « Anxiety » OU « Obsessive Compulsive Disorder » OU « OCD » OU « Phobia » OU « Phobic disorders » OU « Personality disorder » OU « Dementia ».

2.4. Critères de sélection des études pour la revue systématique

Nous avons adapté une liste de critères d'éligibilité en nous basant sur le guide de PROSPERO (International prospective register of systematic reviews, 2016) et le guide des revues de Cochrane (Lefebvre et al., 2019).

Les critères d'éligibilité retenus pour cette revue sont :

- La présence d'un groupe de participants avec épilepsie et DI. Ce groupe doit être comparé avec un groupe témoin de participants avec DI sans épilepsie. Dans le cas où l'étude ne présente pas de groupe témoin de participants avec DI sans épilepsie, il est nécessaire que cette étude présente des informations sur les troubles psychiatriques associés aux variables liées à l'épilepsie et au traitement antiépileptique.
- Tous les participants doivent présenter une DI.
- Tous les participants doivent être identifiés comme des adultes par les auteurs de l'étude.

- L'étude doit être basée sur des critères diagnostiques standardisés.
- Un échantillon minimum de 10 participants est requis.

2.5. Types d'études sélectionnées

Pour notre revue systématique et méta-analyse, nous avons inclus des études quantitatives avec différentes méthodologies. Des études randomisées ou non-randomisées, des études observationnelles ou transversales avec ou sans groupe témoin. Les études présentant un groupe témoin apparié ou non apparié ont également été incluses. Nous avons inclus des études présentant la prévalence des troubles psychiatriques de manière générale mais aussi les études présentant la prévalence de différents types de troubles psychiatriques dans un groupe d'adultes avec DI et épilepsie et la comparant à un groupe témoin d'adultes avec DI sans épilepsie au sein de la même cohorte.

De même, nous avons inclus les études présentant les résultats de participants avec DI et épilepsie mais sans les comparer avec un groupe témoin avec DI sans épilepsie. Ces études ont permis d'évaluer l'association des troubles psychiatriques avec les variables liées à l'épilepsie.

La méthode utilisée pour évaluer les troubles psychiatriques de manière générale ou spécifique n'a pas été déterminante dans l'inclusion des études. De ce fait, nous avons inclus les études présentant des données issues d'évaluation à l'aide d'outils standardisés, de notes cliniques, de questionnaires symptomatologiques et d'entretiens semi structurés réalisés par des cliniciens ou des professionnels formés.

2.6. Participants

Tous les participants étaient identifiés comme des adultes par les auteurs des études incluses. Ainsi, ceux-ci étaient âgés de 16 ans ou plus. Ce choix est motivé par le fait que l'âge limite

pour la définition de l'âge adulte varie d'un pays à l'autre et d'une étude à l'autre à des fins juridiques et administratives.

Tous les participants présentaient une DI (avec tous les niveaux de sévérité) et présentaient différents types de troubles psychiatriques.

Le consentement éthique n'a pas été requis pour la revue systématique et méta-analyse puisqu'aucune donnée individuelle relative aux participants n'a été collectée ou analysée.

2.7. Analyses secondaires

Dans l'objectif d'analyser le rôle de l'épilepsie dans le développement de différents types de troubles psychiatriques, nous avons récolté les données liées à la comparaison des groupes avec épilepsie et sans épilepsie par rapport aux troubles psychotiques, aux troubles dépressifs, aux troubles anxieux, aux troubles de la personnalité et enfin à la démence.

Afin d'identifier le rôle de différents facteurs liés à l'épilepsie dans le développement des troubles psychiatriques en général ou d'une manière plus spécifique, nous avons récolté les données de comparaison des sous-groupes en fonction du type de crise d'épilepsie, de la fréquence des crises et du traitement pharmacologique en termes de polypharmacie ou monopharmacie.

2.8. Processus de sélection des études pertinentes

Nous avons effectué la recherche dans les quatre bases de données mentionnées plus haut. Suite à chaque recherche, les références ont été enregistrées sur le logiciel de gestion de références Zotero (Corporation for Digital Scholarship, 2019).

Les titres ont fait l'objet d'une recherche de termes clés. Les études sur des populations non humaines, les études impliquant des enfants et les études impliquant une population sans DI ont été retirées de la sélection. Les doublons ont été identifiés par Zotero. Par la suite, nous avons procédé à les enlever manuellement. Les résumés des études restantes ont été évalués par nous-même et un deuxième auteur à l'aide des critères d'éligibilité prédéfinis (Figure 8). L'évaluation s'est effectuée de manière indépendante et nous n'avions pas connaissance des scores l'un de l'autre. Les divergences de scores identifiées par la suite ont été examinées et discutées jusqu'à ce que nous parvenions à leur résolution par consensus. Il n'y a pas eu besoin de l'intervention d'un troisième auteur à cette fin.

Nous avons ensuite procédé à rassembler les textes complets des études qui répondaient aux critères d'inclusion ou celles qui étaient préalablement évaluées comme incertaines. Les textes complets ont été par la suite revus et évalués par nous-même et un second auteur en se basant sur le même formulaire de critères d'éligibilité (figure 8) utilisé pour l'évaluation des résumés des études.

Le processus de sélection est rapporté à l'aide du diagramme de flux PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses ; Figure 9). Il n'a pas été nécessaire qu'un troisième auteur arbitre sur les divergences.

Inclusion and exclusion criteria

Author:
Year of publication:
Journal:
Volume and issue number:
Reviewer's name:
Date of scoring:

Study design: Does the study have an experimental group (EP) and a control group (non-EP)?	Y	N	U
If the study does not have a non-EP control group, does it provide information on psychiatric disorders in relation to epilepsy and antiepileptic drug related factors?	Y	N	U
Population: Do all participants have an ID (defined using a standardised method)?	Y	N	U
Mention the method used for ID diagnosis (if known):			
Mention the method of epilepsy diagnosis (if known):			
Outcome: Are standardised, measurable/ repeatable outcome measures used (psychiatric disorders)?	Y	N	U
How were psychiatric disorders defined (if known)?			
Age: Are all participants aged 16 years or over?	Y	N	U
Number of participants: Are there 10 or more participants?	Y	N	U

If all yes, include for review.	**Y**	**N**	**U**
If uncertain get full paper for further check.	**Y**	**N**	**U**
If not all yes and no uncertainty exclude:	**Y**	**N**	**U**
Set aside papers with less than 10 participants.	**Y**	**N**	**U**

Y: yes; N: No; U: uncertain.

Figure 8. Formulaire de critères d'éligibilité utilisé dans l'évaluation des résumés et des textes complets des études (version en anglais utilisée lors de la revue systématique).

2.9. Extraction des données

Nous avons recueilli les données des études sélectionnées de manière indépendante avec un deuxième auteur. Pour ce faire, nous avons utilisé un proforma standardisé d'extraction des données (annexe 2) adapté du guide de Cochrane pour les revues systématiques (Higgins et al., 2021). Un troisième auteur de la revue a vérifié l'exactitude des données collectées.

2.10. Méta-analyse

Pour effectuer la méta-analyse, nous avons utilisé le logiciel de méta-analyse RevMan 5.3 pour Windows 10 (The Cochrane Collaboration, 2014). Nous avons décidé d'utiliser un modèle à effets aléatoires. Ce choix est motivé par le fait que les études sélectionnées utilisent différentes méthodologies de recherche. Etant donné que la majorité des études présentent les taux de prévalence au sein des différents groupes alors que d'autres, moins nombreuses, présentent les moyennes et écarts types, nous avons choisi de n'inclure que les études présentant les taux de prévalence des troubles psychiatriques dans chaque groupe (le groupe épilepsie contre le groupe témoin sans épilepsie) dans la méta-analyse.

Nous avons indiqué les odds ratio (OR), l'intervalle de confiance (IC) à 95% et la valeur de p du graphique en forêt ainsi construit. La significativité statistique a été déterminée à $p<0,05$.

Nous avons testé l'hétérogénéité des études en nous basant sur les valeurs du Chi carré et I carré. Suivant les recommandations du guide de Cochrane pour les revues systématiques (Higgins et al., 2021), l'hétérogénéité a été considérée minimale lorsqu'elle se situait en dessous de 40% et importante lorsqu'elle se situait au-dessus de 50%.

Dès lors que l'hétérogénéité a été considérée comme importante, nous avons effectué une analyse de sensibilité.

2.11. Evaluation du risque de biais et analyse de sensibilité

Le formulaire SIGN 50 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network et al., 2008) a été utilisé pour évaluer la qualité des 29 études inclus dans notre revue systématique (annexe 3). De plus, nous avons évalué le risque de biais de 25 études comparant le groupe cible à un groupe témoin à l'aide de l'outil Cochrane Risk of Bias (Sterne et al., 2019).

Le biais de publication a été évalué en utilisant les graphiques en entonnoir et le test d'Egger. De même, les études incluses ont été évaluées en termes de cohérence et de précision. Nous avons exclu les études estimées de mauvaise qualité. Enfin, nous avons évalué la qualité de notre revue systématique en utilisant les critères d'AMSTAR 2 (Shea et al., 2017).

3. Résultats

3.1. Résultats de la recherche

Nous avons évalué un total de 2594 articles en se basant sur les titres. Suite à cela, nous avons exclu 2539 articles. Les 55 articles restants étaient tous en anglais, aucun article en français n'a été sélectionné pour l'évaluation des résumés. Les résumés des 55 articles ont été évalués en utilisant les critères d'éligibilité. Onze articles ont ainsi été exclus.

Nous avons détecté six articles supplémentaires grâce à la recherche manuelle et le croisement des références.

Nous avons évalué 50 articles complets en se basant sur les critères d'éligibilité. Nous avons inclus les 29 articles ayant répondu à tous les critères d'éligibilité pour notre revue systématique.

La figure 9 présente le processus de sélection des articles.

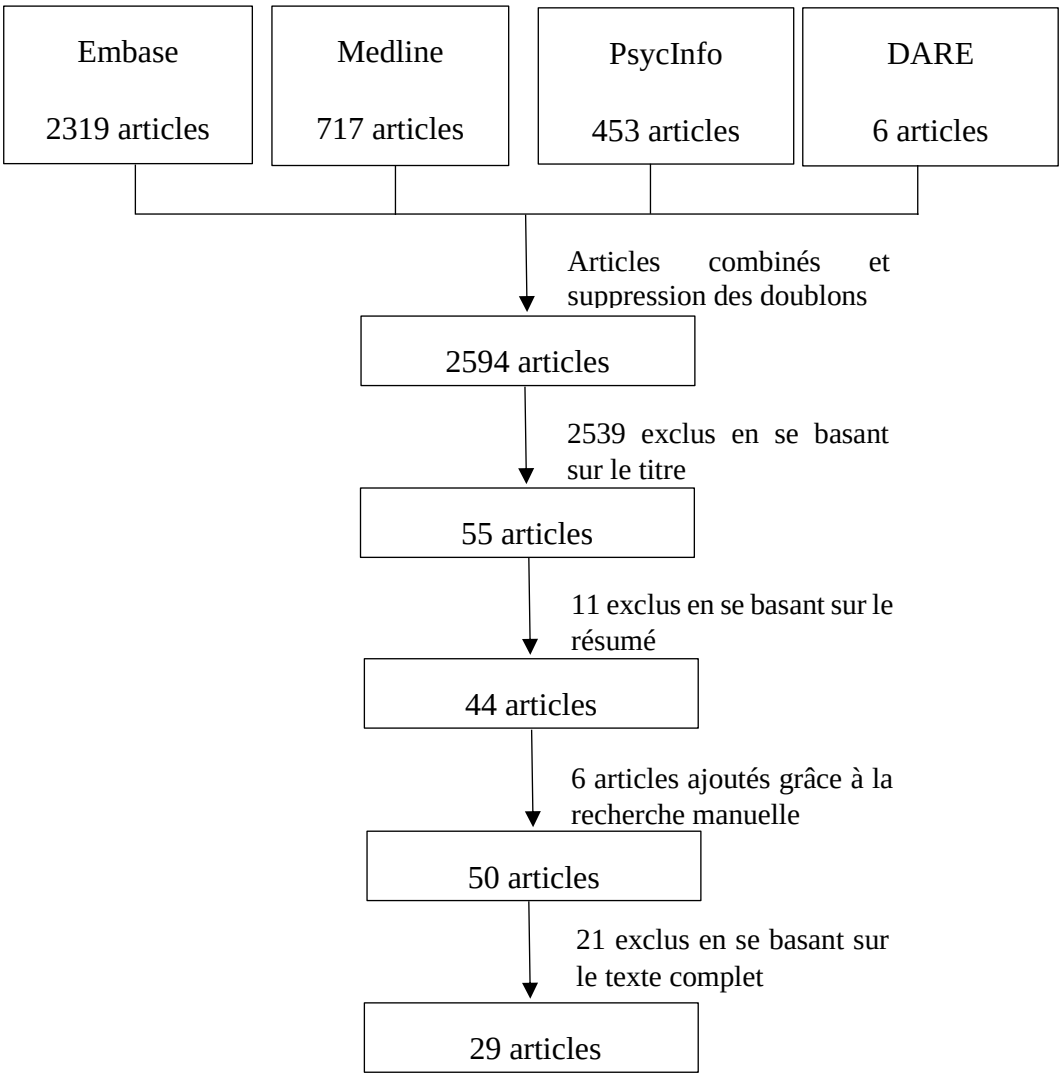


Figure 9. Diagramme de Flux PRISMA

3.2. Les études incluses

Nous avons inclus 29 articles dans notre revue systématique. Trois de ces articles ont publié des données sur la même cohorte mais en se basant sur différents outils de mesure, présentant ainsi des résultats différents.

En ce qui concerne la population étudiée dans les articles sélectionnés, les participants étaient âgés de 16 ans ou plus dans six études, ils avaient plus de 17 ans dans trois études et étaient présentés comme des adultes sans préciser la tranche d'âge dans trois études. Comme il a été

expliqué précédemment, ces études ont été incluses parce que les auteurs ont défini leur population comme des adultes et le critère définissant l'âge adulte varie entre les pays pour des raisons légales et administratives.

Des 29 études incluses, onze ont comparé le taux de prévalence des troubles psychiatriques en général et 14 ont comparé les données relatives aux types de troubles psychiatriques entre les groupes avec et sans épilepsie. Quatre études ont seulement inclus des participants avec DI et épilepsie et n'avaient pas de groupe témoin.

Dans les tableaux 2 et 3, nous présentons les données des études qui ont comparé la prévalence globale des troubles psychiatriques entre les adultes avec DI et épilepsie et les adultes avec DI qui ne souffrent pas d'épilepsie.

Dans deux études (Deb & Hunter, 1991a; Matthews et al., 2008), les groupes étaient appariés. De ce fait, le nombre de participants est le même dans le groupe cible et le groupe témoin dans ces deux études. Dans les neuf autres études (Arshad et al., 2011; Cowley et al., 2004; Deb, Thomas, et al., 2001b; Dunham et al., 2018; Espie et al., 2003; Fitzgerald et al., 2011; Lund, 1985; Mantry et al., 2008; McGrother et al., 2006), les deux groupes n'étaient pas appariés. En effet, ces études ont récolté les données psychiatriques dans un échantillon plus large incluant des participants souffrant d'épilepsie. Les chercheurs ont donc comparé la prévalence des troubles psychiatriques entre les adultes souffrant de DI avec et sans épilepsie au sein du même échantillon sans que les groupes ne soient appariés. La proportion des participants avec épilepsie est d'environ 27% dans ces études.

Dans le tableau 3, nous présentons les données rapportées par les 14 études qui ont comparé la prévalence de différents types de troubles psychiatriques entre les groupes d'adultes avec DI avec épilepsie et sans épilepsie.

Le tableau 4 présente, à son tour, les données relatives à l'association des troubles psychiatriques avec différentes variables liées à l'épilepsie telles que la fréquence et la sévérité des crises ou encore le type de régime médicamenteux dans le sens d'une polythérapie ou monothérapie.

Au vu de l'évolution des outils d'évaluation et des critères de classification diagnostique, le tableau 5 présente uniquement les données relatives aux études publiées au cours de la dernière décennie (à partir de 2010) en résumant les données relatives aux troubles psychiatriques en général et selon les différents types, mais aussi les données sur les facteurs liés à l'épilepsie.

Les études que nous avons incluses présentent des données issues d'un échantillon total de 9 594 adultes avec DI. L'échantillon inclut 3 180 participants avec épilepsie et 6 414 sans épilepsie.

Dans les études incluses dans cette revue de la littérature, 20 ont été réalisées au Royaume-Uni, quatre en Irlande, deux aux Etats Unis, deux aux Pays Bas et une étude au Danemark.

3.3. Diagnostic

3.3.1. Diagnostic de DI

Les études incluses ont utilisé différentes méthodes pour diagnostiquer la DI et en évaluer la sévérité. Six études (Cooper, Smiley, Morrison, Allan, et al., 2007; Deb & Hunter, 1991a, 1991b; Espie et al., 2003; Reid et al., 2011; Snoeijen-Schouwenaars et al., 2019) se sont basées sur des évaluations standardisées de la DI en utilisant différents outils psychométriques tels que l'échelle d'intelligence pour adultes de Wechsler (WAIS) (Wechsler, 1981) et l'échelle d'évaluation des comportements adaptatifs de Vineland (Sparrow et al., 1984; Sparrow et al., 1984). Six études se sont référées aux critères de la CIM pour poser le diagnostic avec une étude (Lund, 1985) utilisant la 8ème édition (World Health Organization, 1974), une autre (Deb,

1995) se référant à la 9ème édition (World Health Organization, 1978) et quatre études (Arshad et al., 2011; Dunham et al., 2018; McGrother et al., 2006; Tyrrell et al., 2001) se référant à la 10ème version de la CIM (World Health Organization, 1993). Enfin, une étude (Smith & Matson, 2010) a utilisé le DSM dans sa 4ème édition (American Psychiatric Association, 2000) pour poser le diagnostic de DI.

3.3.2. Diagnostic d'épilepsie

L'épilepsie a été diagnostiquée en fonction de la définition opérationnelle de Gunn et Fenton (1969) (Gunn & Fenton, 1969) dans quatre études (Deb, 1995; Deb & Hunter, 1991a, 1991b; Reid & Ballinger, 1987). Cinq études (Deb & Joyce, 1999; Smith & Matson, 2010; Snoeijen-Schouwenaars et al., 2019; Tyrrell et al., 1996, 2001b) se sont référées aux critères de la ILAE (Fisher et al., 2014; ILAE, 1981).

3.3.3. Diagnostic psychiatrique

Les études sélectionnées ont utilisé des méthodes différentes pour définir et évaluer les troubles psychiatriques. Sept études ont étudié les notes cliniques de manière rétrospective (Collacott, 1993; Deb & Joyce, 1999; McCarron et al., 2005, 2014; Pawar & Akuffo, 2008; Ring et al., 2007; Turkistani, 2004). Quatre études (Arshad et al., 2011; Cowley et al., 2004; Deb & Joyce, 1999; Turkistani, 2004) se sont basées sur les critères de la CIM 10 (World Health Organization, 1993). Deux études (Deb, 1995; Deb & Hunter, 1991a) se sont basées, à leur tour, sur les critères diagnostiques du DSM-III (American Psychiatric Association, 1987).

En ce qui concerne les études ayant utilisé des instruments validés, une seule étude (Deb et al., 2001b) a utilisé une méthodologie épidémiologique rigoureuse se basant sur un processus de diagnostic en trois étapes. Les participants répondant aux critères symptomatologiques selon le programme de mini-évaluation psychiatrique pour les adultes présentant des déficiences développementales (Mini Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental

Disabilities mini PAS-ADD ; Prosser et al., 1998) ont été interrogés à l'étape 2, en utilisant l'entretien complet de la PAS-ADD (Moss et al., 1993). À l'étape 3, les informations provenant de l'entretien complet de la PAS-ADD ont été utilisées pour établir un diagnostic psychiatrique selon les critères de la CIM 10 (World Health Organization, 1993). Trois études (Cooper, Smiley, Morrison, Allan, et al., 2007; Espie et al., 2003; Reid et al., 2011) ont utilisé uniquement l'échelle PAS-ADD (PAS-ADD checklist ; Moss et al., 1998) et une étude (Turky et al., 2011) a utilisé la version courte de l'outil (mini PAS-ADD ; Prosser et al., 1998) pour évaluer les troubles psychiatriques. Une étude (Fitzgerald et al., 2011) a utilisé l'outil diagnostique pour les personnes sévèrement handicapées (Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped DASH II; Sevin et al., 1995). Une autre étude (Matthews et al., 2008) a utilisé l'instrument de psychopathologie pour adultes déficients mentaux (Psychopathology instrument for Mentally Retarded Adults PIMRA ; Matson et al., 1991).

Une dernière étude (Smith & Matson, 2010) a utilisé la batterie de données sur les troubles du spectre autistique - comorbidité - version adulte (Autism Spectrum Disoders- Comorbidity-Adult version ASD-CA ; Matson et al., 2006).

Deux études (Hermans & Evenhuis, 2013; Snoeijen-Schouwenaars et al., 2019) ont utilisé l'échelle d'anxiété, de dépression et d'humeur (Anxiety, Depression, And Mood Scale ADAMS ; Esbensen et al., 2003) pour évaluer les troubles anxieux et dépressifs et une étude (Hermans & Evenhuis, 2013) a également utilisé l'entretien PAS-ADD pour le diagnostic des troubles anxieux.

Pour évaluer les troubles de la personnalité, deux études (Matson et al., 2006) ont utilisé l'évaluation standardisée de la personnalité (Standardized Assessment of Personality SAP ; Mann et al., 1981). Deux études (Tyrrell et al., 1996, 2001b) ont, à leur tour, utilisé le test de déficit sévère (Test for Severe Impairment TSI ; Albert & Cohen, 1992) et l'examen de l'état

mental dans le syndrome de Down (Down's Syndrome Mental Status Examination DSMSE ; Haxby, 1989) pour évaluer la démence.

3.4. Les méthodes statistiques utilisées dans les études

Les études incluses ont utilisé des statistiques descriptives, des analyses univariées (Chi carré, etc.) et des régressions multivariées pour présenter les résultats de l'évaluation des troubles psychiatriques de façon globale ainsi que les types de troubles psychiatriques de manière plus spécifique et leur comparaison entre le groupe cible et témoin.

3.5. Résultats des études

3.5.1. Prévalence des troubles psychiatriques en général

Les études ayant comparé le taux de prévalence des troubles psychiatriques entre le groupe avec épilepsie et le groupe sans épilepsie sont au nombre de onze.

Sept de ces dernières (Deb et al., 2001b; Dunham et al., 2018; Espie et al., 2003; Fitzgerald et al., 2011; Lund, 1985; Mantry et al., 2008; Matthews et al., 2008) n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux groupes d'adultes avec DI avec et sans épilepsie.

Des taux significativement plus élevés de troubles psychiatriques dans le groupe d'adultes avec DI sans épilepsie en comparaison avec le groupe souffrant d'épilepsie ont été rapportés par deux études (Cowley et al., 2004; Deb & Hunter, 1991a).

Des taux significativement plus bas dans le groupe d'adultes avec DI sans épilepsie comparé au groupe d'adultes avec DI avec épilepsie ont été décrits dans une étude (Arshad et al., 2011).

Une étude comparant les symptômes psychiatriques (et non pas les troubles psychiatriques) a rapporté des taux plus élevés dans le groupe avec épilepsie comparé au groupe sans épilepsie (McGrother et al., 2006). Les résultats des études publiées à partir de l'année 2010 sont présentés séparément dans le tableau 5. Les résultats sont similaires à ceux des études publiées avant 2010.

Tableau 2. Taux de troubles psychiatriques globaux au sein des adultes souffrant de DI avec et sans épilepsie.

Référence	**Echantillon, groupe contrôle, design de l'étude**	**Age (années)**	**Diagnostic de DI**	**Diagnostic d'épilepsie**	**Outils d'évaluation**	**Analyses statistiques**	**Résultats**
Groupe de contrôle apparié							
Deb & Hunter, 1991 (Deb & Hunter, 1991a) / Royaume-Uni	150 avec DI et épilepsie, apparié avec 150 avec DI seulement	20-77	Divers tests psychométriques (WAIS, WAIS-R, Raven's progressive matrices, Peabody Picture Vocabulary Test, Vineland Social Maturity Scale)	Au moins trois crises d'épilepsie en deux ans selon la définition opérationnelle de Gunn & Fenton (Gunn & Fenton, 1969)	Dépistage par PAA suivi par un entretien PSE suivi par un diagnostic selon les critères du DSM-III-R	Chi-carré	Le groupe sans épilepsie (31,3%) montre des taux significativement plus élevés que le groupe avec épilepsie (19,3%) (X^2=4,036 ; d.d.l.1 ; p< 0,05).
Matthews et al., 2008 (Matthews et al., 2008)/ Royaume-Uni	55 avec DI et épilepsie, apparié avec	18-78	Pas de diagnostic : recherche par mots-clés dans les notes	Pas de diagnostic : recherche par mots-clés dans les notes	PIMRA	Chi-carré	Pas de différence significative entre les deux groupes avec et sans épilepsie dans la proportion des participants

	55 avec DI seulement		informatisées et les dossiers de soins.	informatisées et les dossiers de soins.			correspondant aux critères du PIMRA indiquant un trouble psychiatrique potentiel (54,5% pour le groupe avec épilepsie et 44,4% pour le groupe sans épilepsie, X^2=1,11 ; p=0,292).
Groupe contrôle non apparié							
Cowley et al., 2004 (Cowley et al., 2004)/ Royaume-Uni	752 avec DI dont 21% de participants avec épilepsie (63% de DI légère, 23% de DI modérée et 14% de DI sévère)	Adultes	QI<70, déficit social significatif, et les deux conditions présentes depuis l'enfance.	Notes d'étude de cas	CIM 10	Régression logistique	Un taux significativement moins élevé de psychopathologie dans le groupe avec épilepsie en comparaison au groupe contrôle sans épilepsie (p< 0,01).
Deb et al., 2001 (Deb et al., 2001b)/ Royaume-Uni	90 avec DI dont 21 avec épilepsie (53,3% avec une DI légère et 46,7 % avec	16-64	Évaluation subjective basée sur le niveau de compétences en communication	Notes d'étude de cas	Dépistage au cours d'un entretien avec la Mini PAS-ADD suivi par un entretien avec la PAS-	Chi-carré	Pas de différence significative dans le taux de troubles psychiatriques entre le groupe épileptique (5/21 ; 23,8%) et le groupe

	une DI modérée)		et d'autonomie du participant.		ADD complète pour faire un diagnostic selon les critères de la CIM 10		sans épilepsie (8/69 ; 11,6%).
Espie et al., 2003 (Espie et al., 2003)/ Royaume-Uni	172 avec DI et épilepsie comparé avec 127 avec DI seulement d'un échantillon d'étude différent	Moyenne : 35,5 ; ET : 10,1	Echelle adaptative Vineland combinée avec les rapports cliniques et psychométriques disponibles	Diagnostic neurologique et journal des crises pour estimer la fréquence	Echelle PAS-ADD	Analyses de régression	Absence de différence entre les deux échantillons concernant les taux de troubles psychiatriques (33%).
Lund, 1985 (Lund, 1985)/ Danemark	302 avec DI dont 55 avec épilepsie	>20	Critères de la CIM 8	Informations sur l'épilepsie et le traitement antiépileptique recueillies à partir des dossiers, de l'EEG, des entretiens avec le personnel	Programme d'évaluation psychiatrique conçu par l'auteur	Chi-carré	Aucune différence statistiquement significative dans le taux de troubles psychiatriques entre le groupe épileptique (36,3%) et le groupe témoin non épileptique (26,3%).

				médical et les parents.			
Mantry et al., 2008 (Mantry et al., 2008)/Royaume-Uni	186 avec trisomie 21 dont 24 avec épilepsie (41,4% avec une DI légère, 26,9% avec une DI modérée, 18,3% avec une DI sévère et 13,4% avec une DI profonde)	>16	Non mentionné	Non mentionné	Diagnostic clinique	Chi-carré	Parmi les personnes ayant reçu un diagnostic de maladie mentale, 29,2% souffraient d'épilepsie et 22,2% n'en souffraient pas, et cette différence intergroupe n'était pas statistiquement significative (p=0,472).
McGrother et al., 2006 (McGrother et al., 2006)/Royaume-Uni	2393 avec DI dont 620 avec épilepsie	>20	CIM 10	Questionnaire	Questionnaire conçu par l'auteur	Régression logistique	Les personnes épileptiques présentent un taux significativement plus élevé de symptômes psychologiques par rapport au groupe non épileptique (79,4% contre 74,2% respectivement ; OR : 1,34 ; p ajusté=0,034).

CIM 8 : Classification Internationale des Maladies - 8ème édition ; CIM 10 : Classification Internationale des Maladies - 10ème édition ; DI : Déficience Intellectuelle ; DSM-III-R : Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux - 3ème édition révisée ; ET : Ecart Type ; QI : Quotient Intellectuel ; OR : Odds Ratio ; PAS-ADD : Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities ; PIMRA: Psychopathology Instrument for Mentally Retarded Adult ; PSE : Present State Examination ; WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale ; WAIS-R : Wechsler Adult Intelligence Scale Revised.

3.5.2. Prévalence de différents types de troubles psychiatriques

Parmi les études incluses, 18 ont rapporté les taux de prévalence de troubles psychiatriques spécifiques. Les résultats de ces études sont rapportés dans les tableaux 3 et 5.

Comme indiqué précédemment, nous avons choisi de nous focaliser sur certains troubles psychiatriques uniquement, en incluant seulement ceux qui ont été les plus étudiés dans la population avec DI. Nous nous sommes donc intéressés aux troubles psychotiques, troubles dépressifs, troubles anxieux, troubles de la personnalité et démence.

En ce qui concerne les troubles psychotiques, des taux de psychoses significativement plus bas dans le groupe avec épilepsie par rapport au groupe sans épilepsie ont été rapporté dans deux études (Cooper, Smiley, Morrison, Allan, et al., 2007; Pawar & Akuffo, 2008). D'un autre côté, deux études (Turkistani, 2004; Turky et al., 2011) ont, au contraire, rapporté l'absence de différence significative entre les deux groupes dans le taux de psychose et les scores de symptômes psychotiques respectivement. Deux études (Arshad et al., 2011; Cowley et al., 2004) s'intéressant aux troubles du spectre schizophrénique ont rapporté des taux significativement plus bas dans le groupe avec épilepsie par rapport au groupe sans épilepsie. Une étude (Deb & Hunter, 1991a) a montré, à son tour, des taux de schizophrénie plus élevés dans le groupe avec épilepsie en comparaison au groupe sans épilepsie. Cependant, cette différence n'était pas significative.

Les troubles dépressifs ont, à leur tour, été rapportés dans six études. Quatre d'entre elles (Arshad et al., 2011; Deb & Hunter, 1991a; Pawar & Akuffo, 2008; Turkistani, 2004) ont montré des taux de dépression moins élevés dans le groupe avec épilepsie par rapport au groupe sans épilepsie. Deux études (Smith & Matson, 2010; Turky et al., 2011) ont, toutefois, montré

des taux significativement plus élevés de symptômes dépressifs dans le groupe avec épilepsie comparé au groupe sans épilepsie.

En se rapportant aux troubles anxieux, deux études ont montré des taux plus élevés dans le groupe avec épilepsie. Dans la première (Deb & Hunter, 1991a), la différence est non significative. Dans la deuxième (Pawar & Akuffo, 2008), la différence n'a pas été analysée statistiquement. Des taux moins élevés dans le groupe avec épilepsie comparé au groupe sans épilepsie ont été présenté dans une étude (Arshad et al., 2011). L'absence de différence statistiquement significative entre les groupes cibles et témoins a été décrite dans trois études (McGrother et al., 2006; Reid et al., 2011; Turky et al., 2011).

La démence a été décrite dans quatre études (Collacott, 1993; McCarron et al., 2014; Tyrrell et al., 1996, 2001a) comme étant statistiquement associée à l'épilepsie. Ces études se sont toutes intéressées à un échantillon d'adultes avec le syndrome de Down. Une étude (McCarron et al., 2005) centrée plus spécifiquement sur la maladie d'Alzheimer a montré une association de l'épilepsie avec cette dernière.

Trois études (Arshad et al., 2011; Deb & Hunter, 1991a; Turky et al., 2011) se sont intéressées à un échantillon d'adultes avec DI ne souffrant pas du syndrome de Down et ont rapporté l'absence d'une différence significative dans la prévalence de la démence entre les groupes avec et sans épilepsie.

Pour ce qui en est des troubles de la personnalité, l'absence d'une différence significative entre le groupe avec épilepsie et le groupe sans épilepsie est rapportée dans deux études (Deb & Hunter, 1991b; Reid & Ballinger, 1995) alors que des taux moins élevés sont rapportés dans le groupe avec épilepsie par rapport au groupe sans épilepsie dans une autre étude (Arshad et al., 2011). La significativité statistique n'est pas rapportée dans cette dernière étude.

Tableau 3. Taux de troubles psychiatriques spécifiques dans la DI et épilepsie.

Référence	**Design de l'étude**	**Echantillon, groupe contrôle**	**Age (années)**	**Diagnostic de DI**	**Diagnostic d'épilepsie**	**Outils**	**Analyse statistique**	**Résultats**
Collacott, 1993 (Collacott, 1993)/Royaume-Uni	Etude observationnelle	35 avec syndrome de Down et épilepsie (dont 5 atteints de démence) comparés avec 68 avec le syndrome de Down uniquement.	Adultes	Dossiers médicaux	Au moins trois crises sur une période de deux ans	Notes d'étude de cas	Chi-carré	Association significative entre un diagnostic clinique de démence et la présence d'épilepsie chez les personnes dont les crises ont commencé après l'âge de 35 ans (X^2=56,27 ; d.d.l.2 ; p<0,001).
Cooper et al., 2007 (Cooper, Smiley, Morrison, Allan, et al., 2007)/Royaume-Uni	Etude observationnelle	1023 adultes atteints de DI dont 349 avec épilepsie. (38,9% DI légère, 24,2% DI modérée, 18,9% DI sévère, et	Moyenne : 43.9 (Entre 16-83)	Echelle Vineland (Formulaire)	Non mentionné	PAS-ADD, PPS-LD	Analyses multivariées	Six des 349 (1,7%) participants du groupe épilepsie contre 20 des 674 (3%) du groupe sans épilepsie ont reçu un diagnostic de psychose (OR=0,27 ; 95% IC : 0,11-0,65 ; B= -1,31 ; p=0,004).

		18,0% DI profonde)						
Cowley et al., 2004 (Cowley et al., 2004)/Royaume-Uni	Etude observationnelle	752 personnes atteintes d'une DI, dont 21 % avec épilepsie. (63% DI légère, 23% DI modérée et 14% DI sévère).	Adultes	QI<70, déficit social significatif, et les deux conditions présentes depuis l'enfance.	Notes d'étude de cas	Diagnostic psychiatrique basé sur les critères de la CIM 10	Régression logistique	Un taux significativement plus faible de troubles du spectre de la schizophrénie dans le groupe avec épilepsie par rapport au groupe témoin non épileptique (p<0,05).
Deb & Hunter, 1991 (Deb & Hunter, 1991a) /Royaume-Uni	Etude cas-témoins appariée	150 avec DI et épilepsie, appariés avec un groupe témoin de 150 avec DI seulement	20-77	Voir tableau 2	Voir tableau 2	Voir tableau 2.	Chi-carré	Un taux de trouble dépressif majeur plus élevé dans le groupe non épileptique (n=4 ; 2,66%) par rapport au groupe épileptique (n=1, 0,66%). La différence n'est pas significative. Un taux de TOC plus élevé dans le groupe non épileptique (n=4 ; 2,66%) que dans le groupe épileptique (n=2 ; 1,33%) mais non statistiquement significatif. Un taux de phobie

								plus élevé dans le groupe non épileptique (n=10 ; 6,66%) que dans le groupe épileptique (n=5 ; 3,33%) sans significativité statistique. Un taux de démence marginalement plus élevé dans le groupe non-épileptique (n=4 ; 2,66%) que dans le groupe épileptique (n=3 ; 2%). Un taux plus élevé de schizophrénie et de troubles délirants dans le groupe épilepsie (n=4 ; 2,66%) que dans le groupe sans épilepsie (0) sans significativité statistique. Un taux de troubles bipolaires significativement plus élevé dans le groupe non épileptique (n=6, 4%) que dans le groupe épileptique (0). Des troubles psychotiques ont été signalés chez 15 % des participants présentant une DI légère à modérée et chez 5,6 % de ceux présentant une DI sévère ($p<0,05$).

Deb & Hunter, 1991 (Deb & Hunter, 1991b)/Royaume-Uni	Etude cas-témoins appariés	75 personnes souffrant d'une DI légère ou modérée et d'épilepsie ; 75 personnes souffrant uniquement d'une DI légère ou modérée.	20-77	Voir tableau 2	Voir tableau 2	SAP, T-L PBI	Chi-carré	Aucune différence statistiquement significative entre le groupe avec épilepsie et le groupe sans épilepsie dans le taux de trouble de la personnalité selon le score total de l'échelle SAP (OR : 0,47 ; 95% IC : 0,24-0,92) ou le score du type de personnalité agressive. Pas de différence significative non plus selon le score de traits de personnalité du T-L PBI.
McCarron et al., 2005 (McCarron et al., 2005)/Irelande	Etude rétrospective de cohorte	124 personnes atteintes de trisomie 21, dont 42 souffrant d'épilepsie (35 DI légère, 69,4% DI modérée et 30,6% DI sévère).	>35	Non mentionné	Questionnaire	Notes d'étude de cas	Chi-carré	L'épilepsie est significativement plus fréquente chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer que chez celles qui ne le sont pas ; 55,5% contre 11,4% respectivement (X^2=22,89 ; d.d.l.1 ; p<0,001).
McGrother et al., 2006 (McGrother et al.,	Etude de population	2393 avec DI dont 620 avec épilepsie	>20	Voir tableau 2	Voir tableau 2	Entretien conçu par l'auteur	Régression logistique	Le groupe avec épilepsie montre des taux significativement plus élevés de traits autistiques par rapport au groupe sans épilepsie

2006)/Royaume-Uni								(57,1% vs 41,6% ; OR : 1,87 ; p<0,0001). Aucune différence significative entre le groupe avec épilepsie et le groupe sans épilepsie en ce qui concerne les symptômes anxieux (34,4% vs 38% ; OR : 0,86 ; p=0,459).
Pawar & Akuffo, 2008 (Pawar & Akuffo, 2008)/Royaume-Uni	Etude comparative	177 avec DI dont 53 avec épilepsie, non appariés	>17	Non mentionné	Questionnaire de collecte de données	Notes d'étude de cas	Statistiques descriptives	Comparé aux témoins non épileptiques, le groupe avec épilepsie présente des taux plus faibles de (a) dépression (26% du groupe non épileptique contre 19% du groupe avec épilepsie), (b) troubles anxieux (19% contre 8%), (c) psychoses (19% contre 2%), (d) troubles du spectre autistique (11% contre 9%), (e) troubles bipolaires (6% contre 0), et (f) troubles de la personnalité (5% contre 2%) mais pas de démence (8% contre 8%). La significativité statistique de ces différences intergroupes n'est pas rapportée. Le groupe avec épilepsie a montré un taux plus faible de DI légère

								(40%) et modérée (26%) par rapport au groupe sans épilepsie (58% et 31% respectivement). Cependant, le groupe avec épilepsie a montré un taux plus élevé de DI sévère (<30%) par rapport au groupe non épileptique (11%). La significativité statistique n'a pas été rapportée.
Reid & Ballinger, 1987 (Reid & Ballinger, 1987)/Royaume-Uni	Etude observationnelle	100 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, dont 25 épileptiques hospitalisées, Non appariés (34% DI légère et 66% DI modérée).	21-81	Légère (QI entre 50-70) ou modérée (QI entre 35-49)	Trois crises ou plus au cours des deux dernières années, ou traitement anticonvulsivant pour une épilepsie antérieure selon la définition de Gunn et Fenton (1969) (Gunn &	SAP	Chi-carré	Aucune différence statistiquement significative dans les troubles de la personnalité entre le groupe épileptique (60%) et le groupe non épileptique (54%).

					Fenton, 1969)			
Turkistani, 2004 (Turkistani, 2004)/Royaume-Uni	Etude rétrospective	108 avec DI et épilepsie comparés à 132 avec DI seulement, non appariés	Moyenne : 40.3	Non mentionné	Épilepsie active : au moins une crise d'épilepsie au cours des deux dernières années	Notes d'études de cas basées sur les critères de la CIM 10	Chi-carré	Aucune différence significative dans le taux de psychose entre le groupe épileptique (6/108 ; 5,5%) et le groupe témoin non épileptique (21/132 ; 15,9%). Le groupe témoin non épileptique a montré un taux de dépression significativement plus élevé que le groupe épileptique (25% (33/132) vs 6,5% (7/108) respectivement ; X^2=14,68 ; p=0,001). Il y avait une différence significative dans la gravité de la DI entre le groupe avec épilepsie et le groupe sans épilepsie (p=0,003), le groupe avec épilepsie montrant des taux plus faibles de DI légère (9,25% VS 12,87%), et modérée (36,11% VS 53,03%), mais des taux plus élevés de DI sévère (38,88% VS 29,54%) et profonde (15,74% VS 4,52%).

Tyrrell et al., 1996 (Tyrrell et al., 1996)/Irelande	Etude transversale	76 femmes atteintes de trisomie 21 dont 13 épileptiques (6/76 avec démence)	>35 (moyenne : 47,3 ET : 8,8)	Modérée (QI entre 35-50) Sévère (QI entre 20-35)	Critères de la ILAE (1981)	TSI, DSMSE	Chi-carré	L'épilepsie était significativement plus fréquente chez les adultes atteints de démence que chez ceux qui n'en étaient pas atteints (p=0,005).
Tyrrell et al., 2001 (Tyrrell et al., 2001)/Irelande	Etude transversale	285 personnes atteintes de trisomie 21, dont 58 épileptiques (38 atteintes de démence)	>35	Critères de la CIM 10 et évaluation du QI (léger< 70, modéré < 50, sévère< 35, profond < 20)	Critères de la ILAE (1981)	TSI, DSMSE	Chi-carré	L'épilepsie était significativement plus fréquente chez les personnes atteintes de démence que chez celles qui n'en étaient pas atteintes (X^2=55,5 ; d.d.l.1 ; p<0,0001).

ADAMS : Anxiety, Depression, And Mood Scale ; ANOVA : Analyse de variance ; ANCOVA : Analyse de covariance ; DAS : Disability Assessment Schedule ; DSMSE : Down Syndrome Mental Status Examination ; CIM 10 : Classification Internationale des Maladies - 10ème édition

; DI : Déficience Intellectuelle ; ET : Ecart Type ; ILAE : International League Against Epilepsy (League internationale de lutte contre l'épilepsie) ; OR : Odds Ratio ; PAS-ADD : Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities Checklist ; PPS-LD : Psychopathology Schedule for adults with Learning Disabilities ; QI : Quotient intellectuel ; SAP : Standardized Assessment of Personality ; T-LPBI : Temporal Lobe Personality Behaviour Inventory ; TSI : Test for Severe Impairment ; WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale ; WAIS-R : Wechsler Adult Intelligence Scale Revised ; TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif.

3.5.3. Association entre les troubles psychiatriques et les variables liées à l'épilepsie

Le tableau 4 et 5 présentent les données relatives à l'association entre les troubles psychiatriques en général (présence/absence) et de manière plus spécifique (type de trouble), et les variables liées à l'épilepsie à savoir, les données liées au type de crise, à l'activité épileptique, à l'activité électroencéphalographique ainsi qu'à la fréquence des crises.

Le type de crise en terme de crises focales/partielles ou généralisées a été étudié dans quatre travaux (Deb & Joyce, 1999; Lund, 1985; Ring et al., 2007; Snoeijen-Schouwenaars et al., 2019). Aucune association significative entre les troubles psychiatriques et le type de crises n'a été rapporté dans ces études.

L'activité épileptique a été significativement associée aux troubles psychiatriques dans deux études (Deb & Hunter, 1991a; Espie et al., 2003). Caractérisant l'épilepsie active en termes de présence de crises d'épilepsie dans les 12 derniers mois, une étude (Lund, 1985) a montré que l'épilepsie active était associée à un taux plus élevé de troubles psychiatriques. A son tour, une autre étude (Ring et al., 2007) a défini l'activité épileptique par rapport à la présence d'au moins une crise d'épilepsie dans les trois derniers mois. Cette étude a fait ressortir des taux moins élevés de troubles psychotiques et de troubles dépressifs dans le groupe présentant une épilepsie active (Ring et al., 2007). Enfin, une autre étude a montré l'association de l'activité épileptique (définie comme la présence d'au moins une crise dans les 12 derniers mois) avec une plus grande prévalence de troubles de la personnalité (Deb & Hunter, 1991b).

L'activité électroencéphalographique a été étudiée en lien avec les troubles psychiatriques dans deux études. Une de ces dernières (Deb & Joyce, 1999) a rapporté une association entre des changements épileptiformes et troubles psychiatriques. La deuxième (Deb, 1995) a comparé le taux de prévalence des troubles psychiatriques des personnes dont l'EEG montrait des

changements épileptiformes avec des personnes dont l'EEG montrait une activité de fond excessivement lente. Cette étude a mis en évidence que les changements épileptiformes étaient moins associés à la présence de troubles psychiatriques en comparaison à l'activité de fond excessivement lente. Une étude (Deb, 1995) s'est intéressée à l'association de l'activité EEG avec les troubles de la personnalité et a montré que les personnes dont l'EEG présentait des changements épileptiformes avaient des taux plus élevés de troubles de la personnalité que les personnes dont l'EEG présentait une activité de fond excessivement lente.

En ce qui concerne la fréquence des crises d'épilepsie, il a été montré qu'une fréquence élevée des crises est associée à des taux de prévalence de troubles psychiatriques moins élevés dans une étude (Deb & Hunter, 1991a), à des taux plus élevés de dépression dans une autre étude (Turkistani, 2004) et à des taux plus bas de troubles anxieux dans une dernière étude (Snoeijen-Schouwenaars et al., 2019).

Il a également été démontré dans un étude qu'il existait une corrélation entre la sévérité des crises d'épilepsie et la présence de troubles psychiatriques (Espie et al., 2003).

La prise de plusieurs antiépileptiques (polypharmacie) a été significativement associée à un taux moins élevé de troubles psychiatriques en comparaison à un groupe témoin avec DI et sans épilepsie dans une étude (Deb & Hunter, 1991a). La prise de plusieurs antiépileptiques a aussi été associée à de plus hauts scores de troubles de la personnalité et à des niveaux moins élevés d'anxiété par rapport à la prise d'un seul médicament antiépileptique (monothérapie ; Snoeijen-Schouwenaars et al., 2019)

Tableau 4. Troubles psychiatriques en fonction des variables liées à l'épilepsie.

Référence	**Design de l'étude**	**Echantillon, groupe contrôle**	**Age (années)**	**Diagnostic de DI**	**Diagnostic d'épilepsie**	**Outils**	**Analyse statistique**	**Résultats**
Deb & Hunter, 1991 (Deb & Hunter, 1991a)/Royaume-Uni	Etude cas-témoins appariés	150 avec DI et épilepsie, appariés avec un groupe témoin de 150 avec DI seulement	20-77	Voir tableau 2	Voir tableau 2	DSM-III-R	Wilcoxon	Comparé à un groupe témoin apparié de personnes avec DI seulement, le groupe avec épilepsie a montré un taux significativement plus faible de troubles psychiatriques dans (a) le groupe épilepsie active (crise dans les 12 derniers mois) (X^2=5,048 ; d.d.l.1 ; p=0,025) (b) ceux qui souffraient d'épilepsie depuis plus de 19 ans (X^2=19,057 ; d.d.l.1 ; p=0,000) (c) ceux qui recevaient une polypharmacie de médicaments antiépileptiques (X^2= 6,976 ; d.d.l. 1 ; p=0,008) (d) ceux qui avaient des crises fréquentes (X^2= 5,149 ; d.d.l.1 ; p=0,023). Cependant, un taux significativement plus élevé de troubles psychiatriques a été rapporté chez les personnes souffrant d'épilepsie depuis moins de 19 ans (X^2=6,649 ; d.d.l. 1 ; p=0,009).

Deb & Hunter, 1991 (Deb & Hunter, 1991b)/Royaume-Uni	Etude cas-témoins appariée	75 personnes souffrant d'une DI légère ou modérée et d'épilepsie ; 75 personnes souffrant uniquement d'une DI légère ou modérée.	20-77	Voir tableau 2	Voir tableau 2	SAP, T-L PBI	Chi-carré	Comparé aux témoins non épileptiques, le groupe avec épilepsie a montré un taux plus élevé de trouble de la personnalité T-L parmi (a) ceux qui vivaient dans la communauté par rapport à ceux qui étaient hospitalisés (X^2= 6,825 ; d.d.l.1 ; p<0,01), (b) ceux qui recevaient une polypharmacie de médicaments antiépileptiques plutôt qu'une mono-pharmacie (X^2=5,877 ; d.d.l.1 ; p<0,02), (c) ceux qui avaient eu des crises au cours des 12 derniers mois plutôt que d'autres (X^2=4,444 ; d.d.l.1 ; p<0,05).
Deb & Joyce, 1999 (Deb & Joyce, 1999)/Royaume-Uni	Etude rétrospective	143 avec DI et épilepsie. (12,6% DI légère, 16,1% DI modérée, et 55,9% DI sévère)	20-83	QI (léger = 70-50, modéré = 49-35, sévère < 35)	Critères de la ILAE (1981)	Diagnostic selon les critères de la CIM 10 basé sur les notes de cas	Chi-carré	Le taux de troubles psychiatriques était significativement plus élevé chez les personnes dont l'EEG présentait des modifications épileptiformes que chez celles dont l'EEG n'en présentait pas (X^2=8,93 ; d.d.l.1 ; p=0,002). Aucune différence statistiquement significative dans le taux de troubles psychiatriques n'a été détectée en fonction des variables de l'épilepsie telles que (a) épilepsie active (crise au cours des 12 derniers mois) ou non active, (b) crises uniques ou multiples, (c) crises généralisées ou focales ou absences, (d) durée des crises depuis moins de 10 ans ou plus de 10 ans, (e) monothérapie

								ou polythérapie des médicaments antiépileptiques. 30% des personnes souffrant d'une DI légère et 10% de celles souffrant d'une DI sévère avaient un diagnostic psychiatrique (p=0,009).
Deb, 1995 (Deb, 1995)/Royaume-Uni	Etude cas-témoins appariés	100 personnes souffrant de DI et d'épilepsie (37% avec une DI légère, 23% pour une DI modérée et 40% avec une DI sévère). Comparaison entre 43 personnes atteintes de DI et d'épilepsie et 43 personnes atteintes de	20-77	Critères de la CIM 9 : QI (léger 70-50, modéré 49-35, sévère <35)	Au moins trois crises d'épilepsie en deux ans selon la définition de Gunn & Fenton (1969) (Gunn & Fenton, 1969)	Diagnostic psychiatrique selon les critères du DSM-III-R basé sur les informations contenues dans les notes de cas et les entretiens avec les aidants familiaux (n=100) et SAP pour le diagnostic des troubles de	Chi-carré	Aucune différence significative intergroupe dans le taux de troubles psychiatriques chez les participants présentant une modification généralisée de l'EEG épileptiforme (4/12 ; 33%) par rapport à une modification focale de l'EEG (3/18 ; 17%). Aucune différence intergroupe statistiquement significative dans le taux de troubles de la personnalité chez les participants présentant une modification généralisée de l'EEG épileptiforme (3/12 ; 28%) par rapport à une modification focale de l'EEG (8/18 ; 45%). Les participants présentant des modifications épileptiformes de l'EEG n'ont montré aucune différence statistiquement significative dans le taux de troubles psychiatriques (8/43 ; 19%) par rapport au groupe de contrôle non épileptique (15/43 ; 37%). Une différence intergroupe non significative dans le taux de troubles psychiatriques et de troubles de la personnalité entre les

		DI uniquement.				la personnalité (n=60)		participants présentant des modifications épileptiformes de l'EEG (8/43 ; 19% : troubles psychiatriques et 15/43 ; 35% : troubles de la personnalité respectivement) par opposition à des activités de fond lentes excessives (16/48 ; 33% : troubles psychiatriques et 13/48 ; 28% : troubles de la personnalité respectivement).
Lund, 1985 (Lund, 1985)/ Danemark	Etude cas-témoins non appariés	302 avec DI dont 55 avec épilepsie	>20	Voir tableau 2	Voir tableau 2	Programme d'évaluation conçu par l'auteur	Chi-carré	52% des participants du groupe avec épilepsie active (crises au cours de l'année écoulée) avaient un diagnostic psychiatrique, contre 26% chez les personnes non épileptiques ($p<0,05$).
Ring et al., 2007 (Ring et al., 2007)/Royaume-Uni	Etude observationnelle	110 avec DI et épilepsie active (au moins une crise durant les 4 derniers mois) et 65 avec épilepsie non active (pas de crises durant les 3 derniers mois)	16-72	QI : léger = 50-70, modéré = 35-50, sévère = 20-35, et profond <20	Dossiers médicaux	Notes de cas et entretien avec les proches	Chi-carré	Les taux de psychose et de trouble dépressif étaient plus élevés dans le groupe avec épilepsie non active (15% et 34% respectivement) que dans le groupe avec épilepsie active (9% et 22% respectivement). La différence était significative à $p<0,05$. Le groupe avec épilepsie active a montré des taux plus faibles de DI légère (14%) mais des taux plus élevés de DI sévère (65%) par rapport au groupe avec épilepsie non active (31% et 46% respectivement).

								Dans le groupe avec épilepsie non active, les taux de psychose étaient plus élevés chez les personnes atteintes d'une DI légère que chez celles atteintes d'une DI sévère (35% VS 3%) et les taux de dépression étaient plus faibles chez les personnes atteintes d'une DI légère que chez celles atteintes d'une DI sévère (30% VS 41%). La différence était statistiquement significative (p=0,03). Dans le groupe avec épilepsie active, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes avec DI légère et sévère dans les taux de psychose (13% VS 7% respectivement) et de dépression (33% VS 15% respectivement).
Turkistani, 2004 (Turkistani, 2004)/ Royaume-Uni	Etude rétrospective	108 avec DI et épilepsie et 132 avec DI seulement, non appariés	Moyenne : 40,3	Voir tableau 3	Voir tableau 3	Notes de cas avec diagnostic basé sur les critères de la CIM 10	Chi-carré	Le taux de dépression est significativement plus élevé dans le groupe avec des crises moins fréquentes que dans celui avec des crises fréquentes (test exact de Fisher, p=0,01). Aucune différence significative intergroupe de ce type n'est présente pour la psychose (p=0,29).

ANCOVA : Analyse de covariance ; BPI : Behaviour Problem Inventory ; CIM 8 : Classification Internationale des Maladies - 8ème édition ; CIM 9 : Classification Internationale des Maladies - 9ème édition ; CIM 10 : Classification Internationale des Maladies - 10ème édition ; DAS : Disability Assessment Schedule ; DI : Déficience Intellectuelle ; DSM-III-R : Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux - 3ème édition révisée ; EEG : Eléctroencephalogramme ; ET : Ecart Type ; ILAE : International League Against Epilepsy (league internationale de lutte contre l'épilepsie) ; OR : Odds Ratio ; PAA : Profile of Abilities and Adjustment schedule ; PAS-ADD : Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities Checklist ; QI : Quotient Intellectuel ; SAP: Standardized Assessment of Personality ; T-L PBI : Temporal-Lobe Personality Behaviour Inventory.

3.5.4. Troubles psychiatriques en fonction du niveau de DI

Quatre études ont rapporté des taux plus élevés de troubles psychiatriques chez les adultes avec DI légère à modérée en comparaison à ceux avec DI sévère à profonde (Deb & Hunter, 1991a; Deb & Joyce, 1999; Lund, 1985; Reid et al., 2011). Une association similaire a été rapportée dans deux études investiguant les troubles psychotiques (Deb & Hunter, 1991a; Ring et al., 2007). En ce qui concerne les troubles dépressifs, une étude (Ring et al., 2007) a montré des taux plus faibles chez les personnes avec DI légère en comparaison à celles avec DI sévère souffrant d'épilepsie sans crises durant les trois derniers mois.

Une autre étude (Snoeijen-Schouwenaars et al., 2019) a rapporté une association entre les symptômes dépressifs et les niveaux plus élevés de DI mais n'a pas mis en évidence d'association entre les symptômes anxieux et la sévérité de la DI. Contrairement à l'étude précédente, une étude (Reid et al., 2011) a montré une plus forte fréquence de symptômes anxieux dans les adultes avec DI légère par rapport à ceux avec DI sévère.

Tableau 5. Taux de troubles psychiatriques globaux et spécifiques chez les adultes souffrant de DI avec et sans épilepsie dans les études publiées à partir de 2010.

Référence	**Echantillon, groupe contrôle, design de l'étude**	**Age (années)**	**Diagnostic de DI**	**Diagnostic d'épilepsie**	**Outils d'évaluation**	**Analyses statistiques**	**Résultats**
Troubles psychiatriques en général							
Arshad et al., 2011 (Arshad et al., 2011)/ Royaume-Uni	156 avec DI et épilepsie (43,6% DI légère, 23,1 % modérée et 33,3% DI sévère) et 596 avec DI seule (68,5% DI légère, 22,3% DI modérée et 9,2% DI sévère).	Adultes	Critères de la CIM 10 : légère (F70), modérée (F71) ou sévère (F72-73).	Épilepsie active : au moins une crise au cours des 2 dernières années	CIM 10	Chi-carré	La sévérité de la DI est significativement associée à l'épilepsie ($p<0,001$) avec des taux plus élevés de DI sévère dans le groupe épilepsie. Un taux significativement plus élevé de troubles psychiatriques dans le groupe avec épilepsie (67,3%) par rapport au groupe témoin non épileptique (41,4%) ($X^2= 33,20$; $p<0,001$). Un taux significativement plus faible de schizophrénie et de troubles de la personnalité dans le groupe épilepsie par rapport au groupe témoin non épileptique ($X^2=15,01$ et $X^2=3,91$; $p<0,001$ respectivement). De même, un taux plus élevé de dépression et de troubles anxieux dans le groupe non épileptique (8,6% et

							7,9% respectivement) par rapport au groupe épileptique (7,1% et 4,5% respectivement). Cependant, la démence était légèrement plus fréquente dans le groupe épileptique (3,8%) que dans le groupe non épileptique (3,5%).
Dunham et al., 2018 (Dunham et al., 2018)/ Royaume-Uni	1 023 avec DI (pourcentage inconnu de participants avec épilepsie) (38,9% DI légère, 24,2% DI modérée, et 18,9% DI sévère)	16-83	Critères de la CIM 10	Non mentionné	Evaluation psychiatrique	Régression logistique	Pas d'association entre les troubles mentaux et l'épilepsie chez les adultes avec DI (OR : 0,80 ; 95% IC : 0,59-1,07).
Fitzgerald et al., 2011 (Fitzgerald et al., 2011)/USA	115 avec DI et épilepsie (80,1% DI profonde et 19,9% DI sévère) comparés avec 206 avec DI seule (94,8% DI profonde et 5,2% DI sévère)	20-88	Dossiers médicaux	Dossiers médicaux	DASH II	MANCOVA suivie de ANCOVA et de la correction de Bonferroni ($p<0,004$)	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour les items du DASH II, à l'exception de la sous-échelle de l'humeur $F(1,315) = 8,67$; $p=0,003$. Le groupe épileptique ($M=2,91$; $ET=3,00$) a obtenu des scores significativement plus élevés sur la sous-échelle de l'humeur que le groupe témoin ($M=1,87$; $ET=3,01$). Une différence significative du niveau de DI est rapportée entre le groupe avec

							épilepsie et le groupe sans épilepsie (p<0,001) avec des taux plus élevés de DI sévère et des taux plus faibles de DI profonde dans le groupe avec épilepsie.
Types de troubles psychiatriques							
Hermans & Evenhuis, 2013 (Hermans & Evenhuis, 2013)/Pays-bas	990 adultes âgés avec DI dont 177 avec épilepsie	≥50 ; Moyenne : 61,1 ET : 8,2	Non mentionné	Non mentionné	Symptômes anxieux : ADAMS (sous échelle d'anxiété) ; GAS-ID ; HADS-A. troubles anxieux : PAS-ADD sous la forme entretien	Régression logistique	Pas de différence significative entre le groupe épileptique et le groupe non épileptique en ce qui concerne les troubles anxieux. L'augmentation des symptômes d'anxiété était négativement corrélée à l'épilepsie (OR : 0,47 ; 95% IC : 0,24-0,92).
McCarron et al., 2014 (McCarron et al., 2014)/ Irelande	77 femmes avec trisomie 21 dont 53 avec épilepsie (69 avec une démence ; 79,2% DI modérée et 19,5% DI sévère)	>35	Non mentionné	Questionnaire	Entretien avec proche et notes de cas	Chi-carré	L'épilepsie était significativement plus fréquente chez les adultes atteints de démence (73,9% ; 51/69) que chez ceux qui n'en étaient pas atteints (25% ; 2/8) (X^2=7,995 ; d.d.l.1 ; p=0,0075).

Reid et al., 2011 (Reid et al., 2011)/ Royaume-Uni	1023 avec DI dont 334 avec épilepsie (38,9% DI légère, 24,2% DI modérée, 18,9% DI sévère, et 18% DI profonde).	>16	QI et échelle de comportements adaptatifs Vineland	Dossiers de soins de santé	PAS-ADD	Chi-carré	4,3% (15/349) des épileptiques et 3,5% (23/663) des non-épileptiques présentaient un trouble anxieux (X^2= 0,435 ; p=0,510). Le niveau de déficience était significativement associé aux troubles anxieux (p=0,032), 61,5% des participants souffrant de troubles anxieux présentent des niveaux légers de DI, 15,4% des niveaux modérés de DI, 12,8% des niveaux sévères de DI et 10,3% des niveaux profonds de DI.
Smith & Matson, 2010 (Smith & Matson, 2010)/USA	25 avec DI et épilepsie et un groupe témoin apparié de 25 personnes atteintes d'une DI seule (96% DI profonde, 4% non spécifiée)	17-86	Critères du DSM-IV-TR	Critères de ILAE	ASD-CA	MANOVA et ANOVA	Différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne les symptômes dépressifs (groupe épilepsie, moyenne 0,44 ; ET : 0,71 ; groupe témoin non épileptique, moyenne : 0,32 ; ET : 0,69 ; F= 3,73 ; p=0,01). Taux d'hyperactivité statistiquement plus élevés dans le groupe avec épilepsie (moyenne : 1,56 ; ET : 1,66) par rapport au groupe non épileptique (moyenne : 1 ; ET : 1,41 ; F= 5,18 ; p=0,002).

Turky et al., 2011 (Turky et al., 2011)/ Royaume-Uni	52 avec DI et épilepsie, 52 avec DI seule, Appariés (46,7% DI légère à modérée et 53,3% avec DI sévère à profonde dans chaque groupe)	17-80	Déficits du fonctionnement adaptatif, apparus avant l'âge de 18 ans.	Dossiers médicaux	Mini PAS-ADD pour un diagnostic selon les critères de la CIM 10	ANCOVA	Des scores de symptômes dépressifs significativement plus élevés dans le groupe avec épilepsie (moyenne : 3,33 ; ET : 4,15) que dans le groupe sans épilepsie (moyenne : 1,67 ; ET : 2,88) (F=5,858, p=0,017) et de troubles non spécifiés incluant la démence (F=11,107, p=0,001). Aucune différence significative entre les deux groupes avec et sans épilepsie dans les scores des symptômes de (a) trouble anxieux (F=0,605, p=0,438), (b) manie/hypomanie (F=0,364 ; p=0,547), (c) TOC (F=3,261; p=0,073), et (d) psychose (F=0,111 ; p=0,739).
Snoeijen-Schouwenaars et al., 2018 (Snoeijen-Schouwenaars et al., 2019)/ Pays-bas	189 avec DI et épilepsie (20,1% DI légère, 30,7% DI modérée, 29,1% DI sévère, et 20,1% DI profonde)	18-86 Moyenne : 47,9 ; ET : 15,6	Critères du DSM 5 en utilisant des outils standardisés	Critères de ILAE (2014)	ADAMS (version allemande)	Analyse de régression	Aucune des caractéristiques de l'épilepsie n'était liée aux symptômes dépressifs. Le fait d'avoir un niveau plus sévère de DI était significativement associé à davantage de symptômes dépressifs (p=0,013). Le niveau d'anxiété était significativement plus élevé chez les personnes souffrant de crises focales (p=0,034). Un niveau d'anxiété plus

							faible était significativement associé à une forte consommation de médicaments antiépileptiques stabilisateurs de l'humeur (carbamazépine, acide valproïque et lamotrigine) et à une fréquence élevée de crises (p=0,009 et p=0,006, respectivement). Le niveau d'anxiété n'était pas significativement associé à la sévérité de la DI.

ADAMS : Anxiety, Depression, And Mood Scale ; ANOVA : Analyse de variance ; ANCOVA : Analysis de covariance ; ASD-CA : Autism Spectrum Disorders-Comorbidity-Adult version battery ; DASH-II : Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped-Part 2 ; DI : Déficience Intellectuelle; DSM-IV-R : Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux - 4ème édition ; DSM 5: Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux - 5ème édition ; ET: Ecart Type ; GAS-ID : Glasgow Anxiety Scale for people with an Intellectual Disability ; HADS-A : Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety subscale ; ICD 10 : International Classification of Diseases- 10th version ; ILAE : International League Against Epilepsy ; MANOVA : Analyse de variance multivariée ; MANCOVA : Analyse de covariance multivariée ; OR : Odds Ratio ; QI : Quotient Intellectuel ; PAA : Profiles of Abilities and Adjustment ; PAS-ADD : Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities Checklist ; TOC: trouble obsessionnel compulsif.

3.6. Résultats de la méta-analyse

3.6.1. Troubles psychiatriques

Nous avons effectué différentes méta-analyses. Nous nous sommes tout d'abord focalisés sur les taux de prévalence des troubles psychiatriques de manière générale.

Parmi les onze études présentant des données sur les troubles psychiatriques, seulement huit ont présenté des données pertinentes à notre méta-analyse. Nous avons effectué une méta-analyse à effets aléatoires permettant de regrouper les données des odds ratio de ces huit études. L'analyse n'a pas montré de différence significative entre le groupe avec DI et épilepsie comparé au groupe avec DI sans épilepsie (p=0,09). Cependant, le niveau d'hétérogénéité était élevé (I^2=76%, p<0,01) (figure 10).

	Groupe avec épilepsie		Groupe sans épilepsie			Odds ratio	Odds ratio
Groupe d'études	**Evénements**	**Total**	**Evénements**	**Total**	**Poids**	**M-H, aléatoire, 95% IC**	**M-H, aléatoire, 95% IC**
Arshad et al., 2011	105	156	247	596	15,9%	2,91 [2,01, 4,22]	
Deb & Hunter, 1991a	29	150	46	150	13,7%	0,54 [0,32, 0,92]	
Deb et al., 2001	5	21	8	69	6,3%	2,38 [0,69, 8,28]	
Espie et al., 2003	56	172	41	127	14,3%	1,01 [0,62, 1,65]	
Lund, 1985	20	55	65	247	12,6%	1,60 [0,86, 2,97]	
Mantry et al., 2008	7	24	35	162	8,6%	1,49 [0,57, 3,89]	
Matthews et al., 2008	29	55	24	55	10,9%	1,44 [0,68, 3,05]	
McGrother et al., 2006	492	620	1315	1773	17,6%	1,34 [1,07, 1,67]	
Total (95% IC)		1253		3179	100%	1,39 [0,95, 2,03]	
Total des événements	743		1781				
Hétérogénéité	Tau^2 = 0,20 ; Chi^2 = 29,71, ddl =7 (P = 0,0001) ; I^2 = 76%						
Test de l'effet total	Z = 1,68 (p = 0,09)						

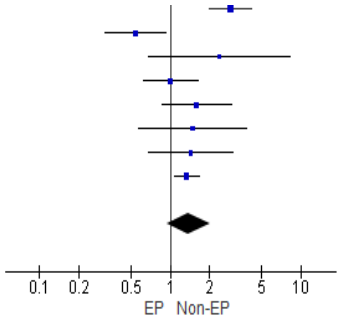


Figure 10. Graphique en forêt des données de huit études sur les troubles psychiatriques avant l'analyse de sensibilité.

Nous avons donc réalisé une analyse de sensibilité. Cela nous a conduit à enlever les données d'une étude produisant le plus haut niveau d'hétérogénéité et un risque de biais élevé selon l'outil d'évaluation du risque de biais de Cochrane. Le niveau d'hétérogénéité de la méta-analyse a pu être réduit à un niveau limite modéré (I^2=51%, p=0,06).

La méta-analyse à effets randomisés ainsi effectuée avec les sept études restantes montre un effet égal à 1,18 (95% IC : 0,86 - 1,61, p=0,06) suggérant l'absence d'une différence significative entre le groupe avec DI et épilepsie comparé au groupe témoin DI sans épilepsie dans les troubles psychiatriques en général.

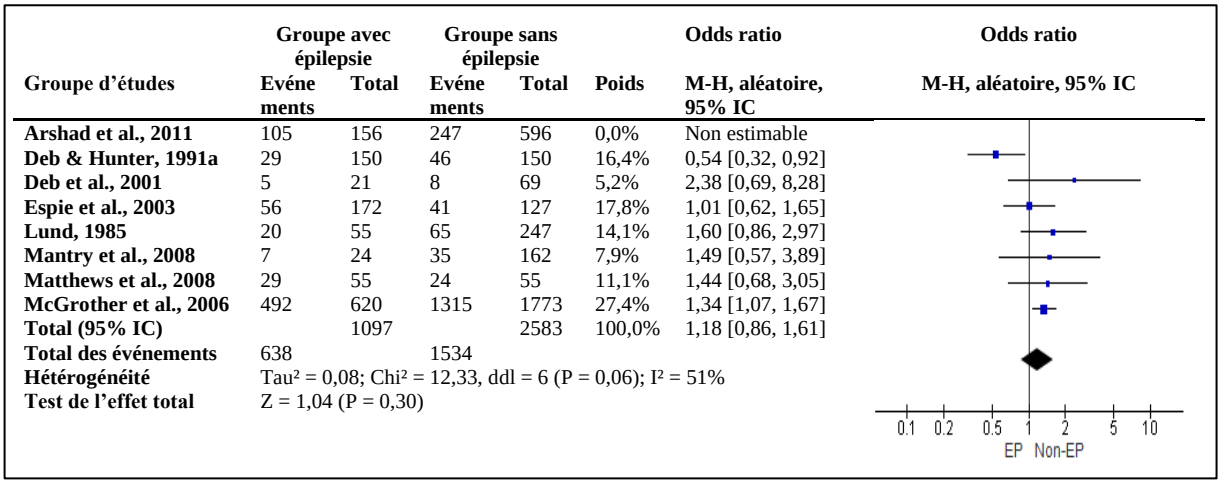


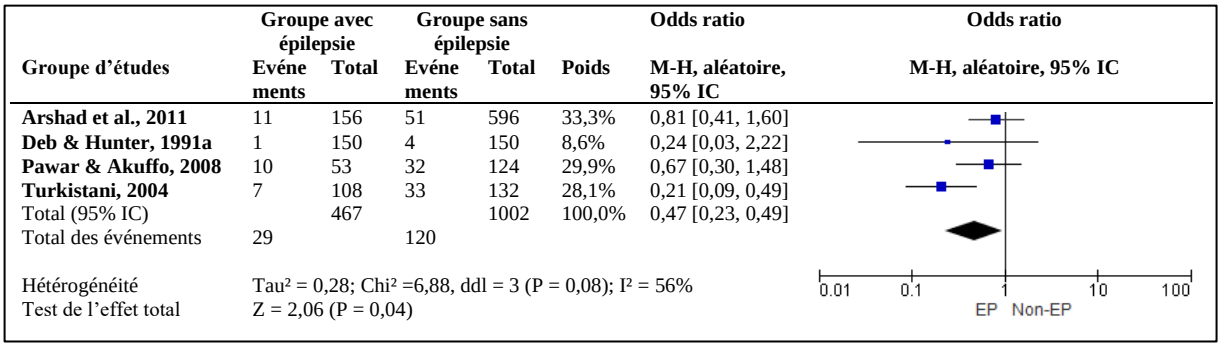
Figure 11**.** Graphique en forêt des données de sept études sur les troubles psychiatriques en général après l'analyse de sensibilité**.**

Nous avons par la suite réalisé différentes méta-analyses plus spécifiques aux différents types de troubles psychiatriques rapportés dans les études sélectionnées.

3.6.2. Troubles dépressifs

Nous avons en premier lieu effectué une méta-analyse à effets randomisés sur les données relatives aux troubles dépressifs. Les données de quatre études ont été analysées. La méta-analyse à effets randomisés a montré une différence significative entre les deux groupes avec p=0,04. L'effet est de taille modérée et égal à 0,47 (95% IC : 0,23 - 0,96) suggérant que le groupe contrôle avec DI sans épilepsie a des taux de prévalence de troubles dépressifs

significativement plus élevés que le groupe avec DI et épilepsie. Le niveau d'hétérogénéité était élevé (I^2=56% ; p=0,08).



Groupe d'études	Groupe avec épilepsie Evénements	Total	Groupe sans épilepsie Evénements	Total	Poids	Odds ratio M-H, aléatoire, 95% IC
Arshad et al., 2011	11	156	51	596	33,3%	0,81 [0,41, 1,60]
Deb & Hunter, 1991a	1	150	4	150	8,6%	0,24 [0,03, 2,22]
Pawar & Akuffo, 2008	10	53	32	124	29,9%	0,67 [0,30, 1,48]
Turkistani, 2004	7	108	33	132	28,1%	0,21 [0,09, 0,49]
Total (95% IC)		467		1002	100,0%	0,47 [0,23, 0,49]
Total des événements	29		120			
Hétérogénéité	Tau² = 0,28; Chi² =6,88, ddl = 3 (P = 0,08); I² = 56%					
Test de l'effet total	Z = 2,06 (P = 0,04)					

Figure 12**.** Graphique en forêt sur les données de quatre études sur les troubles dépressifs.

3.6.3. Troubles anxieux

La méta-analyse à effets aléatoires sur les données relatives aux troubles anxieux dans cinq études a fait ressortir une différence significative entre les deux groupes avec et sans épilepsie (p=0,03). Les résultats suggèrent que le groupe contrôle avec DI sans épilepsie présente des taux de prévalence de troubles anxieux plus élevés que le groupe avec DI et épilepsie. L'effet est modéré et égal à 0,58 (95% IC : 0,36 - 0,95).

Le niveau d'hétérogénéité entre les études était élevé (I^2=79% ; p<0,001). Etant donné que le nombre d'études inclues était faible, l'analyse de sensibilité ainsi que l'élimination des études entrainant le plus haut taux d'hétérogénéité n'a pas été possible.

Groupe d'études	Groupe avec épilepsie Evénements	Total	Groupe sans épilepsie Evénements	Total	Poids	Odds ratio M-H, aléatoire, 95% IC
Arshad et al., 2011	7	156	47	596	18,2%	0,55 [0,24, 1,24]
Deb & Hunter, 1991a	1	150	0	150	2,2%	3,02 [0,12, 74,73]
McGrother et al., 2006	213	620	673	1773	34,3%	0,86 [0,71, 1,04]
Pawar & Akuffo, 2008	4	53	23	124	12,6%	0,36 [0,12, 1,09]
Reid et al., 2011	128	334	406	689	32,7%	0,43 [0,33, 0,57]
Total (95% IC)		1313		3332	100,0%	0,58 [0,36, 0,95]
Total des événements	353		1149			
Hétérogénéité	Tau² = 0,17; Chi² = 18,73, ddl= 4 (P = 0,0009); I² = 79%					
Test de l'effet total	Z = 2,16 (P = 0,03)					

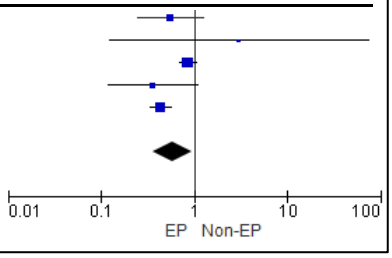


Figure 13**.** Graphique en forêt des données de cinq études sur les troubles anxieux.

3.6.4. Troubles psychotiques

En ce qui concerne les troubles psychotiques, nous avons pu analyser les données récoltées par cinq études. Cette analyse a montré que le groupe avec DI sans épilepsie présentait des taux de prévalence de troubles psychotiques significativement supérieurs à ceux du groupe avec DI et épilepsie (p<0,01). L'effet est cependant de petite taille et égal à 0,29 (95% IC : 0,17 - 0,48). Le niveau d'hétérogénéité entre les études était bas (I^2= 20%, p=0,29) (figure 14).

Groupe d'études	Groupe avec épilepsie Evénements	Total	Groupe sans épilepsie Evénements	Total	Poids	Odds ratio M-H, aléatoire, 95% IC
Arshad et al., 2011	11	156	121	596	39,9%	0,30 [0,16, 0,57]
Cooper et al., 2007	6	349	45	674	27,2%	0,24 [0,10, 0,58]
Deb & Hunter, 1991a	2	150	0	150	2,9%	5,07 [0,24, 106,45]
Pawar & Akuffo, 2008	1	53	23	124	6,3%	0,08 [0,01, 0,64]
Turkistani, 2004	6	108	21	132	23,7%	0,31 [0,12, 0,80]
Total (95% IC)		816		1676	100,0%	0,29 [0,17, 0,48]
Total des événements	26		210			
Hétérogénéité	Tau² = 0,07; Chi² = 4,99, ddl = 4 (P = 0,29); I² = 20%					
Test de l'effet total	Z = 4,65 (P <0,0001)					

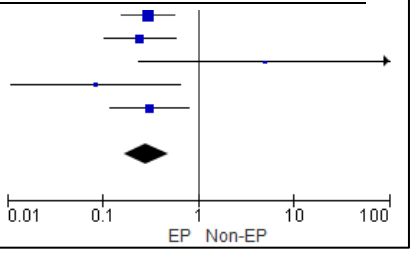


Figure 14**.** Graphique en forêt sur les données de cinq études sur les troubles psychotiques.

3.6.5. Troubles de la personnalité

La méta-analyse à effets randomisés sur trois études présentant des données relatives aux troubles de la personnalité n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes avec et sans épilepsie (p=0,63). Le niveau d'hétérogénéité entre les études est modéré (I^2=46% ; p=0,16).

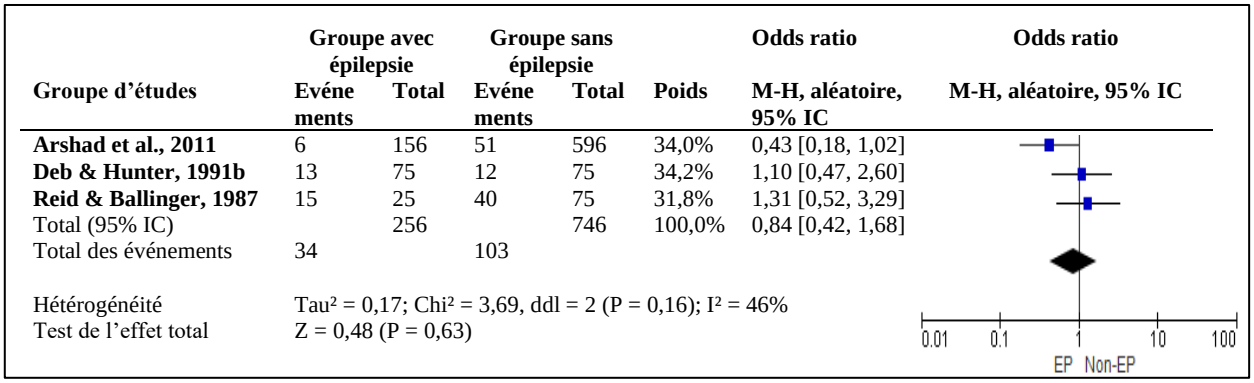


Figure 15**.** Graphique en forêt des données de trois études relatives aux troubles de la personnalité.

3.6.6. Démence

En ce qui concerne la démence, nous avons procédé à une méta-analyse des résultats de quatre études ayant utilisé des outils adaptés à l'évaluation de la démence chez les adultes avec DI et plus spécifiquement chez les adultes souffrant de trisomie 21.

Il est à noter que, de par la spécificité de la démence, les groupes de ces études sont plus âgés que ceux inclus dans les études évaluant les autres types de troubles psychiatriques.

Les résultats de la méta-analyse suggèrent un taux de prévalence de la démence significativement plus élevé dans le groupe avec DI et épilepsie en comparaison au groupe avec DI sans épilepsie. La taille de l'effet est élevée (9,05 ; 95% IC : 5,32 – 15,42 ; p<0,001). Le niveau d'hétérogénéité entre les études était bas (I^2=9% ; p=0,35).

Groupe d'études	Groupe avec épilepsie Evénements	Total	Groupe sans épilepsie Evénements	Total	Poids	Odds ratio M-H, aléatoire, 95% IC
Collacott, 1993	5	35	13	309	21,5%	3,79 [1,27, 11,37]
McCarron et al., 2005	23	42	9	82	29,5%	9,82 [3,91, 24,67]
McCarron et al., 2014	51	53	2	25	0,0%	Non estimable
Tyrell et al., 1996	4	13	2	63	8,1%	13,56 [2,16, 85,01]
Tyrell et al., 2001	25	58	13	227	40,8%	12,47 [5,81, 26,77]
Total (95% IC)		148		681	100,0%	9,05 [5,32, 15,42]
Total des événements	57		37			
Hétérogénéité	Tau² = 0,03; Chi² = 3,31, ddl = 3 (P = 0,35); I² = 9%					
Test de l'effet total	Z = 8,11 (P < 0,00001)					

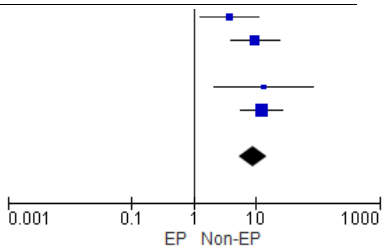


Figure 16**.** Graphique en forêt des données de quatre études sur la démence.

3.7. Contrôle de la qualité des études sélectionnées

Les 29 études incluses dans notre étude ont été évaluées grâce au formulaire SIGN 50 (annexe 3). Cinq de ces études ont reçu un score élevé et sont estimées de grande qualité selon cet outil.

En ce qui concerne les études présentant des groupes contrôles incluses dans notre revue systématique, elles sont au nombre de 25. Elles ont été évaluées à travers l'outils d'évaluation du risque de biais de Cochrane (Cochrane Risk of Bias Assessment). Cette évaluation montre un risque de biais élevé notamment, au niveau de la sélection et de la présentation des données pour la plupart des études (figure 17).

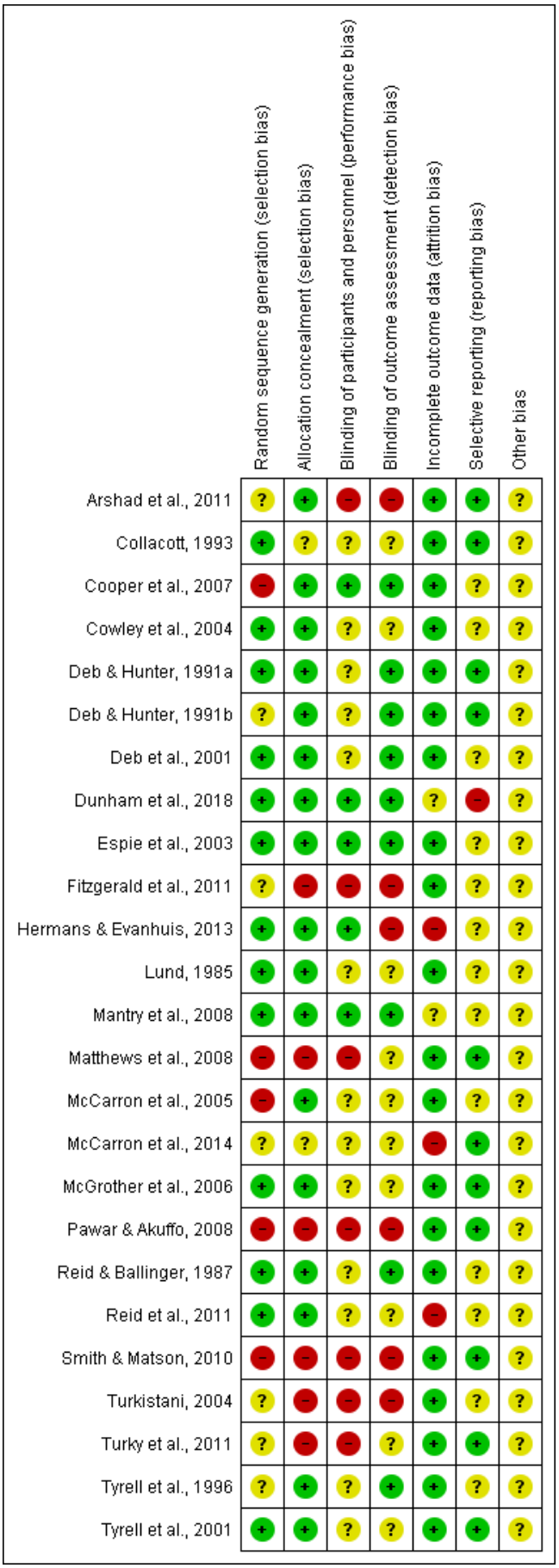


Figure 17**.** Figure présentant le risque de biais des 25 études avec un groupe contrôle selon l'outil de risque de biais de Cochrane (Cochrane Risk of Bias).

Le risque de biais au niveau des études sélectionnées peut également être présenté de la façon suivante (figure 18).

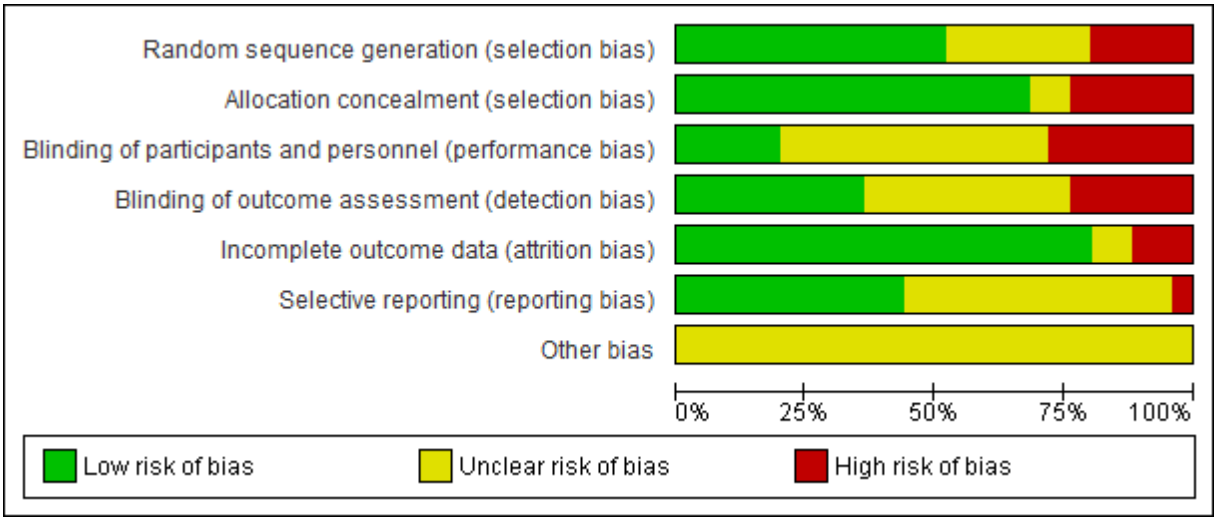


Figure 18**.** Graphique résumant le risque de biais de 25 études selon l'outil de risque de biais de Cochrane (Cochrane Risk of Bias).

En ce qui concerne le biais de publication, nous avons procédé à l'évaluation des études incluses dans chaque méta-analyse. L'évaluation a été graphique à l'aide du graphique en entonnoir et statistique à l'aide du test d'Egger.

Les données relatives aux troubles psychiatriques en général ne suggèrent pas de biais de publication (p=0,97).

De même, les graphiques en entonnoir ainsi que les tests d'Egger relatifs aux troubles dépressifs, troubles anxieux, troubles psychotiques, troubles de la personnalité et démence suggèrent l'absence d'un biais de publication (p=0,53 ; p=0,72 ; p=0,63 ; p=0,64 ; p=0,79 respectivement).

Les études incluses dans notre revue systématique et méta-analyses ont reçu un financement externe dans 31% des cas.

Nous avons procédé à l'évaluation de la qualité de notre revue et de nos méta-analyses à l'aide de l'outil d'évaluation AMSTAR 2. Cette évaluation a rapporté un niveau de qualité élevé (annexe 4).

Chapitre 3 : Discussion

Notre revue systématique et méta-analyse avaient pour objectif d'explorer l'association de l'épilepsie aux troubles psychiatriques dans la population adulte avec DI et d'en identifier les caractéristiques cliniques. A notre connaissance, notre étude est la première méta-analyse comparant les taux de troubles psychiatriques au sein de la population souffrant de DI avec et sans épilepsie.

Nous avons inclus 29 articles qui répondaient à nos critères d'éligibilité. Une précédente revue systématique (van Ool et al., 2016) a inclus seulement deux études spécifiques aux troubles psychiatriques dans la population souffrant de DI. Les auteurs ont ainsi omis un nombre important de travaux que nous avons pris en compte dans notre revue. Ils n'ont pas non plus effectué de méta-analyse des données récoltées. Les études incluses dans leur revue présentaient les données d'échantillons composés d'enfants et d'adultes sans distinction entre les deux tranches d'âge. En comparaison, nous nous sommes concentrés sur les études portant sur une population d'adultes avec DI. Notre choix est motivé par les différences des manifestations psychiatriques entre les deux tranches d'âge. Le manque de distinction entre les enfants et les adultes peut ainsi augmenter la difficulté d'interprétation des données de la revue. La précédente revue a également inclus des études sur des groupes mixtes avec des études portant sur a) des personnes avec DI avec et sans épilepsie, b) des personnes avec épilepsie avec et sans DI, et c) des personnes avec épilepsie seule. Cela peut compromettre l'analyse des données et rendre difficile leur interprétation. Dans notre démarche, nous avons seulement inclus les études portant sur a) des adultes avec DI avec et sans épilepsie et b) des adultes avec DI et épilepsie. Nous avons inclus un nombre plus important de participants (9 594) en comparaison avec la précédente revue systématique (7 742 ; van Ool et al., 2016).

1. Taux de troubles psychiatriques

Comme il a été présenté dans les résultats, la méta-analyse a été possible sur les données de huit études ayant comparé un échantillon épileptique avec un groupe contrôle sans épilepsie parmi les onze ayant présenté des données sur les taux de troubles psychiatriques. L'analyse de sensibilité a fait ressortir une hétérogénéité significative et a permis d'exclure l'étude produisant le plus haut taux d'hétérogénéité. La méta-analyse des données des sept études restantes n'a pas montré de différence significative entre les groupe avec et sans épilepsie. Les publications récentes n'ont pas montré de résultats différents en comparaison avec celles publiées avant 2010.

Nos conclusions sont similaires à ceux de la précédente revue systématique (van Ool et al., 2016) qui n'a pas non plus trouvé d'association significative entre l'épilepsie et la psychopathologie des personnes avec DI. Le graphique en entonnoir et le test d'Egger soutiennent l'absence de biais de publication au sein des études incluses dans la méta-analyse. L'évaluation du risque de biais a fait ressortir une qualité pauvre de ces dernières. Cependant, l'évaluation du risque de biais a été effectuée grâce à l'outil d'évaluation Cochrane Risk of Bias qui a été principalement conçu pour les études d'intervention, en particulier les essais contrôlés randomisés, ce qui présente des limites face aux méthodologies des études incluses bien que ces dernières comparent un groupe cible avec un groupe contrôle.

De plus, seulement deux des études qui ont été incluses dans notre revue incluaient un groupe témoin apparié pour la comparaison entre les adultes avec et sans épilepsie. Parmi ces deux études, la première (Deb & Hunter, 1991a) a montré un taux significativement plus élevé de troubles psychiatriques dans le groupe non-épileptique alors que la deuxième (Matthews et al., 2008) n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes.

Ainsi, l'interprétation de nos résultats impose une certaine prudence, notamment à cause des différentes définitions et les instruments d'évaluation utilisés entre les études. En effet, la variabilité inter-études est problématique et peut amener à questionner la cohérence dans les troubles psychiatriques étudiés. Par exemple, McGrother et al. (2006) rapportent les symptômes psychiatriques plutôt que les troubles psychiatriques. Les symptômes psychiatriques sont plus fréquents que les syndromes psychiatriques au sein de la population avec DI. Comme il a déjà été souligné dans la partie théorique, cela met une nouvelle fois en évidence la difficulté de poser un diagnostic psychiatrique au sein de la population DI (Deb et al., 2001b). Les études ayant distingué entre les différents niveaux de DI ont montré des taux plus élevés de troubles psychiatriques chez les adultes avec une moindre sévérité de DI, renvoyant également à la difficulté de diagnostic psychiatrique au sein des DI plus sévères.

Certaines études ont inclus les troubles du comportement et les TSA dans la définition des troubles psychiatriques. La prévalence de l'épilepsie est élevée (22%) au sein de la population souffrant de TSA (Deb, 2000). Par conséquent, lorsqu'ils sont inclus dans la définition des troubles psychiatriques, un taux faussement élevé de psychopathologie peut être rapporté dans le groupe souffrant d'épilepsie. Nous en retrouvons l'illustration dans l'étude de McGrother et collègues (2006) qui ont inclus les TSA dans l'évaluation des taux de symptômes psychopathologiques. Leur étude rapporte que 79,4% du groupe épileptique présentait des symptômes psychopathologiques, des taux significativement plus élevés (p=0,034) par rapport au groupe sans épilepsie dans lequel 74,2% des participants souffraient de symptômes psychopathologiques. L'étude de McGrother et collègues (2006) est la seule à présenter des taux de psychopathologie plus élevés dans le groupe épileptique par rapport au groupe non épileptique.

Il a également été démontré que les taux de troubles psychiatriques varient en fonction des critères diagnostiques employés. Pour rappel, les taux de troubles psychiatriques chez les adultes souffrant de DI étaient estimés à 22,4%, 19,1%, 14,5% et 13,9% en utilisant respectivement un diagnostic clinique effectué par un psychiatre, le DC-LD (Critères diagnostiques pour la DI ; Royal College of Psychiatrists, 2001), la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies, critères pour la recherche ; World Health Organization, 1993) et le DSM IV R (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux 4ème édition révisée ; American Psychiatric Association, 2000). Certaines études incluses dans notre revue n'ont pas utilisé d'outils d'évaluation standardisés pour le diagnostic des troubles psychiatriques. Des notes cliniques ou encore des outils de dépistage tels que le Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities (PAS-ADD) checklist (Moss et al., 1998) ont été utilisés au lieu d'un outil de diagnostic complet tel que l'entretien du PAS-ADD (Moss et al., 1993). Cela augmente également le risque d'inflation artificielle des taux de troubles psychiatriques retrouvés dans les échantillons étudiés.

Outre les problèmes liés au diagnostic, plusieurs facteurs affectent la psychopathologie chez les adultes souffrant d'épilepsie (Deb, 2007) tels que :

- L'atteinte cérébrale sous-jacente telle que la localisation et la gravité d'une déformation, d'une tumeur ou d'une décharge électrique anormale dans le cerveau, etc. ;
- Les facteurs liés à l'épilepsie tels que certains syndromes épileptiques et syndromes génétiques qui sont susceptibles d'entraîner davantage de psychopathologie ;
- Les facteurs liés aux crises tels que la sévérité, le type et la fréquence des crises épileptiques ;

- Les facteurs liés à la médication antiépileptique tels que les effets indésirables de certains médicaments antiépileptiques et les interactions médicamenteuses, etc. ;
- Des facteurs psychosociaux tels que la perte d'une activité professionnelle, des problèmes financiers, le manque de soutien, le fait que le locus de contrôle soit extérieur à la personne, de sorte qu'elle n'a aucun contrôle sur le moment de la crise, etc.

Les études incluses dans notre revue ne tenaient pas compte de ces facteurs de confusion. De ce fait, il est difficile d'évaluer l'influence pondérée de ces derniers sur les taux de troubles psychiatriques rapportés par les différentes études.

2. Taux de troubles dépressifs

La méta-analyse des données relatives aux troubles dépressifs que nous avons réalisée a fait ressortir des taux significativement moins élevés dans le groupe avec épilepsie en comparaison avec le groupe sans épilepsie. La taille de l'effet retrouvé est toutefois réduite (0,47). Plusieurs facteurs psychosociaux associés à l'épilepsie (ex. la stigmatisation sociale, la perte d'emploi et le chômage, une pauvre estime de soi, etc.) peuvent augmenter le risque de troubles dépressifs. A l'opposé, certains médicaments antiépileptiques peuvent avoir un effet protecteur contre les troubles dépressifs (Arshad et al., 2011; Brodie et al., 2016). Cependant, aucune des études incluses n'a tenu compte de ces variables confusionnelles potentielles. Lorsque les données le permettaient, la comparaison des échantillons en fonction de la sévérité de la DI a fait ressortir des taux plus élevés de dépression chez les adultes souffrant de DI sévère à profonde en comparaison avec les personnes souffrant de DI légère à modérée. Cela peut refléter le fait que les troubles dépressifs peuvent être diagnostiqués de manière relativement aisée chez les personnes atteintes d'une DI sévère, car le diagnostic dépend davantage de symptômes

observables tels que les troubles du sommeil, les changements d'appétit, etc., contrairement aux symptômes subjectifs tels que l'autocritique, les idées suicidaires, les sentiments de culpabilité, etc.

Toutefois, certains auteurs ont suggéré que la dépression pourrait avoir une manifestation atypique dans l'épilepsie (Mula & Yogarajah, 2020). Si cela était avéré, il serait potentiellement encore plus difficile de diagnostiquer la dépression chez de nombreux adultes atteints de DI.

3. Taux de troubles anxieux

Notre méta-analyse a également révélé un taux significativement moins élevé de troubles anxieux au sein du groupe souffrant d'épilepsie en comparaison au groupe sans épilepsie bien que la taille de l'effet soit réduite (0,58). Par conséquent, la différence entre les deux groupes pourrait ne pas être cliniquement significative. Ces résultats suggèrent que l'épilepsie n'est pas un facteur de risque de développement de troubles anxieux chez les adultes avec DI. Un rôle protecteur en lien avec l'effet des médicaments antiépileptiques contribuant à l'amélioration des symptômes anxieux peut ainsi lui être conféré (Brodie et al., 2016; Snoeijen-Schouwenaars et al., 2019) et fournir une potentielle explication aux résultats de notre méta-analyse. Il est également important de faire la distinction entre les symptômes anxieux et les troubles anxieux en tant que diagnostic psychiatrique. En effet, les symptômes anxieux sont fréquemment retrouvés au sein de la population avec DI, particulièrement lorsque les TSA sont comorbides. Au sein de cette population, les changements de routine sont susceptibles de générer de l'anxiété et les manifestations anxieuses se traduisent généralement comme des troubles du comportement. Pour ces raisons, le diagnostic de trouble anxieux n'est pas systématiquement appliqué aux manifestations anxieuses (Deb et al., 2001b; Hemmings, Obousy, et al., 2013).

Il est difficile de tirer une conclusion définitive des résultats de notre méta-analyse. En effet, le nombre d'études incluses concernant les troubles anxieux est faible (n=5) et chacune d'entre elles inclue un nombre restreint de participants.

4. Troubles psychotiques

Les résultats de notre méta-analyse ont montré un taux significativement moins élevé de troubles psychotiques au sein de l'échantillon épileptique en comparaison au groupe non épileptique dans la population adulte souffrant de DI, avec une taille de l'effet faible (0,29).

Les troubles psychotiques sont significativement plus fréquents chez les adultes avec DI en comparaison à la population générale (Hemmings et al., 2013). Cela peut être lié à l'étiologie commune des deux troubles impliquant des facteurs génétiques et environnementaux (Owen et al., 2011). Le facteur étiologique organique, tel que l'altération des fonctions cérébrales causée par des lésions cérébrales, qui est commun à la fois à la DI et à l'épilepsie, peut également entraîner une psychose. Par conséquent, l'atteinte cérébrale sous-jacente pourrait être un déterminant plus fort de la psychose chez les adultes atteints de DI que l'épilepsie en soi (Deb & Hunter, 1991a). Cela pourrait expliquer l'absence d'association de l'épilepsie aux troubles psychotiques au sein de la population souffrant de DI dans notre étude.

Les symptômes psychotiques peuvent être différents en présence et en absence d'épilepsie. Des délires et des hallucinations atypiques peuvent être présents chez les personnes souffrant d'épilepsie dans la population générale (Trimble, 1991). Cela augmenterait encore plus la difficulté de diagnostic de psychose chez les adultes souffrant de DI et une potentielle sous-estimation de ces troubles qui pourrait expliquer nos résultats.

Les études incluses dans notre revue n'ont également pas pris en considération les facteurs de confusion tels que l'effet de certains médicaments antiépileptiques dans le développement de symptômes psychotiques.

5. Taux de troubles de la personnalité

Trois études incluses dans la méta-analyse traitent spécifiquement des troubles de la personnalité. Cependant, aucun effet significatif de l'épilepsie sur les troubles de la personnalité n'a été mis en évidence par nos analyses.

Le diagnostic des troubles de la personnalité au sein de la population avec DI est controversé dans la littérature (Deb et al., 2001b). Les troubles du comportement, diagnostiqués chez les adultes avec DI sévère à profonde, peuvent notamment être diagnostiqués en tant que troubles de la personnalité chez les personnes souffrant de DI légère à modérée (Hemmings et al., 2013).

Ainsi, l'association de l'épilepsie aux troubles de la personnalité est encore incertaine et reste à déterminer. De plus, la validité des outils d'évaluation standards tels que le Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) (Hathaway & McKinley, 1951) auprès de la population épileptique est critiquée (Trimble, 2013).

La fiabilité des diagnostics pour les troubles de personnalité des études incluses dans notre revue est sujette à caution, et par conséquent, les résultats que nous avons obtenus le sont également. Les résultats de notre méta-analyse des troubles de la personnalité sont également limités par le nombre très restreint des études incluses (n=3).

6. Les troubles démentiels

Cinq études dans notre méta-analyse traitent spécifiquement des troubles démentiels. Elles ont toutes rapporté des taux significativement plus élevés de démence dans le groupe souffrant d'épilepsie en comparaison au groupe sans épilepsie. L'épilepsie est une caractéristique fréquente de la démence, en particulier au stade avancé (Noebels, 2011). Il est à souligner que les cinq études incluses comprenaient des adultes atteints de trisomie 21. Les personnes souffrant de trisomie 21 sont particulièrement à risque de développer une démence, à un âge plus précoce que la population générale sans DI (Deb, 2015). De ce fait, l'association significative entre la démence et l'épilepsie retrouvée dans nos analyses était attendue. Toutefois, cette association semble spécifique aux personnes souffrant de trisomie 21 et aux adultes vieillissants. En effet, une étude (Deb & Hunter, 1991b) présentant une comparaison entre un groupe d'adultes avec DI avec et sans épilepsie rapporte des taux de démence plus élevés chez les personnes ne souffrant pas d'épilepsie en comparaison avec le groupe avec épilepsie. Néanmoins, ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Etant la seule à avoir analyser un échantillon souffrant de DI sans trisomie 21, les résultats de cette étude n'étaient ainsi pas comparables à ceux des cinq études focalisées sur un échantillon souffrant de trisomie 21. Pour cette raison, nous ne l'avons pas inclus dans la méta-analyse.

7. Facteurs liés à l'épilepsie

Nous avons inclus des études évaluant des facteurs liés à l'épilepsie tels que l'activité épileptique, le type, la fréquence et la sévérité des crises, les changements épileptiformes au niveau électroencéphalographique et la polypharmacie des médicaments antiépileptiques. Les études incluses n'ont pas révélé d'association claire entre ces variables et les taux de troubles

psychiatriques, de façon générale et de manière plus spécifique à chaque type de trouble. Cependant, le nombre d'études retrouvées évaluant chacune des variables est restreint et le nombre de participants dans chacune de ces études est également restreint. Par conséquent, les comparaisons des sous-groupes ne permettent pas d'atteindre une puissance suffisante pour détecter une différence cliniquement significative. De plus, les études ne présentent généralement pas de groupe contrôle. Il n'y a également pas de cohérence dans les types de troubles psychiatriques étudiés. Certaines études fournissent des taux de troubles psychiatriques globaux, tandis que d'autres rapportent le taux de différents types de troubles psychiatriques. Cela rend difficile l'analyse des données de ces études.

8. Implications cliniques

Dans la population avec DI, l'épilepsie ne semble pas constituer un déterminant causal des troubles psychiatriques. Certains auteurs (Deb & Hunter, 1991a) ont émis l'hypothèse que l'épilepsie est un déterminant moins fort que les lésions cérébrales sous-jacentes dans le cas des adultes atteints de DI sévère et profonde et les facteurs psychosociaux dans le cas des DI légères.

L'impact des médicaments pourrait fournir une explication à ces résultats. Certains médicaments antiépileptiques comme le topiramate peuvent produire des symptômes psychotiques (Brodie et al., 2016). D'autres, comme la lamotrigine et le valproate de sodium, peuvent en revanche avoir un effet protecteur contre les troubles de l'humeur et anxieux.

L'association entre l'anxiété et l'épilepsie est également complexe. Alors que l'anxiété peut être un symptôme présent pendant le prodrome, la phase pré-ictale, ictale et post-ictale, en particulier dans les crises focales d'origine temporale ou frontale, l'anxiété peut également précipiter une crise épileptique. Il est ainsi nécessaire d'identifier les facteurs anxiogènes

internes et externes dans une optique de prévention des crises. Bien que la manifestation péri-ictale de symptômes psychiatriques soit plus fréquente, cela n'a pas été évalué dans les études incluses dans cette revue. Par exemple, l'aura et le prodome peuvent être associés à des symptômes anxieux et dépressifs chez les adultes avec DI. La sensibilisation des acteurs de soins autour des manifestations psychiatriques péri-ictales pourrait permettre une prise en charge rapide et adaptée des crises d'épilepsie. L'utilisation de médicaments antipsychotiques est courante dans cette population (Deb, 2015), ce qui peut en soi entraîner des symptômes psychiatriques ou précipiter les crises épileptiques. Cela reflète l'importance de la collaboration entre les professionnels des champs de la neurologie et de la psychiatrie dans la prise en charge de cette population vulnérable.

Comme les symptômes psychiatriques sont précipités par une interaction complexe entre des facteurs internes et externes, une évaluation approfondie de l'état mental par plusieurs professionnels, en utilisant un modèle biopsychosocial, est essentielle pour une prise en charge appropriée des troubles psychiatriques et de l'épilepsie. L'épilepsie peut limiter les activités sociales et l'intégration sociale au sens large. Cela peut être lié à plusieurs facteurs dont l'anxiété associée aux conséquences des crises d'épilepsie dans un contexte social. Le projet de soutien centré sur la personne doit ainsi inclure une évaluation des risques liés aux crises mais aussi de ces limitations. L'évaluation et les objectifs du projet de soutien doivent être revus régulièrement avec la personne, ses aidants familiaux et les autres professionnels concernés/équipe multidisciplinaire. Le maintien de la communication autour de l'évolution des manifestations de la pathologie et des troubles associés tels que les troubles psychiatriques et comportementaux garantit le réajustement de la prise en charge en fonction des besoins actuels de la personne. L'impact de la pathologie, et du handicap généré, sur les familles/les aidants est également à prendre en compte (Espie et al., 2003). La littérature fait effectivement

ressortir un épuisement psychologique des aidants de personnes souffrant d'épilepsie, notamment en présence de comorbidités neuropsychiatriques (Hansen et al., 2018; Pokharel et al., 2020).

9. Forces et limites

Notre revue a répondu à tous les critères et attentes en matière de revue systématique et a obtenu un score élevé à l'évaluation de la qualité des revues systématiques AMSTAR 2 (voir annexe 4). Nous avons évalué le risque de biais à travers deux outils le SIGN 50 et l'évaluation du risque de biais de Cochrane. Les résultats de l'évaluation du risque de biais de Cochrane sont également représentés sous forme de deux graphiques (figures 17 et 18).

Nous avons enregistré notre revue systématique dans une base de données bien établie PROSPERO. Par soucis de transparence, notre protocole est ainsi disponible en ligne sous la référence suivante : CRD42020178083.

Enfin, nous avons effectué une recherche étendue de journaux dans le domaine de l'épilepsie et de la DI. Un croisement de références rigoureux a également été effectué.

Cependant, notre étude présente plusieurs limites que nous avons, pour la plupart, déjà évoquées. Ainsi, bien qu'une revue rigoureuse de la littérature ait été effectuée, le risque d'avoir manqué certains articles pertinents reste présent. De même, les résumés seuls ont été exclus puisqu'ils ne pouvaient répondre à nos critères d'éligibilité et à l'évaluation du risque de biais.

Il a été difficile de rassembler les données d'études aussi hétérogènes dans une méta-analyse. Cependant, l'analyse de sensibilité a permis de réduire l'hétérogénéité entre les études jusqu'à atteindre un niveau acceptable. Toutefois, les études incluses ont utilisé des critères différents

pour définir et évaluer les troubles psychiatriques. De même, les systèmes de classification diagnostique évoluent avec le temps amenant les chercheurs à utiliser des définitions et des critères différents pour le diagnostic de la DI et des troubles psychiatriques.

Un risque élevé de biais a été retrouvé dans la majorité des études. Cela est notamment dû à l'absence de groupe contrôle apparié.

Par conséquent, il est difficile de tirer une conclusion définitive sur la relation entre les troubles psychiatriques et l'épilepsie chez les adultes présentant une déficience intellectuelle. Il serait nécessaire de mener à l'avenir des études plus robustes sur le plan méthodologique, en utilisant des groupes de contrôle appariés de manière appropriée et des instruments standardisés pour détecter et définir les troubles psychiatriques dans cette population et ainsi limiter le risque de biais.

Ce travail a fait l'objet de la publication suivante :

Akrout Brizard, B., Limbu, B., Baeza-Velasco, C., & Deb, S. (2021). Association between epilepsy and psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry Open, 7*(3). https://doi.org/10.1192/bjo.2021.55

Partie 3 - Etude 2 : Epilepsie et psychopathologie associée chez des adultes hospitalisés pour conduites suicidaires

Chapitre 1 : Les conduites suicidaires

1. Définitions

Depuis les premières définitions sociologiques de la fin du XIXème siècle, la définition des conduites suicidaires (CS) a évolué sans forcément aboutir à une nomenclature standardisée. En effet, la nomenclature du suicide se doit d'être applicable et utilisable dans chacun des domaines où elle est employée, que ce soit dans la recherche, la pratique clinique, la santé publique, la politique ou le droit (De Leo et al., 2006) et donc d'être identique dans tous ces domaines. Cependant, le caractère multi-déterminé et multidimensionnel du comportement suicidaire participe à la difficulté d'aboutir à une définition commune entre les différents secteurs s'y intéressant.

Les définitions, utilisées par les différents systèmes de santé et par la recherche clinique, sont variables et imprécises notamment lorsqu'il s'agit des comportements sans issue fatale tels que les tentatives de suicide (TS) et l'idéation suicidaire (De Leo et al., 2006; World Health Organization, 2014).

Des efforts sont entrepris pour le développement d'une nomenclature permettant de définir les CS. L'association internationale de prévention du suicide (International Association for Suicide Prevention) agit activement dans ce sens (Goodfellow et al., 2018). La terminologie et la définition standardisées des CS permettraient de rendre la recherche et la surveillance plus comparables dans le monde entier (Silverman & De Leo, 2016).

Nous nous basons, dans la suite de ce manuscrit de thèse, sur la définition de l'OMS présentée en 2014 dans son rapport œuvrant pour la prévention du suicide (Saxena et al., 2014). Nous

choisissons cette nomenclature pour plusieurs raisons. Premièrement, les définitions des termes liés aux CS englobent de manière cohérente les principes utilisés par de nombreux auteurs et systèmes de santé publique pour définir les CS. Cela permet d'avoir une plus grande ouverture sur les données de la littérature. Ensuite, l'utilisation de cette nomenclature permet de rapporter les données de prévalence mondiale des différentes CS.

Ainsi, l'OMS présente les CS comme des comportements incluant le suicide, les TS mais aussi les idées suicidaires. Toutefois, l'inclusion de l'idéation suicidaire est débattue dans la littérature (Saxena et al., 2014). L'OMS justifie ce choix par le fait que cela procure une plus grande simplicité permettant l'inclusion d'études avec des modèles et des nomenclatures différentes. En effet, la suicidalité inclut les pensées, l'idéation, les plans suicidaires, les TS et le suicide accompli. Toutefois, l'idéation suicidaire inclut, à son tour, les pensées relatives au désir ou aux comportements aboutissant au suicide. Elle recouvre ainsi les caractéristiques cognitives de la suicidalité (Ionita & Courtet, 2010) et les CS représentent, elles, les caractéristiques comportementales de la suicidalité en regroupant le suicide et les TS (Ionita & Courtet, 2010).

Les CS sont ainsi un phénomène complexe avec différents sous-types de conduites. Les concepts d'intention et de létalité du résultat sont les plus communément utilisés pour la classification de ces différents sous-types de conduites.

1.1. L'intention

Elément essentiel dans la définition des CS, l'intention réfère à la volonté consciente d'utiliser un acte pour mettre fin à sa propre vie (Antretter et al., 2008). Elle est également définie par l'intensité du désir de quitter la vie (Beck et al., 1974). L'intention suicidaire peut être inférée

du comportement en lui-même sous forme implicite. Elle peut également être explicitée par l'individu suicidant (Ionita & Courtet, 2010).

L'intention suicidaire est opérationnalisée par le biais de l'évaluation grâce à l'échelle d'intention suicidaire (Suicide Intent Scale, Beck et al., 1974) par exemple, mais aussi grâce à l'autopsie psychologique. Cette dernière s'intéresse aux circonstances psychologiques de la survenue du décès. C'est une méthode rétrospective qui contribue à l'exploration des facteurs de risque de suicide (Inserm, 2005).

L'évaluation de l'intention suicidaire présente une grande valeur prédictive du risque de suicide (Harriss et al., 2005).

1.2. La létalité

La létalité représente le danger objectif pour la vie associé à un comportement suicidaire (American Psychiatric Association, 2010). Toutefois, elle est distincte de l'attente de l'individu et peut ne pas coïncider avec cette dernière. En effet, la létalité peut être influencée par les moyens disponibles et ne pas correspondre nécessairement à l'intention de l'individu. Par exemple, le danger d'une overdose médicamenteuse peut avoir peu de lien avec l'intention suicidaire, mais se rapporter plutôt aux connaissances de l'individu sur les substances ingérées (Beck et al., 1975) ainsi qu'aux prescriptions disponibles pour ce dernier (Hawton, 2002). Dans ce sens, l'intension suicidaire constituerait une mesure plus fiable du risque de suicide en comparaison avec la létalité. Certains auteurs donnent également une plus grande importance à l'intention par rapport à la létalité dans la définition des CS (Ionita & Courtet, 2010).

La létalité peut ainsi être évaluée à travers des questions sur les moyens utilisés, les connaissances du patient sur ces derniers et l'absence d'interventions externes ou de circonstances protectrices (American Psychiatric Association, 2010).

En se basant sur l'intention et la létalité comme éléments principaux permettant la distinction entre les différentes CS, une définition du suicide et des TS peut être formulée.

1.3. Le suicide

Le suicide est défini comme l'acte délibéré de se tuer. Il réfère ainsi à la mort auto-infligée avec l'intention implicite ou explicite de mettre fin à sa vie (Silverman et al., 2007). Cette définition rejoint ainsi les nombreuses autres dans les principaux aspects de a) résultat (la mort), b) acte infligé par soi-même (auto-infligé), c) l'intention de mourir, et enfin d) la conscience du résultat (Ionita & Courtet, 2010).

Il se distingue ainsi des autres types de mort de cause externe par l'agent de l'acte et l'intention de ce dernier.

1.4. Les tentatives de suicide

Les TS sont définies comme tout comportement intentionnel auto-infligé, qui peut avoir ou non une intention ainsi qu'un résultat fatal.

La présence ou non de l'intention de se tuer a été débattue dans la littérature. Par exemple, Silverman et collègues (2007) ont proposé une définition incorporant le désir de mourir et une réelle intention de se tuer soi-même (Silverman et al., 2007). Toutefois, une étude a montré qu'environ 50% des personnes ayant effectué au moins une TS dans leur vie ne présentaient

pas l'intention de se tuer mais plutôt un signal d'alarme de leur souffrance interne (Kessler et al., 1999).

Ainsi certaines définitions incluent l'intention de se donner la mort mais aussi celle de réaliser des changements désirés à travers les conséquences physiques actuelles ou espérées de l'acte (Platt et al., 1992).

2. Epidémiologie

2.1. Suicide

Le suicide est l'une des causes principales de mortalité dans le monde. L'OMS estime que 9,17 par 100 000 individus sont morts par suicide en 2019. Une disparité existe entre les hommes et les femmes. Le taux est estimé à 12,59 par 100 000 hommes et 5,67 par 100 000 femmes en 2019 (World Health Organization, 2021).

Les taux les moins élevés de mort par suicide sont rencontrés dans la population âgée de moins de 15 ans. Au sein de la population âgée de 15 à 29 ans, le suicide est la deuxième cause de mortalité et correspond à 8,5% des morts enregistrées en 2014 (Saxena et al., 2014). Il est la 5ème cause de mortalité pour les 30-49 ans (4,1% des morts). Les taux les plus hauts sont rencontrés dans la population âgées de plus de 70 ans (Saxena et al., 2014).

Toutefois, les taux de mortalité en fonction de l'âge et du sexe varient entre les pays. Les pays à revenu élevé rencontrent une prévalence de mort par suicide plus élevée (1,7%) par rapport aux pays à bas et moyen revenu (1,4%) en 2014. Les jeunes adultes et les femmes âgées présentent des taux plus élevés de suicide dans les pays à bas et moyen revenu tandis que les

hommes d'âge moyen présentent des taux plus élevés dans ces pays par rapport à leurs homologues des pays à revenu élevé (Saxena et al., 2014).

La France présente un taux de mort par suicide estimé à 13,8 pour 100 000 individus en 2019 (World Health Organization, 2021).

2.2. Tentatives de suicide

Le principal facteur prédictif du suicide est la TS (World Health Organization, 2014). Il a été estimé aux Etats Unis que pour chaque personne commettant un suicide, 22 personnes commettent une TS (Vastag, 2001). Le risque de TS augmente de 30% avec chaque antécédent de TS (Oquendo et al., 2004). Ainsi, les données de prévalence des TS et leurs spécificités et facteurs de risque relatifs peuvent contribuer au développement des stratégies de prévention du suicide.

Cependant, les méthodes permettant d'obtenir ces données sont limitées. Elles se basent soit sur a) les enquêtes menées auprès d'échantillons représentatifs rapportant les CS grâce à un auto-questionnaire, ou encore b) les données médicales des hospitalisations suite à une TS ou des comportements d'automutilation.

La première méthode est limitée par la difficulté de comparer les résultats de différentes enquêtes en raison de la variété des questionnaires utilisés mais aussi par la volonté des gens à rapporter les CS qui varie en fonction de l'âge, du sexe, de la culture, etc. Cette méthode par enquête, appliquée à la population générale, permet de rapporter une prévalence de 4 par 1 000 individus ayant effectué au moins une TS au cours de l'année passée (Saxena et al., 2014). Les taux varient en fonction des pays. En effet, il est estimé que 3 par 1 000 hommes et femmes ont

effectué une TS dans les pays développés tandis que ce taux est estimé à 3 par 1 000 hommes et 6 par 1 000 femmes dans les pays à revenu moyen (Saxena et al., 2014).

En ce qui concerne la deuxième méthode qui se base sur l'exploitation des données d'hospitalisation, elle est non seulement affectée par l'absence de nomenclature et de processus d'enregistrement standardisé entre les différents pays et milieux hospitaliers mais aussi par le manque de distinction entre les premières tentatives et les épisodes de récidive, les TS avec résultat fatal (après prise en charge hospitalière) ou non, le type de TS, etc. De plus, ces données ne sont pas recensées dans la plupart des pays à bas et moyen revenu. Ainsi, par le biais de cette méthode, le taux de TS estimé se situe entre 4,2% et 17,8% de la population hospitalisée dans les pays à haut revenu en 2014 (Saxena et al., 2014).

Une étude observationnelle dans le cadre de l'initiative d'enquête sur la santé mentale dans le monde (World Mental Health Survery Initiative ; Nock et al., 2008) englobe les données de 17 pays recueillies entre 2001 et 2003. Ces données font ressortir une prévalence moyenne de 2,7% de TS avec une association significative au sexe féminin (Nock et al., 2008).

En 2018, une étude récente du Baromètre de Santé publique France permet d'estimer le taux de TS à 0,39% en France (Léon, 2018). Des taux plus élevés sont rencontrés chez les femmes (0,48%) par rapport aux hommes (0,29% ; Léon, 2018).

3. Facteurs de risque

3.1. Modèle Stress/vulnérabilité des CS

Le modèle de stress/vulnérabilité des CS repose sur un premier constat que les CS sont précipitées par des facteurs de stress tels que les conflits interpersonnels, les problèmes sociaux

ou encore les maladies physiques ou psychiatriques. Toutefois, les personnes soumises à ce stress ne réalisent pas toutes et de manière systématique des TS. Cela suggère la présence d'une vulnérabilité particulière aux CS chez certains individus lorsqu'ils sont soumis à un stress pouvant être externe, d'origine environnementale, ou interne, d'origine psychiatrique. Le modèle « stress/vulnérabilité » admet ainsi les deux constats pour une explication approfondie des CS.

La vulnérabilité suicidaire est identifiée grâce à de multiples éléments et se base ainsi sur l'évaluation de l'histoire du sujet, de sa personnalité, de son histoire médicale et de son environnement actuel (tableau 6).

Tableau 6. Eléments de vulnérabilité suicidaire (Courtet, 2010b)

Catégorie	**Eléments de vulnérabilité**
Histoire du sujet	Antécédent personnel de TS Antécédent familial de CS Antécédent de maltraitance
Personnalité	Impulsivité, agressivité Pessimisme
Histoire médicale	Abus de substances Dépendance au tabac Antécédent de traumatisme crânien Affection neurologique
Environnement	Manque chronique de soutien social

Dans ce sens, le modèle « stress/vulnérabilité » permet une évaluation spécifique de la vulnérabilité suicidaire grâce à la prise en compte des différents éléments de vulnérabilité, des événements stressants et de leur interaction.

Ainsi, nous présenterons dans ce qui suit les facteurs de risque de CS, notamment de TS lorsque cela est possible, les plus étudiés dans la littérature. Nous retrouverons des facteurs de risque sociodémographiques, biologiques, génétiques, psychologiques et environnementaux (Courtet, 2010a). Néanmoins, aucune de ces catégories ne semble constituer un facteur de risque substantiellement plus fort que les autres. Il ne semble pas non plus y avoir d'association spécifique entre une catégorie spécifique et une CS en particulier (Franklin et al., 2017). Une lecture des facteurs de risque à travers le modèle « stress/vulnérabilité » est ainsi primordiale dans l'évaluation et la compréhension du risque de CS.

3.2. Facteurs sociodémographiques

Différents facteurs sociodémographiques sont associés aux CS. Comme il a été indiqué précédemment, les taux de suicide varient en fonction de l'âge. Les taux les moins élevés sont retrouvés dans la population âgée de moins de 15 ans et les taux les plus élevés sont retrouvés dans la population âgée de plus de 70 ans dans la majorité des pays (Nock et al., 2008).

Dans les pays à revenu élevé, le suicide représente la première cause de décès dans la population des jeunes adultes (17,6% des décès) avec un niveau d'intentions suicidaires plus élevé ainsi qu'une létalité plus importante dans cette population (Yon et al., 2010). En tant que pays à revenu élevé, la France présente une majorité de TS ayant eu lieu avant l'âge de 25 ans avec les taux les plus élevés chez les jeunes de 15 à 19 ans et une différence significative entre les hommes et les femmes (19,5% et 30,1% respectivement ; Léon, 2018).

Comme il a été décrit à travers les données épidémiologiques, le fait d'être un homme est associé à un taux plus élevé de suicide (13,7 hommes et 7,7 femmes par 100 000 individus en 2016; World Health Organization, 2019). Inversement, le fait d'être une femme est, à son tour, associé à un taux plus élevé de TS avec une fréquence deux à quatre fois plus élevée que chez les hommes (World Health Organization, 2019).

Les taux plus élevés de suicide dans le sexe masculin et les taux contradictoires de TS plus élevés chez les femmes peuvent s'expliquer par la létalité des TS chez les hommes. En effet, les TS effectuées par la population masculine sont plus violentes et plus fatales que celles réalisées par les femmes.

Le statut marital, et plus précisément le fait de ne pas être marié, est associé à un taux plus élevé de TS (Cano-Montalbán & Quevedo-Blasco, 2018; Léon, 2018). Dans la population française, les hommes veufs présentent un risque de faire une TS deux fois et demi plus élevé que les autres (Léon, 2018). La parentalité ainsi que le nombre d'enfants à charge semblent être associés à des taux moins élevés de CS (Dehara et al., 2021; Uggla & Mace, 2015). Ainsi, les personnes célibataires, divorcés et veuves n'ayant pas d'enfants présentent des risques plus élevés de CS.

L'inactivité professionnelle est également associée au risque de CS (Facy, 2010; Husky et al., 2013; Léon, 2018). A titre illustratif, 0,9% des personnes inactives et 1,4% des personnes au chômage présentent une TS en comparaison à 0,3% des personnes ayant un emploi (Husky et al., 2013). De même, le fait d'avoir un niveau d'étude inférieur ou équivalent au Baccalauréat est associé à un risque plus élevé de TS en comparaison aux niveaux d'études plus élevés (Cano-Montalbán & Quevedo-Blasco, 2018; Husky et al., 2013; Léon, 2018).

3.3. Facteurs environnementaux

La relation entre les événements de vie stressants et les TS est démontrée à travers la littérature (Roy, 2012). Toutefois, certaines études ont montré que les personnes qui font l'expérience d'un vécu de stress élevé présentaient une tendance à demander l'aide d'un professionnel (Jaiswal et al., 2016). Il est donc important de noter que les CS ne sont pas systématiques dans cette population. Les manifestations suicidaires suite à un évènement de vie stressant pourraient ainsi être mises en lien avec une vulnérabilité neuroanatomique qui altère la réponse au stress et conduit aux TS (Steinberg & Mann, 2020).

La maltraitance précoce est un facteur de risque fortement associé aux CS. La maltraitance consiste en des expériences d'abus de type sexuel, physique, émotionnel et/ou de négligence ayant eu lieu avant l'âge de 18 ans (Mann et al., 1999).

La maltraitance précoce est associée à des conduites autodestructives, une moindre résilience aux troubles mentaux et une plus grande impulsivité (Angelakis et al., 2019; Liu et al., 2018; Samplin et al., 2013). Une association significative entre la maltraitance précoce et les CS avec et sans troubles psychiatriques est rapportée dans la littérature (Gal et al., 2012; Kim et al., 2013; Mann et al., 1999). De manière plus spécifique, une revue systématique avec méta-analyse des études sur la population adulte rapporte une association significative entre l'abus sexuel et les TS mais également entre l'abus physique et les TS. Les associations n'étaient pas influencées par la présence d'un trouble psychiatrique (Angelakis et al., 2019, 2020) même si l'exposition à la maltraitance augmente le risque de troubles psychiatriques tels que les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, l'abus et/ou la dépendance aux substances, les troubles du comportement et la psychose (Fergusson et al., 2008; Green et al., 2010; Keyes et al., 2012; Read et al., 2005; Widom et al., 2007).

L'impact du stress précoce peut avoir un impact sur le fonctionnement neuroendocrinien. En effet, des taux de cortisol basal faible et des perturbations de l'axe corticotrope sont rapportés chez les adultes ayant subis des maltraitances dans l'enfance. Participant à la gestion du stress et la régulation des émotions, l'axe corticotrope est fortement impliqué dans l'étiopathogénie des CS. Certains auteurs rapportent un effet modérateur de certains éléments génétiques, notamment le polymorphisme des gènes impliqués dans la croissance des neurones sérotoninergiques, dans le lien entre les abus sexuels et les TS (Caspi, 2003; Franc & Purper-Ouakil, 2010; Perroud et al., 2008).

3.4. Facteurs neurobiologiques et génétiques

Le risque de CS est plus élevé dans les troubles neurologiques tels que l'épilepsie (Abraham et al., 2019) et les lésions cérébrales liées au trauma crânien (Lu et al., 2020) en comparaison aux autres maladies organiques telles que le cancer (Zaorsky et al., 2019) et le diabète (Majidi et al., 2020) par exemple. Cela pourrait s'expliquer par le dysfonctionnement au niveau des régions frontales résultant en une tendance plus importante à l'agressivité et à l'impulsivité, toutes deux impliquées dans les CS (Gvion et al., 2015; Gvion & Levi-Belz, 2018).

En effet, les études post-mortem après un suicide montrent une diminution de la fonction sérotoninergique en termes de production, transport et réception (Courtet & Olié, 2010; Mann, 2003; Oquendo et al., 2014). Bien qu'un dysfonctionnement de la fonction sérotoninergique soit également retrouvé dans les troubles de l'humeur, l'association avec les CS semble indépendante de ces derniers (Mann, 2003). La focalisation du dysfonctionnement sérotoninergique au niveau du cortex préfrontal ventral et cingulaire antérieur semble spécifique aux CS (Oquendo et al., 2014). Cette région est particulièrement impliquée dans les comportements inhibiteurs (Courtet & Olié, 2010). Chez les suicidants, l'étude du

fonctionnement sérotoninergique, grâce à la mesure des taux céphalorachidiens de 5-HIAA (métabolite urinaire de la sérotonine), confirme que le dysfonctionnement est indépendant des troubles psychiatriques (Courtet & Olié, 2010). Les personnes ayant effectué une TS de forte létalité semblent présenter un dysfonctionnement sérotoninergique plus important.

Le dysfonctionnement sérotoninergique représente ainsi un marqueur-trait indiquant une vulnérabilité suicidaire médiée par l'intentionnalité et l'impulsivité (Asberg et al., 1976; Courtet & Olié, 2010; Lester, 1995; Mann, 2003). Les gènes intervenant dans le codage du système sérotoninergique sont par conséquent associés à la vulnérabilité suicidaire (Courtet et al., 2004; Courtet, Jollant, Castelnau, et al., 2005; Lin & Tsai, 2004). Les personnes avec CS présentent des taux plus élevés d'antécédents familiaux de CS, indépendamment de la présence d'un trouble psychiatrique (Brent, 1986; Roy, 1983, 2012).

Des dysfonctionnements des systèmes noradrénergique et dopaminergique ont aussi été retrouvés chez les sujets avec CS souffrant de troubles dépressifs (Mann, 2003). Toutefois, l'association entre ces dysfonctionnements et les CS semble indépendante du trouble psychiatrique (Karege et al., 2005, 2007).

3.5. Facteurs psychologiques

3.5.1. Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques sont reconnus comme un facteur de risque important de CS. Les études par autopsie psychologique révèlent la présence de troubles psychiatriques dans environ 90% des personnes décédées par suicide (Cavanagh et al., 2003). Les personnes souffrant de troubles psychiatriques présentent un risque huit fois plus élevé de commettre un suicide que celles qui n'en souffrent pas (Too et al., 2019).

Environ 80% des personnes ayant effectué une TS souffrent de troubles psychiatriques (Nock et al., 2010). Les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles liés aux substances (abus et/ou dépendance) ainsi que les troubles de contrôle de l'impulsivité représentent les troubles les plus majoritairement associés aux TS (Husky et al., 2013; Jollant et al., 2007; Nock et al., 2008, 2010). La comorbidité des troubles psychiatriques, notamment en grand nombre, représente également un facteur de risque important de TS. Cela pourrait s'expliquer en partie par l'augmentation du niveau de détresse et de handicap en lien avec la multimorbidité (Angst et al., 2002). Les personnes présentant à la fois des troubles internalisants (ex., troubles de l'humeur, anxieux, etc.) et des troubles externalisants (ex., troubles liés aux substances) rapportent un niveau de détresse élevé et une utilisation accrue d'alcool précédant la TS. Les TS résultent en partie de l'impulsivité liée à l'abus d'alcool (Ginley & Bagge, 2017). Les troubles dépressifs semblent quant à eux plus liés à l'idéation suicidaire qu'au risque de passage à l'acte suicidaire (Dong et al., 2019; Ginley & Bagge, 2017; Nock et al., 2010; Srivastava & Kumar, 2005). Néanmoins, le risque de TS est associé à la présence d'idéation suicidaire, notamment au cours de la première année suivant l'apparition de l'idéation (Nock et al., 2008).

3.5.2. Troubles cognitifs

Des études ont rapporté un quotient intellectuel (QI) moins élevé chez les personnes présentant des CS en comparaison à des témoins sans CS (Alati et al., 2009; Batty et al., 2010; Osler et al., 2008). Toutefois, l'association du QI aux CS semble en grande partie médiée par les troubles psychiatriques ainsi que la situation socio-économique de l'individu (Batty et al., 2007; Hemmingsson et al., 2009; Sörberg et al., 2013).

La population suicidante présente des troubles du fonctionnement exécutif en comparaison à la population générale sans CS. Un fonctionnement exécutif plus faible est associé à une plus forte

léthalité chez les patients déprimés ayant fait une TS (Keilp et al., 2001). Des capacités de prise de décision altérées sont également d'avantage retrouvées chez les personnes ayant fait une TS (Jollant et al., 2005, 2010), cette population présentant deux fois plus de risque de manifester des troubles dans la prise de décision en comparaison à la population générale (Jollant et al., 2007). Les suicidants à haute léthalité montrent ainsi d'avantage la présence d'un défaut d'inhibition et de flexibilité mentale ainsi qu'une fluence verbale limitée et des troubles de l'attention (Keilp et al., 2001). Ces différentes fonctions soutiennent notamment les capacités de résolution de problèmes et les stratégies de faire face à la détresse émotionnelle. Ces dernières sont impliquées dans la résilience face aux événements stressants et dans la perception des CS comme la seule solution envisageable (Andersson et al., 2008; Gunnell et al., 2005).

4. Prise en charge de la suicidalité

L'ensemble des acteurs de santé, du psychiatre aux urgentistes, doit être concerné par la prise en charge des patients suicidants. Bien que chaque situation requiert l'activation d'intervenants spécifiques, l'avis psychiatrique reste au centre du système de prise en charge de ces patients (Travers et al., 2010). Considérant l'intérêt et le sujet de ce travail de thèse mais aussi la place des traitements psychiatriques et psychothérapeutiques dans la prise en charge des patients suicidants, nous concentrerons notre présentation sur cette partie spécifique.

4.1. Pharmacothérapie

Le guide d'évaluation et de traitement des CS publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA ; American Psychiatric Association, 2010) présente les médicaments psychotropes ayant montré leur efficacité dans le traitement des CS. La médication thymorégulatrice est également utilisée dans la prise en charge des CS (Tournier, 2010). Plus

précisément, le lithium permet de diminuer le risque de CS d'environ 70% (Cipriani et al., 2005), notamment chez les personnes souffrant de troubles de l'humeur (Sarai et al., 2018). De par leur effet stabilisateur de l'humeur, les antiépileptiques peuvent également se montrer efficaces dans la réduction des CS chez les patients bipolaires et dépressifs (Caley et al., 2018). La durée et l'absence d'interruption du traitement stabilisateur de l'humeur présente également son importance avec une amélioration significative pour les traitements de longue durée (Jefsen et al., 2021; Smith et al., 2009; Tournier, 2010).

En ce qui concerne les antidépresseurs, leur utilisation a montré un effet protecteur en ce qui concerne les CS, notamment auprès de la population souffrant de troubles dépressifs (Courtet & Lopez-Castroman, 2017; Lagerberg et al., 2021). Toutefois, la littérature appelle à une certaine vigilance médicale par rapport à leur utilisation auprès de la population suicidante ayant moins de 25 ans et celle souffrant de troubles psychiatriques autres que les troubles dépressifs (Brent, 2016; Stone et al., 2009). La littérature fait effectivement ressortir un risque d'effets néfastes avec une augmentation des CS au sein de ces populations.

Un effet bénéfique des médicaments antipsychotiques pour le traitement des manifestations suicidaires a été mis en évidence. Ces derniers, et plus spécifiquement la clozapine, sont particulièrement efficaces auprès des patients souffrant de schizophrénie (Taipale et al., 2021).

4.2. Psychothérapie

En plus du traitement pharmacologique, les psychothérapies jouent un rôle central dans la prise en charge des CS (American Psychiatric Association, 2010).

La psychothérapie prend comme cibles les dimensions psychopathologiques impliquées dans les CS (Collin, 2010). Elle visera par exemple la régulation des émotions, les capacités de

résolution de problèmes ou encore l'impulsivité et la tolérance à la frustration. Il a ainsi été démontré que les thérapies cognitivo-comportementales ciblant la résolution de problème pouvaient se montrer efficaces (Pollock & Williams, 2001). La thérapie comportementale et dialectique, inspirée des thérapies cognitivo-comportementales, a également montré une tendance à réduire les TS (Katz et al., 2004). La thérapie propose un équilibre entre l'acceptation et le changement. Elle vise à développer des compétences spécifiques telles que la régulation émotionnelle, le contrôle de l'impulsivité, la gestion de colère et l'affirmation de soi (Linehan, 2015). Elle s'adresse spécifiquement aux sujets souffrant de trouble de la personnalité borderline (Lynch et al., 2006).

Certaines thérapies psychodynamiques ont montré leur efficacité dans la réduction des CS (American Psychiatric Association, 2010). La thérapie basée sur la mentalisation (mentalization-based-treatment) est une thérapie qui s'adresse aux sujets borderlines avec un style d'attachement désorganisé (McMain, 2007). Elle vise la réduction de l'instabilité émotionnelle, comportementale et interpersonnelle. Elle présente des résultats positifs dans le traitement des CS (Bateman & Fonagy, 2004, 2008).

Bien que certaines études ont permis de montrer l'efficacité des psychothérapies dans la prise en charge et la prévention des CS, ces dernières restent rares en raison de la complexité méthodologique de leur déroulement (Collin, 2010).

5. Epilepsie et conduites suicidaires

Comme il a été mentionné dans le premier chapitre de ce manuscrit, 7,4% des personnes souffrant d'épilepsie ont déjà effectué une TS (Abraham et al., 2019) qui ont abouti à un suicide complet dans 23% à 46% pour ces derniers (de Oliveira et al., 2011; Rafnsson et al., 2001).

Plusieurs recherches ont étudié la fréquence des CS chez les personnes épileptiques. Elles ont ainsi fait ressortir une association significative entre l'épilepsie et la suicidalité (Abraham et al., 2019; de Oliveira et al., 2011; Pompili et al., 2005, 2006; Rafnsson et al., 2001). Les troubles psychiatriques associés à l'épilepsie peuvent fournir une explication à cette association. Toutefois, des études ont montré que les CS pouvaient également précéder le diagnostic d'épilepsie (Hesdorffer et al., 2006, 2012, 2016). Le lien bidirectionnel entre l'épilepsie et les CS serait ainsi expliqué par une pathophysiologie commune.

Pourtant, la littérature scientifique explorant la présence d'épilepsie au sein de la population suicidante est rare. Nous avons ainsi retrouvé seulement quatre études rapportant la prévalence de l'épilepsie au sein d'une population d'adultes ayant effectué une TS (Hawton et al., 1980; Lawson & Mitchell, 1972; Mackay, 1979; Mendez et al., 1989). Dans leur étude, Lawson et Mitchell (1972) ont analysé les données d'un échantillon de 639 adultes ayant effectué une TS. Ils rapportent une prévalence de l'épilepsie estimée à 4,7% (Lawson & Mitchell, 1972). Mackay (1979) présente, à son tour, une prévalence d'épilepsie de 3,5% dans un échantillon de 3 733 adultes ayant effectué une TS par auto-empoisonnement (Mackay, 1979). Une prévalence de 3,2% a été retrouvée dans deux échantillons d'adultes suicidants (n=1291 et n=711) dans deux études (Hawton et al., 1980; Mendez et al., 1989).

Des taux plus élevés d'antécédents psychiatriques ont été retrouvés chez les suicidants épileptiques en comparaison avec les suicidants non épileptiques (Hawton et al., 1980; Mackay, 1979; Mendez et al., 1989). Il a également été retrouvé que les épileptiques présentaient un nombre de TS plus important que celui des non épileptiques (Hawton et al., 1980; Mendez et al., 1989). Des résultats contradictoires en lien avec l'excès d'alcool précédant la tentative ont été rapportés dans deux études (Hawton et al., 1980; Mackay, 1979). La consommation d'alcool

dans les six heures précédant la tentative a ainsi été rapportée chez 59% des épileptiques en comparaison avec 37% des non épileptiques (p=0,05 ; Hawton et al., 1980). Toutefois, dans l'étude de Mackay (1979), la consommation d'alcool précédant la tentative est significativement plus faible dans le groupe épileptique en comparaison au groupe sans épilepsie (26% et 50% respectivement, p<0,001). Il ressort également que dans le groupe avec épilepsie ayant effectué une TS, une disparité existe en fonction du sexe. Les taux de consommation d'alcool étaient significativement plus élevés chez les hommes suicidants par rapport aux femmes suicidantes (Mackay, 1979).

Ainsi, les données de la littérature au sujet de la prévalence de l'épilepsie dans la population suicidante datent des années 1970-1980. Quelle est donc la prévalence actuelle de l'épilepsie chez les adultes présentant une TS ? De même, quelles sont les caractéristiques cliniques de cette population spécifique ? Pour répondre à notre question de recherche, nous avons effectué une étude observationnelle transversale. L'étude est ainsi présentée dans le chapitre qui suit.

Chapitre 2 : Etude observationnelle transversale sur l'association de l'épilepsie et la psychopathologie chez les adultes hospitalisés pour conduites suicidaires

1. Contexte et objectifs

La revue de la littérature fait ressortir un manque d'études s'intéressant à l'épilepsie dans la population suicidante. En effet, comme il est cité dans ce qui précède, nous avions recensé seulement quatre études (Hawton et al., 1980; Lawson & Mitchell, 1972; Mackay, 1979; Mendez et al., 1989) qui datent des années 70-80. Les données sur les caractéristiques cliniques des adultes ayant effectué une TS et présentant une épilepsie restent ainsi rares et incomplètes. A notre connaissance, aucune étude n'a non plus exploré les caractéristiques somatiques au sein de cette population. Cela pourrait, cependant, fournir des éléments additionnels pour la compréhension de l'association entre l'épilepsie et la suicidalité.

De la même façon, les données sur les troubles psychopathologiques rencontrés dans la population suicidante avec épilepsie restent également très incomplètes et difficilement comparables entre les différentes études. En effet, la plupart du temps ces dernières ne s'intéressent pas aux mêmes troubles et, dans le cas échéant, elles n'accordent pas la même définition aux troubles communément étudiés.

Une actualisation des données scientifiques sur la prévalence de l'épilepsie au sein de la population suicidante est ainsi nécessaire. De même, la comparaison des données somatiques et psychopathologiques des adultes suicidants avec et sans épilepsie apporterait un éclairage sur la particularité de l'association de l'épilepsie aux TS. De plus, la littérature rapporte une prévalence de TS plus élevée chez les femmes dans la population suicidante sans épilepsie.

Nous questionnons ainsi la présence de cette différence entre les hommes et les femmes dans la population suicidante avec épilepsie. L'analyse des caractéristiques cliniques prédisant l'appartenance au sexe féminin dans la population suicidante épileptique apporterait un étayage sur les caractéristiques cliniques des adultes ayant effectué une TS et souffrant d'épilepsie.

Ainsi, les objectifs de notre étude sont :

- Explorer la prévalence de l'épilepsie chez des adultes ayant effectué une TS ;
- Explorer les spécificités des TS (fréquence, temporalité, létalité) chez les personnes épileptiques ;
- Explorer la psychopathologie (catégorielle et dimensionnelle) associée à l'épilepsie avec des TS ;
- Comparer les données sociodémographiques, cliniques (somatiques et psychopathologiques) entre les hommes et les femmes dans le groupe d'adultes épileptiques suicidants.

2. Méthodologie

2.1. Cadre de l'étude et population

Notre étude s'est basée sur les données d'une étude plus large portée par le Professeur Philippe Courtet du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier en collaboration avec les CHU de Nancy et de Créteil. Cette étude plus large intitulée « Génétique moléculaire des conduites suicidaires : étude d'association entre impulsivité agressive et gènes du système sérotoninergique » avait pour objectif d'explorer, chez des adultes ayant commis une TS, l'association entre différents gènes, notamment les marqueurs du système sérotoninergique, et

la mesure de phénotypes intermédiaires mesurables quantitativement et/ou qualitativement. Ceci constituerait une alternative à l'approche syndromique plus classique. L'étude a été validée le 01.09.2008 par le Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée IV, CHU Montpellier, France.

Ainsi, dans cette étude multicentrique qui a fait l'objet de plusieurs publications à la date (ex., Courtet, Jollant, Buresi, et al., 2005; Courtet, Jollant, Castelnau, et al., 2005; Jollant et al., 2007), des évaluations génétiques, environnementales, cliniques et cognitives ont été effectuées auprès de patients au cours de l'hospitalisation pour TS. Une partie de ces évaluations ainsi qu'un sous-échantillon de l'étude originale a été utilisé pour le présent travail.

Le recrutement de patients hospitalisés pour TS a été effectué dans les trois CHU partenaires (Montpellier, Nancy et Créteil) pendant la période s'étalant du mois de juillet 2001 au mois de décembre 2015. Les critères de recrutement suivants ont été appliqués :

Critères d'inclusion

- Sont inclus des sujets ayant effectué au moins une TS, quel que soit le nombre ou le type de TS ;
- Tous les sujets inclus sont âgés de plus de 18 ans ;
- Dans un souci d'homogénéité ethnique de la population, les sujets sont tous de nationalité française d'origine caucasienne d'Europe de l'Ouest plus précisément, avec leurs quatre grands-parents originaires d'un pays d'Europe de l'Ouest ;
- Les participants ont la capacité de comprendre l'objectif de l'étude ;
- Les participants ont donné par écrit leur consentement éclairé pour participer à l'étude ;

- Les participants ont donné leur accord pour coopérer lors des évaluations cliniques, cognitives et des prélèvements biologiques ;
- Enfin, sont inclus les sujets pouvant se déplacer pour effectuer les examens et évaluations prévues.

Critères d'exclusion

- Les femmes enceintes ou allaitantes ;
- Les personnes en période d'exclusion relative par rapport à un autre protocole ou pour lequel le montant annuel des indemnités maximum de 3 800 € a été atteint ;
- Les individus mineurs ;
- Les patients non affiliés à un régime de sécurité sociale française ;
- Les majeurs protégés par la loi (tutelle ou curatelle) ;
- Les patients privés de liberté par décision judiciaire ou administrative ;
- Les personnes n'ayant pas donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude.

Critères de sortie d'étude

- Retrait de consentement ;
- Survenu d'un critère de non-inclusion.

Un consentement oral et écrit a été obtenu de la part de tous les participants inclus.

2.2. Instruments et variables

2.2.1. Psychopathologie catégorielle

La version française du Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI 5.0.0) (Sheehan et al., 1998) a été utilisée. Cet entretien structuré se base sur les critères du DSM-IV (American

Psychiatric Association, 1994) et de la CIM 10 (World Health Organization, 1993) pour évaluer 17 troubles psychiatriques de l'axe 1. Il a été conçu pour générer un diagnostic positif grâce à des questions formulées de manière à permettre des réponses par oui ou par non. Il peut être administré en 15-20 minutes environ et peut être utilisé autant dans le contexte clinique que dans celui de la recherche. L'efficacité de l'outil dans l'évaluation des troubles psychiatriques dans la population d'adultes souffrant d'épilepsie est reconnue dans la littérature (Jones et al., 2005).

Les données sur les 17 axes explorés ont été utilisées dans notre recherche. Des variables englobant et regroupant certaines autres ont été créées pour une analyse plus globale des troubles psychiatriques rencontrés :

- *Les troubles de l'humeur* englobent la catégorie épisode dépressif (trouble dépressif majeur, trouble dépressif non spécifié, bref épisode dépressif) et la catégorie trouble maniaque/hypomaniaque (trouble dysthymique, trouble bipolaire de type 1 et 2, trouble cyclothymique).
- *Le trouble psychotique* renvoie à la présence ou absence de l'un des troubles suivants : trouble psychotique non spécifié, trouble schizoaffectif, trouble psychotique bref.
- *Le trouble des conduites alimentaires* englobe l'anorexie mentale des deux types restrictif et boulimique nerveuse de type purgatif et non purgatif.
- *Les troubles anxieux* incluent à leur tour les troubles paniques avec et sans agoraphobie, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif, le trouble d'anxiété généralisé et l'attaque de panique.
- Enfin, la présence d'au moins un trouble psychiatrique rapporté par la MINI est rapportée grâce à la variable intitulée *troubles psychiatriques*.

2.2.2. Psychopathologie dimensionnelle

2.2.2.1. L'inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger (STAI)

Selon Spielberger, l'anxiété peut référer à deux concepts : l'anxiété état et l'anxiété trait. L'anxiété état fait référence à une réaction émotionnelle complexe dont l'intensité et les manifestations peuvent varier dans le temps en fonction du stress intrapsychique ou situationnel rencontré par la personne (Spielberger, 1966). L'anxiété trait fait, quant à elle, référence à une tendance à l'anxiété en termes de trait de personnalité. Les personnes présentant une anxiété trait ont tendance à manifester plus d'anxiété état que les personnes sans anxiété trait ou avec une anxiété trait moins importante (Spielberger, 1966).

L'échelle d'anxiété état-trait a été développée avec l'objectif d'évaluer l'anxiété en tant qu'état ainsi que l'anxiété en tant que trait. Elle est constituée de 20 items évaluant l'anxiété état à travers des questions sur l'état de la personne à un moment spécifique. Ces items permettent d'évaluer l'intensité du ressenti de tension, de nervosité, d'inquiétude et d'appréhension. Vingt autres items évaluent l'anxiété trait à travers des questions sur la fréquence des manifestations anxieuses grâce à une échelle de Likert avec quatre choix de réponse allant de « presque jamais » à « presque toujours ». Cela permet d'évaluer la tendance à l'anxiété notamment dans les situations sociales qui menacent l'estime de soi (Spielberger et al., 1971).

L'échelle est auto-administrée et sa passation dure entre 5 et 10 minutes. De par sa validité et fiabilité, la STAI a été traduite en de nombreuses langues dont le français (Spielberger et al., 1993). La version française utilisée dans notre étude présente, d'après nos analyses statistiques, de bonnes qualités psychométriques avec un alpha de Cronbach égal à 0,94.

2.2.2.2. Questionnaire de maltraitance

Le Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) permet d'investiguer l'histoire de maltraitance. Il a été initialement développé par Bernstein et collègues (1994). Il est auto-administré et comprend cinq facteurs : l'abus physique, l'abus sexuel, l'abus émotionnel, la négligence émotionnelle et la négligence physique. L'abus physique est défini comme toute agression corporelle sur un enfant réalisée par un adulte ou une personne plus âgée qui a résulté en une blessure ou un risque de blessure. L'abus sexuel est, quant à lui, défini comme un contact ou conduite sexuelle entre un enfant âgé de moins de 18 ans et un adulte ou une personne plus âgée. Bernstein et al., (1994) ont défini, l'abus émotionnel comme toute agression verbale atteignant l'estime ou le bien-être d'un enfant ou tout comportement humiliant ou dégradent dirigé vers un enfant par un adulte ou une personne plus âgée. La négligence physique est, elle, définie comme l'incapacité des personnes en charge de l'enfant de subvenir aux besoins physiques fondamentaux tels que la nourriture, le logement, la sécurité, les vêtements et les soins de santé. Enfin, la négligence émotionnelle est définie comme l'incapacité des personnes en charge de l'enfant de répondre à ses besoins émotionnels et psychologiques de base tels que l'amour, l'appartenance, le réconfort et le soutien (Bernstein et al., 1994, 1997, 2003).

Le questionnaire comprend ainsi 70 items avec une échelle de Likert avec cinq choix de réponse allant de « jamais » à « très souvent ». Le questionnaire a été validé sur des populations tout venant et cliniques et il a montré sa fiabilité dans l'évaluation longitudinale et également en comparaison avec les données récoltées au cours d'entretiens cliniques (Bernstein et al., 1994, 1997). Le questionnaire a été traduit et validé dans plusieurs langues dont le français (Paquette et al., 2004). La passation de la version complète dure entre 10 et 15 minutes. Cela peut constituer une limite dans certains contextes où un dépistage plus rapide est nécessaire, notamment dans la recherche clinique (Bernstein et al., 2003).

La version réduite comprend 25 items avec une échelle de Likert identique à celle de la version complète. Chaque facteur de maltraitance est représenté par cinq items. Le questionnaire contient également une échelle de trois items permettant la détection de la sous-déclaration de la maltraitance en termes de minimisation ou déni (Bernstein et al., 2003). La version réduite a été validée sur quatre populations cliniques et non cliniques (Bernstein et al., 2003). Elle constitue un questionnaire fiable et peu couteux en termes de temps (5 minutes environ) de détection des événements de maltraitance dans l'enfance. Une traduction française de la version réduite du CTQ a été utilisée pour la récolte des données analysées dans notre étude. D'après nos analyses statistiques, cette version présente de bonnes qualités psychométriques avec un alpha de Chronbach égal à 0,78.

2.2.3. Informations relatives à la suicidalité

Les informations suivantes ont été relevées : le nombre de TS, l'âge à la première TS, la létalité en termes d'intensité (présence ou non de TS sévère) et en termes de moyens employés (présence ou non de TS violente).

2.2.4. Informations somatiques

Toutes les informations somatiques ont été auto-rapportées.

Les données relatives à l'épilepsie en termes de présence/absence, âge au moment du diagnostic et type d'épilepsie (primaire, secondaire ou inconnu) ont été récoltées.

Les informations sur la présence ou absence et sur l'âge au moment du diagnostic des pathologies somatiques autres que l'épilepsie ont également été récoltées : migraine, trauma crânien, autres troubles somatiques incluant diabète, trouble thyroïdien, autres endocrinopathies, autres troubles neurologiques, maladie génétique et cancer.

La variable *troubles somatiques* exprime la présence ou absence d'au moins une des pathologies mentionnées ci-dessus à l'exception de l'épilepsie.

2.2.5. Informations sur le traitement médicamenteux

Les informations sur la prise des médicaments au moment de l'inclusion dans l'étude ont été relevées. Chaque médicament a été analysé en fonction du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System ; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2021). Ils ont ensuite été classés dans cinq catégories : antiépileptiques, antipsychotiques, benzodiazépines, stabilisateurs de l'humeur et antidépresseurs.

2.2.6. Informations sociodémographiques

Les informations suivantes ont été relevées : le sexe, l'âge, le statut conjugal et le niveau d'études (en nombre d'années).

2.3. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS 27 (IBM Corp., 2020). Nous avons réalisé une analyse descriptive des différentes variables (pourcentage, moyenne, écart-type, médiane et interquartile). Le test de Shapiro-Wilks ainsi que des représentations graphiques des données ont permis d'identifier les variables présentant une distribution normale et non normale.

Pour la comparaison des groupes avec et sans épilepsie, nous avons effectué des comparaisons à travers des régressions logistiques binaires.

Les variables significatives à 10% dans les analyses de comparaison ont été inclues en tant que co-variables dans un modèle explorant les facteurs prédictifs du statut épileptique.

Nous avons également analysé les données des hommes en comparaison avec les femmes de l'échantillon épileptique suicidant. Ainsi, après des analyses descriptives, nous avons comparé nos variables à l'aide de régressions logistiques binaires. Cela permet d'avoir une plus grande sensibilité statistique puisqu'aucune de nos variables ne présente de distribution normale. Le niveau de signification a été fixé à 5%.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de l'échantillon

La base de données de l'étude initiale plus large présentait les données de 1 677 participants. Nous avons procédé à un tri manuel en fonction des variables d'intérêt de notre étude actuelle. Nous avons par suite éliminé 448 participants présentant des données manquantes.

L'échantillon final de notre étude est composé de 1 229 adultes qui ont effectué au moins une TS au cours de leur vie. L'âge moyen est de 41,47 ans (écart-type : 13,4). La majorité des participants sont des femmes (70,3 %).

Au sein de l'échantillon total, la moyenne des TS effectuées est de 2,58 (écart-type : 2,3 ; 95% IC : 2,41 - 2,74).

Concernant les caractéristiques cliniques, nous avons observé que 77,1% de l'échantillon souffrait de troubles somatiques autres que l'épilepsie.

La présence de troubles psychiatriques au long de la vie est observée dans 98,1% de l'échantillon total d'adultes ayant effectué une TS.

L'épilepsie est retrouvée dans 5,3% de l'échantillon. Parmi les participants souffrant d'épilepsie, 9,2% ont déclaré que leur épilepsie était de type primaire, 18,5% de type secondaire, et 70,8% ont déclaré qu'ils ne connaissaient pas leur type d'épilepsie. L'âge moyen au moment du diagnostic d'épilepsie est de 25,15 ans (écart-type : 16,1).

Nous avons analysé l'occurrence de la TS par rapport à l'âge de diagnostic d'épilepsie. Nous avons trouvé que 29,2% des participants ont effectué la première TS avant le diagnostic d'épilepsie. Dans 70,8% de l'échantillon présentant une épilepsie, la première TS a été effectuée après le diagnostic de l'épilepsie.

3.2. Comparaison entre le groupe avec épilepsie et le groupe sans épilepsie

3.2.1. Caractéristiques sociodémographiques

En comparant les participants avec et sans épilepsie, nous avons observé que ces groupes étaient similaires au niveau des données sociodémographiques. Le pourcentage de femmes est similaire dans le groupe sans épilepsie et celui avec épilepsie (70,4% et 69,2% respectivement). Le pourcentage d'individus célibataires est aussi semblable dans les deux groupes (59,3% pour les non épileptiques et 61,5% pour le groupe avec épilepsie). Aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'âge des participants des deux groupes (moyenne : 41,52 ; écart-type : 13,45 dans le groupe sans épilepsie ; moyenne : 40,68 ; écart-type : 14,03 dans le groupe avec épilepsie).

Une différence significative a été cependant observée en ce qui concerne le niveau d'études exprimé en années. En effet, le groupe non épileptique présente un nombre significativement plus élevé d'années d'études (moyenne : 12,19 ; écart-type : 2,963 pour le groupe sans épilepsie ; moyenne : 11,22 ; écart-type : 3,252 pour le groupe avec épilepsie ; p=0,011). Les caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon avec comparaison des groupes avec et sans épilepsie.

Variables	Groupe sans épilepsie 94,7% [1164]	Groupe avec épilepsie 5,3% [65]		
	Moyenne ± ET /%[n]	**Moyenne ± ET /%[n]**	**OR [95% IC]**	**p**
Sexe				
Homme	29,6% [345]	30,8% [20]	1	0,846
Femme	70,4% [819]	69,2% [45]	0,95 [0,55 ; 1,63]	
Statut marital				
Célibataire	59,3% [690]	61,5% [40]	1	0,718
Vivant en couple	40,7% [474]	38,5% [25]	0,91 [0,54 ; 1,52]	
Age	41,52 ± 13,45	40,68 ± 14,03	0,96 [0,79 ; 1,15]	0,626
Niveau d'études (années)	12,19 ± 2,963	11,22 ± 3,252	0,59 [0,39 ; 0,89]	0,011

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.2.2. Caractéristiques de suicidalité

Une différence significative dans le nombre de TS a été observée entre les groupes avec et sans épilepsie. Le groupe sans épilepsie a effectué significativement moins de TS (moyenne : 2,53 ; écart-type : 2,93 ; 95% IC : 2,36 - 2,70) en comparaison avec le groupe avec épilepsie (moyenne : 3,45 ; écart-type : 3,33 ; 95% IC : 2,62 - 4,27). L'âge à la première TS ne diffère pas significativement entre les deux groupes (p=0,446).

En termes de létalité, le groupe avec épilepsie montre une fréquence plus élevée de TS sévères par rapport au groupe sans épilepsie (29,2% vs. 19,8%). De même, les suicidants épileptiques présentent des taux plus élevés de TS violentes par rapport aux suicidants non épileptiques (26,2% et 17,0% respectivement). Toutefois, les différences ne sont pas statistiquement significatives à 5%.

Tableau 8. Données en lien avec la tentative de suicide de l'échantillon avec comparaison des groupes avec et sans épilepsie.

Variable	Groupe sans épilepsie 94,7% [1164]	Groupe avec épilepsie 5,3% [65]		
	Moyenne ± ET /%[n]	**Moyenne ± ET /%[n]**	**OR [95% IC]**	**p**
Nombre de TS	2,53 ± 2,932	3,45 ± 3,331	1,064 [1,007 ; 1,124]	0,027
Age à la première TS	33,18 ± 14,66	31,75 ± 14,175	0,993 [0,976 ; 1, 011]	0,446
TS violente	17,0% [198]	26,2% [17]	0,579 [0,326 ; 1,027]	0,062
TS sévère	19,8% [230]	29,2% [19]	0,596 [0,343 ; 1,037]	0,067

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio ; TS : Tentative de suicide

3.2.3. Caractéristiques somatiques

Lorsque nous avons comparé les groupes avec et sans épilepsie sur les variables des maladies somatiques, aucune différence n'a été observée, sauf pour le traumatisme crânien. En effet, le groupe avec épilepsie montre des taux significativement plus élevés que le groupe sans épilepsie au niveau de la variable relative au traumatisme crânien (29,2% vs. 16,2% ; p=0,007).

Tableau 9. Variables somatiques de l'échantillon avec comparaison entre les groupes avec et sans épilepsie.

Variable	Groupe sans épilepsie 94,7% [1164]	Groupe avec épilepsie 5,3% [65]		
	%[n]	**%[n]**	**OR [95% IC]**	**p**
Troubles somatiques autres que l'épilepsie	76,7% [893]	84,6% [55]	1,67 [0,84 ; 3,32]	0,144
Migraine	40,2% [468]	43,1% [28]	1,13 [0,68 ; 1,86]	0,646
Trauma crânien	16,2% [188]	29,2% [19]	2,14 [1,23 ; 3,74]	0,007
Autres*	26,1% [304]	21,5% [14]	0,78 [0,42 ; 1,42]	0,413

* : diabète, trouble thyroïdien, autres endocrinopathies, autres troubles neurologiques, maladie génétique, cancer ; ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.2.4. Traitement à l'inclusion

En ce qui concerne le traitement prescrit à l'inclusion, les individus épileptiques rapportent des taux significativement plus élevés d'antiépileptiques par rapport aux individus sans épilepsie (35,4% vs. 23,8% ; p=0,036). Des taux plus élevés de stabilisateurs de l'humeur sont observés

dans le groupe avec épilepsie en comparaison à celui sans épilepsie (21,5% vs. 13,3%). Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative à 5%.

Tableau 10. Traitement médicamenteux à l'inclusion de l'échantillon avec comparaison entre les groupes avec et sans épilepsie.

Variable	Groupe sans épilepsie 94,7% [1164]	Groupe avec épilepsie 5,3% [65]		
	%[n]	**%[n]**	**OR [95% IC]**	**p**
Traitement à l'inclusion	58,0% [675]	60,0% [39]	1,09 [0,65 ; 1,81]	0,749
Antiépileptiques	23,8% [277]	35,4% [23]	1,75 [1,04 ; 2,97]	0,036
Antidépresseurs	42,3% [492]	41,5% [27]	0,97 [0,58 ; 1,61]	0,908
Antipsychotiques	32,0% [373]	33,8% [22]	1,08 [0,64 ; 1,84]	0,762
Stabilisateurs de l'humeur	13,3% [155]	21,5% [14]	1,79 [0,97 ; 3,31]	0,064

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.2.5. Troubles psychiatriques

La présence de troubles psychiatriques au long de la vie des deux groupes avec et sans épilepsie est similaire (98,5% et 98,1% respectivement).

Lorsque nous comparons les deux groupes en fonction des différents troubles psychiatriques, seul l'abus et/ou dépendance aux substances montre une différence significative. En effet, les participants avec épilepsie présentent des taux plus élevés d'abus et/ou dépendance aux substances en comparaison avec le groupe sans épilepsie (49,2% vs. 36,1% ; p=0,034).

Les suicidants épileptiques montrent également des taux plus élevés de trouble panique avec agoraphobie en comparaison avec le groupe sans épilepsie (23,1% vs. 14,7%). Toutefois la différence n'a pas atteint la signification statistique à 5% (p=0,070).

Tableau 11. Caractéristiques psychopathologiques de l'échantillon et comparaison des deux groupes avec et sans épilepsie.

Variable	Groupe sans épilepsie 94,7% [1164]	Groupe avec épilepsie 5,3% [65]		
	%[n]	**%[n]**	**OR [95% IC]**	**p**
Troubles psychiatriques	98,1% [1142]	98,5% [64]	1,23 [0,16 ; 9,29]	0,839
Troubles de l'humeur	96,0% [1117]	92,3% [60]	0,50 [0,19 ; 1,32]	0,162
Episode dépressif	75,7% [881]	69,2% [45]	1,384 [0,80 ; 2,38]	0,242
Trouble maniaque/hypomaniaque	25,0% [291]	29,2% [19]	1,24 [0,71 ; 2,15]	0,445
Trouble dépressif majeur	73,5% [855]	67,7% [44]	0,76 [0,44 ; 1,29]	0,309
Troubles anxieux	69,8% [812]	72,3% [47]	1,13 [0,65 ; 1,98]	0,663
Trouble panique sans agoraphobie	12,5% [146]	15,4% [10]	1,27 [0,63 ; 2,54]	0,504
Trouble panique avec agoraphobie	14,7% [171] *	23,1% [15]	1,74 [0,96 ; 3,17]	0,070
Phobie sociale	22,4% [261] *	26,2% [17]	1,22 [0,69 ; 2,16]	0,487
Trouble obsessionnel compulsif	11,3% [131] **	13,8% [9]	1,27 [0,61 ; 2,62]	0,526

Trouble anxieux généralisé	47,1% [548]	41,5% [27]	0,80 [0,48 ; 1,33]	0,385
Syndrome de stress post-traumatique	14,1% [164]	15,4% [10]	1,11 [0,55 ; 2,22]	0,771
Trouble psychotique	2,6% [30]	3,1% [2]	0,833 [0,19 ; 3,56]	0,806
Trouble du comportement alimentaire	18,5% [215]	21,5% [14]	1,21 [0,66 ; 2,23]	0,537
Abus et/ou dépendance aux substances	36,1% [420]	49,2% [32]	1,72 [1,04 ; 2,83]	0,034
Abus et/ou dépendance à l'alcool	29,1% [339]	40% [26]	1,62 [0,97 ; 2,71]	0,064
Abus et/ou dépendance au cannabis	12,4% [144]	18,5% [12]	1,60 [0,84 ; 3,07]	0,155
Autres types d'abus et/ou dépendance	8,5% [99]	16,9% [11]	2,19 [1,11 ; 4,33]	0,024

*n=1163 ; **n=1162 ; ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : odds-ratio ; TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité

3.2.6. Psychopathologie dimensionnelle

3.2.6.1. Anxiété

Parmi l'échantillon initial de 1229 adultes suicidants, 701 participants ont répondu à l'inventaire d'anxiété état-trait (STAI), 4,7% de ces derniers ont rapporté la présence d'une épilepsie. La comparaison entre les deux groupes avec et sans épilepsie ne révèle pas de différence significative dans les scores d'anxiété-état et anxiété-trait.

Tableau 12. Comparaison des scores de l'inventaire anxiété état-trait entre les groupes avec et sans épilepsie.

Variable	Groupe sans épilepsie 95,3% [668]	Groupe avec épilepsie 4,7% [33]		
	Moyenne ± ET	**Moyenne ± ET**	**OR [95% IC]**	**p**
Score anxiété - état	54,65 ± 13,064	53,7 ± 17,213	0,995 [0,969 ; 1,021]	0,687
Score anxiété - trait	57,9 ± 10,386	58 ± 12,181	1,001 [0,968 ; 1,035]	0,956

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.2.6.2. Histoire de maltraitance

Le questionnaire de trauma infantile (CTQ) a été rempli par 834 participants. Parmi ces derniers, 4,6% présentent une épilepsie. Nous n'observons pas de différence significative entre les groupes avec et sans épilepsie au niveau du score total de maltraitance ni dans les différents sous-scores d'abus physique, sexuel ou émotionnel et de négligence physique ou émotionnelle.

Tableau 13. Comparaison des scores du CTQ entre les deux groupes avec et sans épilepsie.

Variable	Groupe sans épilepsie 95,4% [796]	Groupe avec épilepsie 4,6% [38]		
	Moyenne ± ET	**Moyenne ± ET**	**OR [95% IC]**	**p**
Score total	49,35 ± 18,171	50,21 ± 17,907	1,003 [0,985 ; 1,020]	0,775
Score abus physique	7,66 ± 4,156	8,45 ± 5,239	1,039 [0,972 ; 1,111]	0,261
Score abus sexuel	7,74 ± 5,286	7,42 ± 4,427	0,988 [0,924 ; 1,055]	0,711

Score abus émotionnel	11,44 ± 5,900	12 ± 5,761	1,004 [0,951 ; 1,061]	0,880
Score négligence physique	8,23 ± 3,537	8,21 ± 3,297	0,998 [0,910 ; 1,095]	0,974
Score négligence émotionnelle	13,87 ± 5,523	14,13 ± 6,09	1,009 [0,951 ; 1,069]	0,774

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.2.7. Déterminants sociodémographiques et cliniques de l'appartenance au groupe avec épilepsie

Afin de prédire l'appartenance au groupe avec épilepsie, une régression logistique a été effectuée avec la variable présence ou absence d'épilepsie comme variable dépendante. Les variables significatives à 10% dans les analyses de comparaison et pertinentes cliniquement ont été rentrées comme co-variables (niveau d'éducation, nombre de TS, trauma crânien, trouble panique avec agoraphobie, abus et/ou dépendance aux substances, antiépileptiques et stabilisateurs de l'humeur). Les résultats ont été ajustés en fonction du Centre Hospitalier Universitaire dans lequel le participant a été recruté à savoir Montpellier, Nancy ou Créteil.

Les résultats montrent que seul le niveau d'éducation (OR=0,894 ; 95% IC 0,820 - 0,974) et le trauma crânien (OR=0,480 ; IC-95% 0,266 - 0,864) prédisent l'appartenance au groupe avec épilepsie.

Tableau 14. Régression logistique binaire avec l'épilepsie comme variable dépendante.

Variable	p	OR	95% IC min	95% IC max
Niveau d'études	0,010*	0,894	0,820	0,974
Nombre de TS	0,208	1,038	0,979	1,100
Trauma crânien	0,014*	0,480	0,266	0,864
Trouble panique avec agoraphobie	0,070	0,555	0,293	1,050
Abus et/ou dépendance aux substances	0,071	0,621	0,371	1,041
Antiépileptiques	0,268	0,685	0,351	1,338
Stabilisateurs de l'humeur	0,705	0,390	0,706	0,319

*p<,05 ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.3. Comparaison de l'échantillon avec épilepsie en fonction du sexe

Comme il a été présenté dans les parties théoriques, la littérature décrit des différences dans les TS en fonction du sexe de l'individu. Nous avons donc exploré si ces différences apparaissent chez les personnes suicidantes avec épilepsie. Pour cela, nous avons comparé les 45 (69,2%) femmes et 20 (30,8%) hommes suicidants avec épilepsie de l'échantillon.

3.3.1. Caractéristiques sociodémographiques

Comme l'illustre le tableau 15, aucune différence significative au niveau des données sociodémographiques n'est observée entre les hommes et les femmes suicidants souffrant d'épilepsie.

Tableau 15. Comparaison des caractéristiques sociodémographiques du groupe avec épilepsie en fonction du sexe.

Variable	Homme 30,8% [20]	Femme 69,2% [45]		
	Moyenne ± ET /%[n]	**Moyenne ± ET /%[n]**	**OR [95% IC]**	**p**
Statut marital				
Célibataire	60,0% [12]	62,2% [28]	1	0,865
Vivant en couple	40,0% [8]	37,8% [17]	1,098 [0,373; 3,229]	
Age	41,879 ± 12,947	40,145 ± 14,595	0,991 [0,954; 1,029]	0,643
Niveau d'études	11,30 ± 3,278	11,18 ± 3,277	0,988 [0,840; 1,163]	0,888

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.3.2. Caractéristiques spécifiques de l'épilepsie

L'analyse des données relatives à l'épilepsie montre une différence dans l'âge de diagnostic avec les hommes diagnostiqués plus tardivement que les femmes (moyenne : 29,30 ; écart-type : 13,951 chez les hommes vs. moyenne : 23,31 ; écart-type : 16,793 chez les femmes). Cette différence n'est cependant pas significative à 5% (p=0,169).

L'analyse de la temporalité de l'âge au moment du diagnostic d'épilepsie et de la première TS ne montre pas de différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes avec cinq hommes et 14 femmes ayant effectué une TS avant le diagnostic d'épilepsie.

Une différence significative (p=0,039) entre les groupes hommes et femmes au niveau des types d'épilepsie est constatée. En effet, des pourcentages plus élevés d'épilepsie primaire et secondaire ainsi que des taux plus bas d'épilepsie de type inconnu sont observés chez les hommes (15%, 35%, 50% respectivement) par rapport aux femmes (6,7%, 11,1%, 80% respectivement).

3.3.3. Caractéristiques de suicidalité

La comparaison des variables liées à la suicidalité montre une différence significative au niveau de la prévalence des TS violentes (p=0,005). En effet, les hommes montrent un pourcentage plus élevé de TS violente par rapport aux femmes (50% et 15,6% respectivement).

Tableau 16. Comparaison des caractéristiques des TS entre les hommes et les femmes.

Variable	Homme 30,8% [20]	Femme 69,2% [45]		
	Moyenne ± ET /%[n]	**Moyenne ± ET /%[n]**	**OR [95% IC]**	**p**
Nombre de TS	2,75 ± 1,888	3,76 ± 3,779	1,126 [0,911 ; 1,393]	0,272
Age à la première TS	33,60 ± 14,898	30,93 ± 13,936	0,987 [0,951 ; 1,024]	0,482
TS violente	50,0% [10]	15,6% [7]	5,429 [1,650 ; 17,860]	0,005
TS sévère	30,0% [6]	28,9% [13]	1,055 [0,333 ; 3,343]	0,928

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio ; TS : Tentative de suicide

3.3.4. Caractéristiques somatiques

La comparaison des hommes et des femmes suicidants souffrant d'épilepsie en fonction des données somatiques ne montre pas de différences significatives.

Tableau 17. Données somatiques de l'échantillon épileptique avec comparaison en fonction du sexe.

Variable	Homme 30,8% [20]	Femme 69,2% [45]		
	%[n]	**%[n]**	**OR [95% IC]**	**p**
Troubles somatiques autres que l'épilepsie	75,0% [15]	88,9% [40]	0,375 [0,95 ; 1,482]	0,162
Migraine	30,0% [6]	48,9% [22]	0,448 [0,146 ; 1,374]	0,160
Trauma crânien	30,0% [6]	28,9% [13]	1,055 [0,333 ; 3,343]	0,928
Autres*	5% [1]	28,9% [13]	0,130 [0,016 ; 1,070]	0,058

* : diabète, trouble thyroïdien, autres endocrinopathies, autres troubles neurologiques, maladie génétique, cancer ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.3.5. Traitement médicamenteux

La comparaison du traitement médicamenteux à l'inclusion des adultes suicidants épileptiques ne montre pas de différence significative entre les hommes et les femmes.

Tableau 18. Traitement médicamenteux à l'inclusion de l'échantillon épileptique avec comparaison en fonction du sexe.

Variable	Homme 30,8% [20]	Femme 69,2% [45]		
	%[n]	**%[n]**	**OR [95% IC]**	**p**
Traitement à l'inclusion	70,0% [14]	55,6% [25]	1,867 [0,607 ; 5,736]	0,276
Antiépileptiques	35,0% [7]	35,6% [16]	0,976 [0,324 ; 2,941]	0,976
Antidépresseurs	50,0% [10]	37,8% [17]	1,647 [0,569 ; 4,772]	0,358
Antipsychotiques	40,0% [8]	31,1% [14]	1,476 [0,494 ; 4,412]	0,486
Stabilisateurs de l'humeur	25,0% [5]	20,0% [9]	1,333 [0,383 ; 4,645]	0,651

IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.3.6. Troubles psychiatriques

Le groupe de femmes montre des taux significativement plus élevés de troubles de l'humeur par rapport au groupe d'hommes (97,8% vs. 80,0% ; p=0,038).

A leur tour, les hommes montrent des taux plus élevés d'abus et/ou dépendance aux substances que les femmes (70% vs. 40% ; p=0,029). Une différence significative est également observée au niveau des types de substances. Les hommes présentent des taux plus élevés de troubles liés à l'alcool que les femmes (60% vs. 31,1%, p=0,032). La tendance est similaire en ce qui concerne l'abus et/ou la dépendance au cannabis avec une fréquence de 35% chez les hommes et 11,1% chez les femmes (p=0,029).

Tableau 19. Comparaison des troubles psychiatriques chez les hommes et les femmes souffrant d'épilepsie.

Variable	Homme 30,8% [20]	Femme 69,2% [45]		
	%[n]	**%[n]**	**OR [95% IC]**	**p**
Troubles psychiatriques	95,0% [19]	100,0% [45]		
Troubles de l'humeur	80,0% [16]	97,8% [44]	0,091 [0,009 ; 0,875]	0,038
Episode dépressif	60,0% [12]	73,3% [33]	0,545 [0,179 ; 1,659]	0,285
Trouble maniaque/hypomaniaque	30,0% [6]	28,9% [13]	1,055 [0,333 ; 3,343]	0,928
Trouble dépressif majeur	60,0% [12]	71,1% [32]	0,609 [0,202 ; 1,836]	0,379
Troubles anxieux	60,0% [12]	77,8% [35]	0,429 [0,137 ; 1,337]	0,144
Trouble panique sans agoraphobie	10,0% [2]	17,8% [18]	0,514 [0,099 ; 2,672]	0,429
Trouble panique avec agoraphobie	10,0% [2]	28,9% [13]	0,274 [0,055 ; 1,350]	0,112
Phobie sociale	25,0% [5]	26,7% [12]	0,917 [0,274 ; 3,070]	0,888
Trouble obsessionnel compulsif	10,0% [2]	15,6% [7]	0,603 [0,114 ; 3,199]	0,553
Trouble anxieux généralisé	50,0% [10]	37,8% [17]	1,647 [0,569 ; 4,772]	0,358
Trouble psychotique	5,0% [1]	2,2% [1]	2,316 [0,138 ; 38,990]	0,560

Trouble du comportement alimentaire	5,0% [1]	28,9% [13]	0,130 [0,016 ; 1,070]	0,058
TDAH	10,0% [2]	2,2% [1]	4,889 [0,417 ; 57,355]	0,207
Syndrome de stress post-traumatique	5,0% [1]	20,0% [9]	0,211 [0,025 ; 1,788]	0,153
Abus et/ou dépendance aux substances	70% [14]	40,0% [18]	3,5 [1,134 ; 10,803]	0,029
Abus et/ou dépendance l'alcool	60,0% [12]	31,1% [14]	3,321 [1,111 ; 9,926]	0,032
Abus et/ou dépendance au cannabis	35,0% [7]	11,1% [5]	4,308 [1,166 ; 15,919]	0,029
Autres types d'abus et/ou dépendance	25,0% [5]	13,3% [6]	2,167 [0,574 ; 8,174]	0,254

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de Confiance ; OR : Odds ratio ; TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité

3.3.7. Psychopathologie dimensionnelle

3.3.7.1. Anxiété

Seuls 33 participants épileptiques ont répondu au questionnaire STAI sur l'anxiété état-trait. Les femmes représentent 75% de ce sous-échantillon. Les analyses statistiques ne révèlent pas de différence significative dans les scores d'anxiété état et d'anxiété trait entre les hommes et les femmes ayant répondu à l'échelle STAI.

Tableau 20. Comparaison des scores à la STAI en fonction du sexe.

Variable	Homme 25% [8]	Femme 75% [25]		
	Moyenne ± ET	**Moyenne ± ET**	**OR [95% IC]**	**p**
Score anxiété - état	46,88 ± 21,397	55,88 ± 15,525	1,033 [0,988 ; 1,080]	0,148
Score anxiété - trait	54,25 ± 11,171	59,20 ± 12,460	1,031 [0,968 ; 1,098]	0,342

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.3.7.2. Histoire de maltraitance

Les participants ayant répondu au questionnaire de trauma dans l'enfance (CTQ) sont au nombre de 38 dont 71% de femmes.

Les analyses statistiques ne révèlent aucune différence significative dans les scores de maltraitance entre les hommes et les femmes.

Tableau 21. Comparaison des scores de maltraitance (CTQ) en fonction du sexe.

Variable	Homme 29% [11]	Femme 71% [27]		
	Moyenne ± ET	**Moyenne ± ET**	**OR [95% IC]**	**p**
Score total	46,45 ± 16,201	51,74 ± 18,627	1,018 [0,976 ; 1,063]	0,408
Score abus physique	9,10 ± 5,486	8,19 ± 5,219	0,995 [0,886 ; 1,118]	0,931

Score abus sexuel	6,36 ± 3,414	7,85 ± 4,769	1,114 [0,895 ; 1,387]	0,335
Score abus émotionnel	9,73 ± 5,815	12,93 ± 5,581	1,140 [0,990 ; 1,312]	0,069
Score négligence physique	8,36 ± 3,139	8,15 ± 3,416	0,934 [0,766 ; 1,140]	0,503
Score négligence émotionnelle	12,91 ± 6,774	14,63 ± 5,852	1,012 [0,905 ; 1,131]	0,840

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds-ratio

3.3.8. Déterminants sociodémographiques et cliniques du sexe dans l'échantillon épileptique

La variable sexe a été rentrée comme variable dépendante dans une régression logistique binaire. Les variables significatives à 5% dans les analyses de comparaison et pertinentes cliniquement ont été rentrées comme co-variables (présence ou absence de TS violente, trouble de l'humeur, abus et/ou dépendance aux substances). Les résultats ont été ajustés avec la variable Centre faisant référence au Centre Hospitalier Universitaire dans lequel le participant a été recruté (Montpellier, Nancy, Créteil).

Il en ressort que la présence de troubles de l'humeur prédit l'appartenance au groupe des femmes et les taux de TS violente prédisent l'appartenance au groupe des hommes.

Tableau 22. Régression logistique binaire avec le sexe comme variable dépendante.

Variable	p	OR	95% IC min	95% IC max
TS violente	0,004	7,350	1,894	28,531
Trouble de l'humeur	0,043	0,086	0,008	0,923
Abus et/ou dépendance aux substances	0,065	3,658	0,925	14,473

*p<,05 ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds ratio

Chapitre 4 : Discussion

Pour rappel, les objectifs de cette étude étaient a) d'évaluer la prévalence de l'épilepsie au sein d'une population adulte ayant effectué une TS, b) d'explorer les spécificités des TS chez les personnes épileptiques, c) d'explorer la psychopathologie associée à l'épilepsie au sein de la population suicidante, et enfin d) de comparer les données sociodémographiques et cliniques des hommes et des femmes épileptiques suicidants.

1. Prévalence de l'épilepsie

Les résultats ont montré une prévalence importante de l'épilepsie au sein de l'échantillon d'adultes ayant effectué au moins une TS. La prévalence de l'épilepsie au sein de la population générale est estimée inférieure à 1% (Fiest et al., 2017). En comparaison, au sein de notre échantillon, 65 participants représentant 5,3% de l'échantillon total souffraient d'épilepsie. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature. En effet, des taux d'épilepsie situés entre 3,2% et 4,7% ont été précédemment estimés dans la littérature dans la population ayant effectué au moins une TS (Hawton et al., 1980; Lawson & Mitchell, 1972; Mackay, 1979; Mendez et al., 1989). Une étude (Brent, 1986) a également mis en évidence une surreprésentation des individus épileptiques dans une population suicidante enfantine. L'étude d'un échantillon de 126 enfants et adolescents ayant effectué une TS rapporte une prévalence d'épilepsie de 7,1% (Brent, 1986). Les auteurs estiment ainsi que la fréquence d'épilepsie dans la population pédiatrique suicidante est 15 fois plus élevée que la prévalence estimée dans la population générale d'âge scolaire (Brent, 1986). Toutefois, ces précédentes recherches ayant étudié la prévalence de l'épilepsie au sein des populations suicidantes datent des années 70 et 80. Ainsi,

les résultats de notre étude laissent supposer une certaine stabilité concernant la surreprésentation de l'épilepsie chez les personnes présentant des CS.

Il importe de rappeler qu'un antécédent de TS est le meilleur prédicteur du suicide complet (Harcourt, 2020). Dans ce sens, la compréhension des caractéristiques de la population suicidante est primordiale dans la prévention de la mort par suicide.

L'épilepsie est une maladie qui peut se manifester à tout âge. Toutefois, elle se manifeste dans l'enfance dans 60% des cas (Neville, 1997). L'âge moyen au moment du diagnostic en unité pédiatrique est estimé à 4,7 ans (Ochoa-Gómez et al., 2017). Au sein de notre échantillon d'adultes suicidants, l'âge moyen de diagnostic de l'épilepsie est de 25,1 ans. Nous avons également noté qu'environ 30% de notre échantillon a effectué une TS avant de recevoir un diagnostic d'épilepsie. Cela pourrait être lié aux diagnostics tardifs de l'épilepsie. Nos données pourraient également rejoindre la littérature suggérant que les CS peuvent être un facteur de risque de développement de l'épilepsie étant donné la prévalence des TS précédant le diagnostic de l'épilepsie (Hesdorffer et al., 2006, 2012, 2016).

2. Caractéristiques des conduites suicidaires

Au sein de notre échantillon, les suicidants épileptiques ont effectué un nombre significativement plus élevé de TS par rapport au groupe sans épilepsie. Ces résultats concordent avec les données de la littérature ayant exploré cette variable (Hawton et al., 1980; Mendez et al., 1989). Cela pourrait s'expliquer par la disponibilité des traitements anti-épileptiques fréquemment utilisés comme moyens d'empoisonnement dans les TS (Hawton et al., 1980). Il n'y a pas eu de différence entre les épileptiques et non épileptiques en ce qui concerne l'âge de la première TS (moyennes : 33,18 ans et 31,75 ans respectivement). A notre

connaissance, aucune étude n'a exploré cette variable ainsi il n'est pas possible de comparer ces résultats. En termes de létalité des TS, aucune différence significative entre les deux groupes avec et sans épilepsie n'est retrouvée. Etant donné l'association de la létalité au sexe dans la population générale (World Health Organization, 2019), ces résultats pourraient être en lien avec les ratio hommes/femmes qui sont similaires dans les deux groupes.

3. Caractéristiques cliniques

Dans notre échantillon, les suicidants épileptiques ont présenté un niveau d'éducation plus bas que les suicidants sans épilepsie. En effet, des études ont mis en évidence que les personnes souffrant d'épilepsie présentent un risque plus élevé de rencontrer des difficultés scolaires (Yule, 1980), ainsi que d'avoir une scolarité inadéquate et de mauvais résultats académiques (Heaney et al., 2002; Rodin et al., 1972). Un risque accru d'abandon scolaire est également rapporté chez les personnes souffrant d'épilepsie (Syvertsen et al., 2020). L'étude de Syversten et collègues (2020) a montré que la stigmatisation et le sentiment d'exclusion dus à l'épilepsie étaient significativement associés à l'abandon scolaire (Syvertsen et al., 2020). Les mauvaises performances académiques sont, à leur tour, associées à un risque plus élevé de CS (Wallin et al., 2020).

Il a également été rapporté que les difficultés académiques et les troubles cognitifs peuvent être associés au traumatisme crânien (Coetzer et al., 2019). Au sein de notre échantillon, le groupe souffrant d'épilepsie présente des taux plus élevés de traumatisme crânien en comparaison avec le groupe sans épilepsie. Cette association peut être bidirectionnelle. En effet, selon Benardo (2003), 5% des épilepsies en général et 20% des épilepsies symptomatiques sont liées à un

traumatisme crânien tandis que l'épilepsie augmente, à son tour, le risque de traumatisme crânien en raison des chutes induites par les crises épileptiques (Zwimpfer et al., 1997).

Les traumatismes crâniens peuvent avoir des séquelles sur le fonctionnement cognitif qui peuvent se manifester sous forme de difficultés de contrôle de l'impulsivité et de labilité de l'humeur (Hilton, 1994). De même, les traumatismes crâniens sont retrouvés à une fréquence plus élevée chez les sujets impulsifs (Mann, 2003). L'impulsivité et la labilité de l'humeur sont associées aux CS à travers l'altération de la prise de décision (Gvion et al., 2015; Jollant et al., 2005, 2007; Peters et al., 2016). L'impulsivité est un concept multidimensionnel incluant des comportements caractérisés par une pauvreté de la planification, la recherche de sensation, la prise de risque, les difficultés d'inhibition, le manque de réflexion aux conséquences du comportement, et la préférence des récompenses immédiates (Whiteside & Lynam, 2001). Des déficits dans l'autorégulation de l'affect, de la motivation et des déficits cognitifs au niveau de la mémoire de travail et des fonctions d'ordre supérieur semblent être liés aux difficultés d'inhibition comportementale (Gvion et al., 2015). L'altération des processus de prise de décision en lien avec un dysfonctionnement émotionnel fait partie des facteurs de risque neuropsychologiques des CS (Jollant et al., 2005).

En ce qui concerne le traitement médicamenteux à l'inclusion, sans surprise, le groupe épileptique a présenté un taux plus important d'antiépileptiques en comparaison au groupe sans épilepsie. Le traitement antiépileptique vise à la réduction de la fréquence des crises et reste nécessaire au contrôle des crises pour la majorité des patients. Toutefois, l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (US Food and Drug Administration FDA) a lancé un avis d'alerte visant 11 médicaments antiépileptiques (US Food and Drug Administration et al., 2008). En effet, la FDA a effectué une méta-analyse qui a démontré une

augmentation du risque de CS pour les individus consommant des antiépileptiques. L'utilisation s'appliquait au traitement de l'épilepsie, des troubles psychiatriques et de la douleur. Dans le rapport de la FDA, les TS étaient présentes dans 26,8% des cas, sans prise en compte de la suicidalité précédent la prise médicamenteuse. Cependant, l'étude de la FDA a été critiquée car elle présente de nombreuses limites méthodologiques. Ces dernières sont retrouvées au niveau de la récolte non systématique des données, du risque d'exclusion des participants sans CS, dans les analyses statistiques de l'hétérogénéité des essais inclus, et des différents mécanismes des 11 antiépileptiques analysés (Hesdorffer & Kanner, 2009). Les résultats de l'étude ont ainsi été fortement contestés dans la littérature (Harcourt, 2020; Hesdorffer & Kanner, 2009). Ainsi, malgré cette étude, le consensus actuel considère que les médicaments antiépileptiques ne présentent pas un risque de développement des CS chez les personnes souffrant d'épilepsie (Harcourt, 2020). Toutefois, en raison de leur effet stabilisateur de l'humeur, les antiépileptiques peuvent aussi être prescrits dans le cadre du traitement des troubles psychiatriques. Ainsi, la littérature invite à prendre en compte les effets indésirables du traitement dans ces populations, notamment en termes de risque de CS (Harcourt, 2020).

Les troubles psychiatriques sont fréquents au sein de la population épileptique (Too et al., 2019) mais aussi au sein de la population suicidante (Nock et al., 2010). Cela a été visible au sein de notre échantillon avec plus de 98% des participants souffrant de troubles psychiatriques. Nos analyses ont fait ressortir peu de différences significatives entre les groupes avec et sans épilepsie au niveau des variables psychiatriques. Cela est cohérant avec le résultat montrant peu de différence entre les deux groupes dans la prescription de psychotropes à l'inclusion, à l'exception des antiépileptiques. Néanmoins, nous retrouvons une différence significative entre les deux groupes au niveau des troubles liés aux substances. En effet, le groupe avec épilepsie présente des taux plus élevés d'abus et/ou dépendance aux substances par rapport au groupe

sans épilepsie. Cela correspond aux données déjà rapportées dans la littérature où des taux plus élevés de troubles liés aux substances au sein de la population épileptique en comparaison à la population générale ont été mis en évidence (Bakken et al., 2014). Dans la même veine, une consommation d'alcool plus importante a été retrouvée chez les adultes épileptiques ayant effectué une TS par auto-empoisonnement par rapport à ceux ne souffrant pas d'épilepsie (Hawton et al., 1980). Néanmoins, certaines données de la littérature renvoient à une conclusion inverse en mettant en évidence une consommation d'alcool moins importante chez les suicidants épileptiques par rapport aux non épileptiques, les deux groupes ayant tenté de s'empoisonner (Mackay, 1979). Ainsi, aucun consensus n'est admis par rapport à la consommation de substances psychoactives chez les suicidants épileptiques. De même, l'abus et/ou dépendance aux substances ne permet pas de prédire significativement l'appartenance au groupe avec épilepsie dans nos analyses multivariées.

Les analyses de la psychopathologie dimensionnelle n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre les groupes avec et sans épilepsie au niveau de l'anxiété état-trait, ni au niveau de l'histoire de maltraitance. Dans la population épileptique, le trauma dans l'enfance interagit avec l'anxiété dans la modulation de la réponse au stress (Lee et al., 2015). Dans ce sens, les personnes souffrant de crises épileptiques sensibles au stress rapportent des taux plus important d'anxiété et d'histoire de maltraitance (Lee et al., 2015). L'absence de différence statistique entre les personnes souffrant ou non d'épilepsie au sein de notre échantillon pourrait s'expliquer par l'association fréquente de l'anxiété et du trauma au sein de la population suicidante.

En ce qui concerne les comorbidités somatiques, notre étude n'a pas montré de différence significative entre les suicidants épileptiques et non épileptiques à l'exception du trauma

crânien. La comparaison avec d'autres études à ce sujet n'est actuellement pas possible. En effet, les études s'intéressant à l'épilepsie au sein d'une population suicidante n'ont pas inclus des données somatiques (Hawton et al., 1980; Lawson & Mitchell, 1972; Mackay, 1979; Mendez et al., 1989). Néanmoins, la littérature rapporte une plus grande prévalence de troubles somatiques au sein de la population épileptique en comparaison à la population générale et d'autres groupes de patients (Téllez-Zenteno et al., 2005; Xu et al., 2018). L'absence de différence entre les groupes avec et sans épilepsie dans notre échantillon est ainsi surprenante. Deux explications sont possibles : 1) certains troubles somatiques affectant la population épileptique n'ont pas été explorés dans notre étude (ex., les accidents vasculaires cérébraux, l'asthme, l'anémie, le sida), et 2) les personnes ayant effectué une TS, souffrant ou non d'épilepsie, présentent des taux accrus de troubles somatiques. Dans ce sens, plus de 75% de notre échantillon déclare une comorbidité somatique.

4. Comparaison en fonction du sexe

Au sein de l'échantillon suicidant épileptique, les femmes sont prédominantes et représentent environ 70% de l'échantillon. Cette prédominance féminine est également retrouvée dans l'étude de Lawson & Mitchell (1972 ; n=941 avec 65% de femmes). Cela concorde bien avec la prévalence plus élevée de TS chez les femmes en comparaison avec les hommes dans la population générale (World Health Organization, 2019). Néanmoins, concernant le nombre de TS, les femmes présentent un nombre plus important de TS que les hommes mais la différence n'est pas statistiquement significative au sein de notre échantillon. Aucune étude sur les adultes souffrant d'épilepsie n'avait étudié cette variable à notre connaissance. Néanmoins, nos résultats suggèrent une vulnérabilité suicidaire commune des hommes et des femmes en présence d'épilepsie. En population générale, une fréquence deux à quatre fois plus élevée de

TS est rapporté chez les femmes en comparaison avec les hommes (World Health Organization, 2019). La létalité plus importante des TS conduites par les hommes en fournissait une explication. A ce niveau, les résultats de notre étude concordent avec la littérature dans le sens où des taux plus élevés de TS violentes sont observés chez les hommes en comparaison aux femmes.

En ce qui concerne les troubles psychiatriques, les femmes ont présenté un taux plus élevé de troubles de l'humeur par rapport aux hommes. En effet, la prévalence des troubles de l'humeur est deux fois plus élevée chez les femmes en comparaison avec les hommes dans la population générale (Seney & Sibille, 2014). Les différences entre les hommes et les femmes semblent avoir des bases biologiques. Elles peuvent s'expliquer par un dysfonctionnement des centres cérébraux impliqués dans la régulation émotionnelle (Seney & Sibille, 2014) ou encore par un dysfonctionnement du système immunitaire (Rainville & Hodes, 2019). Une différence significative en fonction du sexe a également été retrouvée dans les troubles liés aux substances. Cela concorde avec la littérature qui rapporte des taux plus élevés d'abus et de dépendance aux substances chez les hommes (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2017). Cette différence pourrait être mise en lien avec la stigmatisation sociale liée à la consommation de substances. En effet, les femmes semblent subir davantage de désapprobation sociale dans ce contexte (Brady et al., 1993). Le sexe féminin semble également associé à des taux plus élevés de stigmatisation liée à l'épilepsie (Baker, 2002). Toutefois, l'abus et/ou dépendance aux substances ne constitue pas un facteur prédicteur du sexe masculin dans nos analyses multivariées.

5. Implications cliniques

Premièrement, notre étude contribue à confirmer et mettre en lumière la surreprésentation des personnes épileptiques parmi les sujets suicidants. Il semble nécessaire de sensibiliser les acteurs de la prise en charge sur la prévalence de l'épilepsie au sein de la population suicidante afin d'améliorer les connaissances sur cette population particulièrement vulnérable. Cela pourrait également aider à une meilleure identification des sujets à risque. De par l'association de l'épilepsie à la vulnérabilité suicidaire, une évaluation approfondie de cette vulnérabilité garantit une meilleure compréhension et une prise en charge adaptée de la sous-population suicidante souffrant d'épilepsie.

Notre étude contribue également à identifier les caractéristiques cliniques des adultes suicidants souffrant d'épilepsie. Elle fait non seulement ressortir la vulnérabilité des adultes présentant une TS à l'épilepsie mais également à ces comorbidités. Certaines des caractéristiques sociodémographiques et cliniques retrouvées chez les épileptiques en population générale distinguent également les suicidants épileptiques des non épileptiques. En effet, en comparaison avec une population d'adultes suicidants sans épilepsie, les épileptiques présentent un niveau d'étude plus faible, des taux de trauma crânien plus élevés et une prise d'antiépileptiques plus importante. Les troubles psychiatriques ne distinguent pas entre les suicidants épileptiques et non épileptiques dans cette étude. Les troubles mentaux sont fréquents au sein de l'échantillon total. Nos résultats renvoient à une association de l'épilepsie aux CS qui semble indépendante des troubles psychiatriques. Cela concorde avec la littérature présentant un lien bidirectionnel entre l'épilepsie et les CS (Hesdorffer et al., 2012). La compréhension de l'association de l'épilepsie aux CS permettrait d'identifier des cibles et des objectifs thérapeutiques adaptés. Une systématisation, dans la limite du possible, des explorations neurologiques et/ou

neuropsychologiques offrirait un apport d'information considérable sur les dysfonctionnements sous-jacents aux CS en association avec l'épilepsie.

Toutefois, la présence de troubles psychiatriques peut augmenter le risque de CS dans la population épileptique, notamment chez les femmes (Christensen et al., 2007; Hesdorffer et al., 2006; Xu et al., 2018). En effet, les troubles dépressifs, les troubles anxieux et les troubles psychotiques ainsi que les troubles liés aux substances sont autant de facteurs de risque des CS (Cavanagh et al., 2003; Husky et al., 2013; Nock et al., 2008, 2010; Too et al., 2019). Une prise en charge adaptée doit pouvoir prendre en compte autant la vulnérabilité psychiatrique des adultes suicidants que l'effet de cette vulnérabilité sur le seuil épileptique. La prise en compte de cette dernière permet de réduire le risque de développement d'une épilepsie dans la population suicidante. La prévention du risque épileptique permettrait ainsi une meilleure prévention du risque suicidaire dans cette population spécifique et particulièrement vulnérable.

6. Forces et limites

Parmi les forces de cette étude, nous pouvons mentionner l'échantillon très large d'adultes suicidants. En plus, nous avons étudié des variables qui n'avaient pas encore été explorées dans la littérature (ex., fréquence des TS, comorbidités somatiques, traitement médicamenteux, psychopathologie dimensionnelle). L'évaluation de la psychopathologie a été effectuée avec des outils standardisés et largement utilisées en clinique et en recherche, ce qui permettra des comparaisons avec les résultats d'autres études dans le futur. Notre recherche contribue ainsi à une tentative d'identification d'un profil clinique des personnes suicidantes avec épilepsie.

Toutefois, ce travail présente plusieurs limites qui sont en partie expliquées par le fait que cette étude n'a pas été conçue initialement pour répondre à nos questions de recherche. Ainsi, une

faiblesse importante concerne la nature auto-rapportée des variables somatiques récoltées, notamment l'épilepsie. En effet, un diagnostic clinique de l'épilepsie émis par un neurologue-épileptologue aurait augmenté la fiabilité de nos résultats et aurait permis de les affiner. L'investigation clinique aurait également fourni plus de données sur l'étiologie, le type d'épilepsie et la fréquence des crises. Ces données auraient permis d'approfondir les analyses et de faire ressortir le rôle des caractéristiques de l'épilepsie sur l'association aux CS, mais aussi sur la vulnérabilité psychiatrique des adultes suicidants. Enfin, la taille des échantillons devient très réduite lorsque nous explorons des sous-groupes (ex., patients ayant répondu aux outils dimensionnels de psychopathologie, comparaison selon le sexe).

Il est nécessaire de mener à l'avenir d'autres études avec une méthodologie plus adaptée afin de confirmer nos résultats. Particulièrement importante semble l'exploration plus en détail de la relation entre les facteurs liés à l'épilepsie et les troubles psychiatriques au sein de la population suicidante.

Une partie de ce travail a fait l'objet de la publication suivante :

Akrout Brizard, B., Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., Leboyer, M., Kahn, J. P. & Baeza-Velasco, C. (2022) Epilepsy and associated factors among adults hospitalized for attempted suicide. *Journal of Clinical Psychiatry*, *83*(3):21m14207. https://doi.org/10.4088/JCP.21m14207

Partie 4 - Discussion générale

L'épilepsie est associée à un risque élevé de développement de troubles neuropsychiatriques dans la population générale. En effet, des comorbidités psychiatriques et neurodéveloppementales sont retrouvées de manière accrue au sein de la population épileptique. Toutefois, le lien entre l'épilepsie et ces comorbidités est complexe et multi-déterminé. De plus, la DI et les CS, souvent associées à l'épilepsie, présentent une psychopathologie accrue au sein de la population générale.

Dans ce travail de thèse, nous avons analysé les caractéristiques cliniques en lien avec l'épilepsie dans ces deux populations vulnérables à travers deux études distinctes. La première, sous forme de revue systématique avec méta-analyse, a porté sur les adultes souffrant de DI. La deuxième, observationnelle transversale, a porté sur les adultes suicidants.

Les résultats de nos études ont fait ressortir les facteurs associés à l'épilepsie chez les adultes avec DI et les adultes ayant effectué une TS.

Notre première étude a permis de contribuer à la littérature de synthèse en analysant d'une part, les résultats d'études internationales concernant la prévalence des troubles psychiatriques au sein de la population souffrant de DI et épilepsie, et d'autre part, les caractéristiques de l'épilepsie (type, fréquence de crises, traitement antiépileptique) associées à la survenue des comorbidités psychiatriques dans cette population.

La littérature montre une association entre l'épilepsie et la DI. Toutefois, selon les résultats de notre travail, cette relation semble indépendante des troubles psychiatriques. Les taux de ces derniers ne semblent pas affectés par les facteurs liés à l'épilepsie. En effet, les adultes souffrant de DI et d'épilepsie ont présenté des taux de troubles psychiatriques globaux similaires aux adultes avec DI seulement. Cependant, des taux moins élevés de troubles dépressifs, anxieux et

psychotiques ont été retrouvés chez les adultes avec DI et épilepsie en comparaison à ceux sans épilepsie. Ainsi, les troubles psychiatriques semblent déterminés par l'atteinte cérébrale sous-jacente à l'épilepsie et la DI pour les adultes avec DI sévère à profonde. En ce qui concerne les adultes souffrant de DI légère à modérée, les troubles psychiatriques semblent davantage liés aux facteurs psychosociaux qu'à l'épilepsie elle-même.

Notre deuxième étude a permis d'analyser les données d'un échantillon de taille significative d'adultes suicidants afin d'évaluer la prévalence de l'épilepsie au sein de cette population, d'explorer les spécificités des TS chez les personnes épileptiques, d'explorer la psychopathologie associée à l'épilepsie au sein de la population suicidante, et enfin de comparer les données sociodémographiques et cliniques des hommes et des femmes épileptiques suicidants.

Nous avons étudié des variables sociodémographiques, somatiques et psychopathologiques des adultes suicidants avec et sans épilepsie Nos résultats ont confirmé ceux d'autres travaux (Hawton et al., 1980; Lawson & Mitchell, 1972; Mackay, 1979; Mendez et al., 1989) car ils font ressortir une prévalence accrue de l'épilepsie au sein de l'échantillon d'adultes ayant effectué une TS. Toutefois, cette relation semble également indépendante des troubles psychiatriques. En effet, les adultes suicidants souffrant d'épilepsie ont montré des taux similaires de troubles mentaux par rapport aux sujets suicidants non épileptiques. Le niveau d'études et le taux de trauma crânien sont apparus comme les meilleurs prédicteurs de l'appartenance au groupe épileptique. Le fonctionnement neurologique commun spécifique aux CS et aux troubles psychiatriques associés semble offrir une explication à l'association de l'épilepsie aux TS.

Ainsi, les deux études s'accordent sur l'association de l'épilepsie à la DI et aux CS indépendante des troubles psychiatriques. Pourtant, l'épilepsie est associée à des taux plus élevés de troubles psychiatriques dans la population générale. Au sein de cette dernière, les manifestations psychopathologiques sont également influencées par plusieurs facteurs liés à l'épilepsie tels que les caractéristiques des crises (fréquence, sévérité, type), les traitements antiépileptiques, l'atteinte cérébrale sous-jacente et les facteurs psychosociaux. Dans les deux populations que nous avons étudiées, c'est-à-dire les personnes présentant une DI et celles présentant des CS, le dysfonctionnement cérébral est effectivement présent (Courtet, Jollant, Castelnau, et al., 2005; Hemmings, Deb, et al., 2013). Ce dernier pourrait ainsi expliquer la prévalence de l'épilepsie dans ces deux populations sans association avec les troubles psychiatriques. Dans ce sens, les troubles psychiatriques ne sont pas la conséquence de l'épilepsie, comme cela peut être argumenté dans la population générale (Mula & Yogarajah, 2020). Ils pourraient ainsi être liés à l'atteinte cérébrale sous-jacente chez la personne déficiente ou suicidante. A son tour, l'atteinte cérébrale augmenterait le risque de développement d'une épilepsie dans un lien bidirectionnel qu'il est nécessaire, pour la recherche clinique, d'étudier de manière poussée afin d'apporter des éléments de compréhension et de prévention.

1. Limites

Les limites liées à chaque étude de ce travail de thèse ont été rapportées dans deux discussions respectives. Néanmoins, nous estimons que la principale limite retrouvée dans nos études concerne les données sur l'épilepsie. Celles-ci se rapportent aux critères diagnostiques et aux facteurs liés à l'épilepsie tels que la fréquence des crises, le type de crises et leur sévérité, l'activité électroencéphalographique, etc.

Dans la première étude concernant l'épilepsie et la psychopathologie associée chez les adultes souffrant de DI, les critères diagnostiques ainsi que la définition de l'épilepsie varient entre les différentes études incluses dans la revue systématique. De même, les données sur les facteurs liés à l'épilepsie (fréquence, type de crises, etc.) sont rarement présentées dans ces dernières. La comparaison statistique de ces données n'a pas été possible.

Dans la deuxième étude focalisée sur l'épilepsie et la psychopathologie associée chez les adultes hospitalisés pour CS, l'épilepsie a été auto-rapportée. Les critères utilisés pour le diagnostic et la fiabilité de ce dernier nous sont inconnus. De même, les facteurs liés à l'épilepsie (type de crise, fréquence des crises, etc.) n'ont pas été récoltés. Ainsi, une récolte plus complète de données concernant les caractéristiques de l'épilepsie sera nécessaire dans les études ultérieures.

2. Perspectives de recherche

Dans notre travail de thèse, nous nous sommes intéressés à deux populations largement sous-étudiés. Nos résultats suggèrent plusieurs pistes à explorer pour l'avenir.

Comme mentionné précédemment, l'évaluation de l'association entre les différents facteurs liés à l'épilepsie et les troubles psychiatriques dans la population avec DI et celle avec CS est nécessaire. Elle permettrait une analyse approfondie du lien entre l'épilepsie et les troubles psychiatriques au sein de ces populations. L'utilisation de groupes contrôles appariés en fonction de l'âge, du sexe et du niveau de DI lorsqu'il y a besoin permettrait également une analyse plus robuste des résultats.

L'existence d'un substrat neurologique commun à l'épilepsie et aux CS est suggérée dans la littérature (Harcourt, 2020). Le lien neurologique entre l'épilepsie et la DI est également retrouvé dans la littérature (Deb et al., 2001b). Existe-t-il un substrat neurologique commun aux CS, DI et l'épilepsie ? L'épilepsie pourrait-elle constitué un facteur de risque de CS chez les adultes souffrant de DI ? Quelques rares études se sont intéressées aux CS chez les personnes souffrant de DI (Dodd et al., 2016). Aucune n'a récolté la variable épilepsie. Dans notre deuxième étude, le groupe d'adultes suicidants épileptiques présente un niveau d'études plus bas et des taux de trauma crânien plus élevés que les suicidants sans épilepsie. Le trauma crânien est également associé à un déficit cognitif (Arciniegas et al., 2002). L'étude du lien entre l'épilepsie, la DI et la suicidalité pourrait fournir des données enrichissantes sur leur étiopathogénie. Cela pourrait également permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et potentiellement prévenir les CS au sein de la population souffrant d'épilepsie et de DI.

Cependant, le modèle neurobiologique ne peut fournir à lui seul des informations suffisantes à la compréhension de l'expérience vécue des adultes souffrant d'épilepsie.

A la lumière du modèle biopsychosocial, les études qualitatives ont fait ressortir plusieurs facteurs liés au vécu de l'épilepsie dans la population générale. Parmi ces facteurs, nous retrouvons l'expérience émotionnelle de vivre avec l'épilepsie (Pick et al., 2016; Räty et al., 2007), l'impact de l'épilepsie sur l'estime de soi et l'identité personnelle (Hosseini et al., 2013; Kerr et al., 2011; Räty et al., 2007), la perception de l'expérience de soin (Kilinç et al., 2020; Räty et al., 2007), la stigmatisation sociale (Kilinç & Campbell, 2009) et l'insécurité de l'emploi (Hosseini et al., 2013; Kerr et al., 2011; Räty et al., 2007). Actuellement, aucune étude qualitative ne s'est intéressée à l'expérience de l'épilepsie au sein de sous populations

vulnérables telles que les adultes avec DI et les adultes suicidants. Pourtant, cela permettrait non seulement de comprendre le sens que les patients accordent à la pathologie mais aussi d'identifier des cibles de recherche et de thérapie au plus près de l'expérience réelle des patients.

3. Implications cliniques

La prise en charge des adultes avec DI et des adultes suicidants implique différents acteurs de soins. Ces derniers sont rarement formés à l'épilepsie. En ce qui concerne la population souffrant de DI, les manifestations épileptiques peuvent influencer le positionnement et le cadre de la prise en charge éducative et psychosociale. Certaines manifestations psychiatriques spécifiques à la DI peuvent se trouver attribuées à l'épilepsie. De même, certaines manifestations épileptiques peuvent se trouver attribuées à la DI. La sensibilisation des acteurs de la prise en charge des personnes souffrant de DI avec épilepsie est primordiale pour une prise en charge adaptée. Nos résultats suggèrent que l'épilepsie n'est pas associée à une psychopathologie accrue dans la population avec DI. Cela implique que les prises en charge des patients souffrant de DI avec ou sans épilepsie devraient être similaires, en dehors des traitements neurologiques bien évidemment.

En ce qui concerne les adultes présentant des CS, la prise en charge de ces derniers est principalement psychiatrique et psychothérapeutique. Nos résultats montrent que l'épilepsie n'est pas associée à une augmentation du risque psychopathologique. Toutefois, le diagnostic de l'épilepsie peut être associé à des conséquences psychosociales qu'il importe de prendre en compte. La stigmatisation sociale liée aux CS peut être accentuée par la présence de l'épilepsie et participer à l'augmentation du risque de CS. Il importe d'évaluer le poids du diagnostic

d'épilepsie chez chaque patient présentant des CS, autant qu'il est important d'évaluer les CS chez chaque patient épileptique.

Pour les adultes avec DI et les adultes avec des CS, une vigilance particulière doit être accordée aux effets épileptogènes de certains médicaments psychotropes, utilisés de manière fréquente au vue de la psychopathologie accrue au sein de ces deux populations.

Ainsi, il est important de sensibiliser et de former les acteurs de la prise en charge des adultes épileptiques aux comorbidités neuropsychiatriques de l'épilepsie. De même, il est nécessaire de former le personnel soignant des sous-populations avec de fortes prévalences d'épilepsie aux spécificités de l'expression de l'épilepsie, de ses comorbidités et de ses conséquences psychosociales.

Conclusion

Notre travail de thèse émane d'une réflexion née d'une expérience clinique auprès d'une population épileptique. Il s'est intéressé à deux populations vulnérables au sein desquelles l'épilepsie est surreprésentée, à savoir la population avec DI et la population suicidante, et plus particulièrement à l'association entre l'épilepsie et les troubles psychiatriques au sein de ces dernières. Pour cela, nous avons mené deux études avec des méthodologies différentes : une revue systématique avec méta-analyse pour évaluer l'association entre l'épilepsie et les troubles psychiatriques dans la population adulte avec DI et pour identifier les caractéristiques de l'épilepsie impliquées dans la survenue des comorbidités psychiatriques dans cette population, et une étude observationnelle transversale pour explorer la prévalence de l'épilepsie dans un échantillon d'adultes ayant effectué une TS ainsi que les caractéristiques cliniques associées à l'épilepsie au sein de cette population. Contrairement à ce qui est observé en population générale concernant l'association entre épilepsie et troubles mentaux, nos résultats suggèrent que cette association n'est pas présente dans les populations spécifiques étudiées. La fréquence élevée de troubles psychiatriques au sein de ces deux populations, en l'absence d'épilepsie, peut en fournir une explication. Il semble ainsi important d'explorer l'impact des variables liées à l'épilepsie dans le développement des troubles psychiatriques au sein des populations souffrant de DI et celles présentant des CS. Cela permettrait d'identifier les facteurs de vulnérabilité de ces populations à l'épilepsie mais aussi en sa présence.

La sensibilisation des acteurs de prise en charge à la prévalence de l'épilepsie au sein des populations souffrant de DI et de CS semble également indispensable. En effet, cela amènerait à une meilleure compréhension des manifestations épileptiques mais aussi psychiatriques au

sein de ces sous-populations, à une évaluation systématique des risques sur la santé mentale et à une prise en charge adaptée.

Cependant, l'interprétation des résultats de nos études appelle à la prudence. Le manque de littérature dans le domaine ne permet pas une confrontation des résultats amenant à des conclusions claires. Cela renvoie au besoin de contributions scientifiques permettant d'enrichir les données actuelles sur les deux populations vulnérables que nous avons étudiées. En effet, l'analyse du lien neurologique entre l'épilepsie et les CS, et l'épilepsie et la DI permettrait, à un premier niveau, une meilleure compréhension de l'étiopathogénie de ces dernières. L'exploration de l'impact des facteurs liés à l'épilepsie sur la psychopathologie des adultes avec DI et ceux avec CS permettrait, à un second niveau, d'enrichir la réflexion et la prise en charge clinique. Un intérêt pour l'expérience vécue de l'épilepsie permettrait, à un troisième niveau, d'entendre le vécu des personnes souffrant d'épilepsie au sein de ces deux populations vulnérables et d'identifier leurs besoins en termes de prise en charge psychosociale.

A travers l'exploration du lien entre les troubles psychiatriques et l'épilepsie dans deux populations différentes fréquemment sujettes à l'épilepsie, notre travail de thèse a tenté de répondre à un besoin d'enrichissement des connaissances autour de la psychopathologie des personnes souffrant de DI et celles présentant des CS souvent rencontrées au cours de notre pratique clinique. Une demande d'information est également exprimée par les équipes prenant en charge ces populations souvent sous-étudiées au cours des formations professionnelles. Notre travail de thèse fait ainsi ressortir l'importance de la recherche scientifique auprès des populations avec DI et celles avec CS, non seulement pour une plus grande reconnaissance des besoins de ces populations en présence d'épilepsie mais aussi pour une meilleure sensibilisation

et formation des professionnels à la prise en charge de ces personnes très souvent confrontées aux services de soins médico-sociaux.

Références

Aaberg, K. M., Bakken, I. J., Lossius, M. I., Lund Søraas, C., Håberg, S. E., Stoltenberg, C., Surén, P., & Chin, R. (2016). Comorbidity and childhood epilepsy : A nationwide registry study. *Pediatrics*, *138*(3), e20160921. https://doi.org/10.1542/peds.2016-0921

Abraham, N., Buvanaswari, P., Rathakrishnan, R., Tran, B. X., Thu, G. Vu., Nguyen, L. H., Ho, C. S., & Ho, R. C. (2019). A meta-analysis of the rates of suicide ideation, attempts and deaths in people with epilepsy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(8). https://doi.org/10.3390/ijerph16081451

Adachi, N., Matsuura, M., Okubo, Y., Oana, Y., Takei, N., Kato, M., Hara, T., & Onuma, T. (2000). Predictive variables of interictal psychosis in epilepsy. *Neurology*, *55*(9), 1310-1314. https://doi.org/10.1212/wnl.55.9.1310

Adachi, N., Onuma, T., Kato, M., Ito, M., Akanuma, N., Hara, T., Oana, Y., Okubo, Y., & Matsuura, M. (2011). Analogy between psychosis antedating epilepsy and epilepsy antedating psychosis. *Epilepsia*, *52*(7), 1239-1244. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03039.x

Adotevi, F., & Stephany, J. (1981). Cultural perception of epilepsy in Senegal (Cap-Vert and river district). *Medecine Tropicale : Revue Du Corps De Sante Colonial*, *41*(3), 283-287.

Alati, R., Gunnell, D., Najman, J., Williams, G., & Lawlor, D. (2009). Is IQ in childhood associated with suicidal thoughts and attempts? Findings from the Mater University Study of Pregnancy and its outcomes. *Suicide & Life-Threatening Behavior*, *39*(3), 282-293. https://doi.org/10.1521/suli.2009.39.3.282

Albert, M., & Cohen, C. (1992). The Test for Severe Impairment : An instrument for the assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *Journal of the American Geriatrics Society*, *40*(5), 449-453. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb02009.x

Aldenkamp, A., & Arends, J. (2004). The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia*, *45*(1), 54-63. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.33403.x

Alejos, M., Vázquez-Bourgon, J., Santurtún, M., Riancho, J., & Santurtún, A. (2020). ¿Existe mayor riesgo de suicidio en pacientes diagnosticados de una enfermedad neurológica? *Neurología*. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.03.003

Ali, R., Connolly, I. D., Feroze, A. H., Awad, A. J., Choudhri, O. A., & Grant, G. A. (2016). Epilepsy : A disruptive force in history. *World Neurosurgery*, *90*, 685-690. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.060

American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-III-R* (3rd ed., rev edition). American Psychiatric Inc.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders : DSM-IV*. American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV-TR (4th edition, revised)*. American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2010). *Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors* (1re éd., Vol. 1). American Psychiatric Association. https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423363.56008

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ; DSM 5 (5th edition)*. American Psychiatric Association.

Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Bouzamondo, A., Tordjman, S., Baulac, M., Lechat, P., Mottron, L., & Cohen, D. (2008). Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender : Evidence from a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *64*(7), 577-582. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.030

Anderson, V., Catroppa, C., Morse, S., Haritou, F., & Rosenfeld, J. V. (2009). Intellectual outcome from preschool traumatic brain injury : A 5-year prospective, longitudinal study. *Pediatrics*, *124*(6), 1064-1071. https://doi.org/10.1542/peds.2009-0365

Anderson, V., Godfrey, C., Rosenfeld, J. V., & Catroppa, C. (2012). Predictors of cognitive function and recovery 10 years after traumatic brain injury in young children. *Pediatrics*, *129*(2), 254-261. https://doi.org/10.1542/peds.2011-0311

Andersson, L., Allebeck, P., Gustafsson, J.-E., & Gunnell, D. (2008). Association of IQ scores and school achievement with suicide in a 40-year follow-up of a Swedish cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *118*(2), 99-105. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01171.x

ANESM. (2017). *Lettre de cadrage « l'accompagnement du parcours de vie des enfants et des adultes présentant une déficience intellectuelle »*. ANESM. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/lettre_cadrage_di_def.pdf

Angelakis, I., Austin, J. L., & Gooding, P. (2020). Association of childhood maltreatment with suicide behaviors among young people : A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, *3*(8), e2012563. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12563

Angelakis, I., Gillespie, E. L., & Panagioti, M. (2019). Childhood maltreatment and adult suicidality : A comprehensive systematic review with meta-analysis. *Psychological Medicine*, *49*(07), 1057-1078. https://doi.org/10.1017/S0033291718003823

Angst, J., Sellaro, R., & Ries Merikangas, K. (2002). Multimorbidity of psychiatric disorders as an indicator of clinical severity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *252*(4), 147-154. https://doi.org/10.1007/s00406-002-0357-6

Annegers, J. F., Hauser, W. A., & Elveback, L. R. (1979). Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*, *20*(6), 729-737. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1979.tb04857.x

Antretter, E., Dunkel, D., Haring, C., Corcoran, P., De Leo, D., Fekete, S., Hawton, K., Kerkhof, A. J. F. M., Lönnqvist, J., Renberg, E. S., Schmidtke, A., Van Heeringen, K., & Wasserman, D. (2008). The factorial structure of the Suicide Intent Scale : A comparative study in clinical samples from 11 European regions. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *17*(2), 63-79. https://doi.org/10.1002/mpr.231

Arciniegas, D. B., Held, K., & Wagner, P. (2002). Cognitive impairment following traumatic brain injury. *Current Treatment Options in Neurology*, *4*(1), 43-57. https://doi.org/10.1007/s11940-002-0004-6

Arshad, S., Winterhalder, R., Underwood, L., Kelesidi, K., Chaplin, E., Kravariti, E., Anagnostopoulos, D., Bouras, N., McCarthy, J., & Tsakanikos, E. (2011). Epilepsy and intellectual disability : Does epilepsy increase the likelihood of co-morbid psychopathology ? *Research in Developmental Disabilities*, *32*(1), 353-357. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.10.013

Asberg, M., Thorén, P., Träskman, L., Bertilsson, L., & Ringberger, V. (1976). « Serotonin depression »—A biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*, *191*(4226), 478-480. https://doi.org/10.1126/science.1246632

Asim, A., Kumar, A., Muthuswamy, S., Jain, S., & Agarwal, S. (2015). Down syndrome : An insight of the disease. *Journal of Biomedical Science*, *22*(1). https://doi.org/10.1186/s12929-015-0138-y

Axmon, A., Björne, P., Nylander, L., & Ahlström, G. (2018). Psychiatric diagnoses in relation to severity of intellectual disability and challenging behaviors : A register study among older people. *Aging & Mental Health*, *22*(10), 1344-1350. https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1348483

Axmon, A., El Mrayyan, N., Eberhard, J., & Ahlström, G. (2019). Pharmacotherapy for mood and anxiety disorders in older people with intellectual disability in comparison with the general population. *BMC Psychiatry*, *19*(1), 238. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2191-7

Bailey, N. (2007). Prevalence of psychiatric disorders in adults with moderate to profound learning disabilities. *Advances in Mental Health and Learning Disabilities*, *1*(2), 36-44. https://doi.org/10.1108/17530180200700019

Bailey, N. M., & Andrews, T. M. (2003). Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation (DC-LD) and the diagnosis of anxiety disorders : A review. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *47* (Suppl 1), 50-61. https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.47.s1.25.x

Baker, G. A. (2002). People with epilepsy : What do they know and understand, and how does this contribute to their perceived level of stigma? *Epilepsy & Behavior*, *3* (6, Suppl 2), 26-32. https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00544-9

Baker, G. A., Jacoby, A., & Chadwick, D. W. (1996). The associations of psychopathology in epilepsy : A community study. *Epilepsy Research*, *25*(1), 29-39. https://doi.org/10.1016/0920-1211(96)00017-4

Baker, G. A., Taylor, J., & Aldenkamp, A. P. (2011). Newly diagnosed epilepsy : Cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia*, *52*(6), 1084-1091. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03043.x

Bakken, I. J., Revdal, E., Nesvåg, R., Brenner, E., Knudsen, G. P., Surén, P., Ghaderi, S., Gunnes, N., Magnus, P., Reichborn-Kjennerud, T., Camilla Stoltenberg, null, Trogstad, L. I., Håberg, S. E., & Brodtkorb, E. (2014). Substance use disorders and psychotic disorders in epilepsy : A population-based registry study. *Epilepsy Research*, *108*(8), 1435-1443. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.06.021

Banerjee, P. N., Filippi, D., & Hauser, W. A. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy research*, *85*(1), 31-45. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003

Barraclough, B. M. (1987). The suicide rate of epilepsy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *76*(4), 339-345. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb05616.x

Bateman, A., & Fonagy, P. (2004). Mentalization-Based Treatment of BPD. *Journal of Personality Disorders*, *18*(1), 36-51. https://doi.org/10.1521/pedi.18.1.36.32772

Bateman, A., & Fonagy, P. (2008). 8-year follow-up of patients treated for borderline personality disorder : Mentalization-based treatment versus treatment as usual. *The*

American Journal of Psychiatry, *165*(5), 631-638. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07040636

Batty, G. D., Deary, I. J., Linda, & Gottfredson, S. (2007). Premorbid (early life) I.Q. and later mortality risk : Systematic review. *Annals of Epidemiology*, 278–288. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2006.07.010

Batty, G. D., Whitley, E., Deary, I. J., Gale, C. R., Tynelius, P., & Rasmussen, F. (2010). Psychosis alters association between IQ and future risk of attempted suicide : Cohort study of 1 109 475 Swedish men. *BMJ*, *340*(jun03 1), c2506-c2506. https://doi.org/10.1136/bmj.c2506

Beck, A. T., Beck, R., & Kovacs, M. (1975). Classification of suicidal behaviors : I. Quantifying intent and medical lethality. *The American Journal of Psychiatry*, *132*(3), 285-287. https://doi.org/10.1176/ajp.132.3.285

Beck, R. W., Morris, J. B., & Beck, A. T. (1974). Cross-validation of the Suicidal Intent Scale. *Psychological Reports*, *34*(2), 445-446. https://doi.org/10.2466/pr0.1974.34.2.445

Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, *54*(Suppl. 2), 185-191. https://doi.org/10.1159/000503831

Beghi, E., Giussani, G., & Sander, J. W. (2015). The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, *17*(3), 243-253. https://doi.org/10.1684/epd.2015.0751

Behr, C., Goltzene, M. A., Kosmalski, G., Hirsch, E., & Ryvlin, P. (2016). Epidemiology of epilepsy. *Revue Neurologique*, *172*(1), 27-36. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.003

Benardo, L. S. (2003). Prevention of epilepsy after head trauma : Do we need new drugs or a new approach? *Epilepsia*, *44*(s10), 27-33. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s10.2.x

Benn, E. K. T., Hauser, W. A., Shih, T., Leary, L., Bagiella, E., Dayan, P., Green, R., Andrews, H., Thurman, D. J., & Hesdorffer, D. C. (2008). Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City. *Epilepsia*, *49*(8), 1431-1439. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01564.x

Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Boas, W. V. E., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P., & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676-685. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x

Berg, A. T., Langfitt, J. T., Testa, F. M., Levy, S. R., DiMario, F., Westerveld, M., & Kulas, J. (2008). Global cognitive function in children with epilepsy : A community-based study. *Epilepsia*, *49*(4), 608-614. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x

Berg, A. T., Shinnar, S., Levy, S. R., Testa, F. M., Smith-Rapaport, S., & Beckerman, B. (2001). Early development of intractable epilepsy in children : A prospective study. *Neurology*, *56*(11), 1445-1452. https://doi.org/10.1212/wnl.56.11.1445

Berg, A. T., Zelko, F. A., Levy, S. R., & Testa, F. M. (2012). Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes : A prospective cohort study. *Neurology*, *79*(13), 1384-1391. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c1b55

Berney, T., & Deb, S. (2012). Epilepsy in Learning Disability. In S. D. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, & S. D. Lhatoo (Éds.), *Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures* (p. 195-199). Oxford University Press.

Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., & Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*(3), 340-348. https://doi.org/10.1097/00004583-199703000-00012

Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E., & Ruggiero, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *American Journal of Psychiatry*, *151*(8), 1132-1136. https://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1132

Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, *27*(2), 169-190. https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0

Bladin, P. F. (1992). Psychosocial Difficulties and Outcome After Temporal Lobectomy. *Epilepsia*, *33*(5), 898-907. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02198.x

Blanchet, P., & Frommer, G. P. (1986). Mood change preceding epileptic seizures. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *174*(8), 471-476. https://doi.org/10.1097/00005053-198608000-00005

Blickwedel, J., Ali, A., & Hassiotis, A. (2019). Epilepsy and challenging behaviour in adults with intellectual disability : A systematic review. *Journal of Intellectual &*

Developmental Disability, *44*(2), 219-231. https://doi.org/10.3109/13668250.2017.1327039

Blume, W. T., Lüders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., & Engel, J. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology : Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, *42*(9), 1212-1218. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.22001.x

Blumenfeld, H. (2012). Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet neurology*, *11*(9), 814-826. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70188-6

Blumer, D., Montouris, G., Davies, K., Wyler, A., Phillips, B., & Hermann, B. (2002). Suicide in epilepsy : Psychopathology, pathogenesis, and prevention. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *3*(3), 232-241. https://doi.org/10.1016/s1525-5050(02)00006-9

Bolin, K., Berggren, F., & Landtblom, A.-M. (2015). Prevalence and cost of epilepsy in Sweden—A register-based approach. *Acta Neurologica Scandinavica*, *131*(1), 37-44. https://doi.org/10.1111/ane.12297

Bond, L., Carroll, R., Mulryan, N., O'Dwyer, M., O'Connell, J., Monaghan, R., Sheerin, F., McCallion, P., & McCarron, M. (2020). Biopsychosocial factors associated with depression and anxiety in older adults with intellectual disability : Results of the wave 3 Intellectual disability supplement to the Irish longitudinal Study on ageing. *Journal of Intellectual Disability Research*, *64*(5), 368-380. https://doi.org/10.1111/jir.12724

Bouras, N., Cowley, A., Holt, G., Newton, J. T., & Sturmey, P. (2003). Referral trends of people with intellectual disabilities and psychiatric disorders. *Journal of Intellectual Disability Research : JIDR*, *47*(Pt 6), 439-446. https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2003.00514.x

Bouras, N., Martin, G., Leese, M., Vanstraelen, M., Holt, G., Thomas, C., Hindler, C., & Boardman, J. (2004). Schizophrenia-spectrum psychoses in people with and without intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *48*(Pt 6), 548-555. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2004.00623.x

Bowley, C., & Kerr, M. (2000). Epilepsy and intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research, 44*, 529. https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2000.00270.x

Brady, K., Grice, D., Dustan, L., & Randall, C. (1993). Gender difference in substance use disorders. *The American journal of psychiatry*, *150*, 1707-1711. https://doi.org/10.1176/ajp.150.11.1707

Brandt, C., & Mula, M. (2016). Anxiety disorders in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *59*, 87-91. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.03.020

Branford, D., Bhaumik, S., & Duncan, F. (1998). Epilepsy in adults with learning disabilities. *Seizure*, *7*(6), 473-477. https://doi.org/10.1016/s1059-1311(98)80005-8

Brent, D. A. (1986). Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978-1983. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, *25*(2), 242-246. https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)60232-6

Brent, D. A. (2016). Antidepressants and suicidality. *Psychiatric Clinics of North America*, *39*(3), 503-512. https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.002

Brikell, I., Ghirardi, L., D'Onofrio, B. M., Dunn, D. W., Almqvist, C., Dalsgaard, S., Kuja-Halkola, R., & Larsson, H. (2018). Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Nationwide Cohort Study. *Biological Psychiatry*, *83*(2), 173-180. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.006

Brodie, M. J., Besag, F., Ettinger, A. B., Mula, M., Gobbi, G., Comai, S., Aldenkamp, A. P., & Steinhoff, B. J. (2016). Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression : An Evidence-Based Review. *Pharmacological Reviews*, *68*(3), 563-602. https://doi.org/10.1124/pr.115.012021

Bruton, C. J., Stevens, J. R., & Frith, C. D. (1994). Epilepsy, psychosis, and schizophrenia : Clinical and neuropathologic correlations. *Neurology*, *44*(1), 34-42. https://doi.org/10.1212/wnl.44.1.34

Caley, C. F., Perriello, E., & Golden, J. (2018). Antiepileptic drugs and suicide-related outcomes in bipolar disorder : A descriptive review of published data. *Mental Health Clinician*, *8*(3), 138-147. https://doi.org/10.9740/mhc.2018.05.138

Camfield, C. S., Camfield, P. R., & Veugelers, P. J. (2002). Death in children with epilepsy : A population-based study. *Lancet*, *359*(9321), 1891-1895. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08779-2

Cano-Montalbán, I., & Quevedo-Blasco, R. (2018). Sociodemographic variables most associated with suicidal behaviour and suicide methods in Europe and America. A systematic review. *The European Journal of Psychology Applied to Legal Context*, *10*(1), 15-25. https://doi.org/10.5093/ejpalc2018a2

Cascella, N. G., Schretlen, D. J., & Sawa, A. (2009). Schizophrenia and epilepsy : Is there a shared susceptibility? *Neuroscience Research*, *63*(4), 227-235. https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.01.002

Caspi, A. (2003). Influence of life stress on depression : Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*(5631), 386-389. https://doi.org/10.1126/science.1083968

Cavanagh, J. T. O., Carson, A. J., Sharpe, M., & Lawrie, S. M. (2003). Psychological autopsy studies of suicide : A systematic review. *Psychological Medicine, 33*(3), 395-405. https://doi.org/10.1017/S0033291702006943

Collège des Enseignants de Neurologie. *Épilepsies de l'enfant et de l'adulte*. Consulté le 20 mars 2021 surhttps://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte

Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2017). *Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health : Detailed Tables.* (p. 165). https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2016/NSDUH-DetTabs-2016.pdf

Cereda, A., & Carey, J. C. (2012). The trisomy 18 syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 7*, 81. https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-81

Chapman, M., Iddon, P., Atkinson, K., Brodie, C., Mitchell, D., Parvin, G., & Willis, S. (2011). The misdiagnosis of epilepsy in people with intellectual disabilities : A systematic review. *Seizure, 20*(2), 101-106. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.030

Christensen, J., Vestergaard, M., Mortensen, P. B., Sidenius, P., & Agerbo, E. (2007). Epilepsy and risk of suicide : A population-based case-control study. *The Lancet. Neurology, 6*(8), 693-698. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70175-8

Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., & Geddes, J. R. (2005). Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders : A systematic review of randomized trials. *American Journal of Psychiatry, 162*(10), 1805-1819. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1805

Clancy, M., Clarke, M., Connor, D., Cannon, M., & Cotter, D. (2014). The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, *14*, 75. https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-75

Clarke, D. J., & Deb, S. (2009). Syndromes causing intellectual disability. In M. G. Gelder, N. Andreasen, J. J. López-Ibor Jr, & J. R. Geddes (Éds.), *New Oxford Textbook of Psychiatry (2nd edn)* (p. 1838-1848). Oxford University Press.

CNAMTS. (2017). *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses – Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018* (p. 206). https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-activite-charges-produits-18_assurance-maladie.pdf

Cockerell, O. C., Hart, Y. M., Sander, J. W. A. S., Goodridge, D. M. G., Shorvon, S. D., & Johnson, A. L. (1994). Mortality from epilepsy : Results from a prospective population-based study. *The Lancet*, *344*(8927), 918-921. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92270-5

Cockerell, O. C., Johnson, A. L., Sander, J. W. A. S., & Shorvon, S. D. (1997). Prognosis of epilepsy : A review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*, *38*(1), 31-46. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01075.x

Coetzer, B., Rydon-Grange, M., Roberts, C., & Rydon-Grange, J. (2019). Cognitive function, self-awareness, and neuroimaging findings in obsessive-compulsive presentations after traumatic brain injury. *Panamerican Journal of Neuropsychology*, *13*(2), 15-28. https://doi.org/10.7714/CNPS/13.2.201

Collacott, R. A. (1993). Epilepsy, dementia and adaptive behaviour in Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *37*(2), 153-160. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1993.tb00582.x.

Collin, G. (2010). *Efficacité des psychothérapies dans la prévention des conduites suicidaires*. In P. Courtet (Éd.). Suicides et tentatives de suicide (p. 311-316). Lavoisier. https://doi-org/10.3917/lav.court.2010.01.0311

Comino, E. J., Harris, E., Chey, T., Manicavasagar, V., Penrose Wall, J., Powell Davies, G., & Harris, M. F. (2003). Relationship between mental health disorders and unemployment status in Australian adults. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *37*(2), 230-235. https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2003.01127.x

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, *30*(4), 389-399. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x

Cooper, S.-A. (1997). Epidemiology of psychiatric disorders in elderly compared with younger adults with learning disabilities. *The British Journal of Psychiatry, 170*, 375-380.

Cooper, S.-A., & Bailey, N. M. (2001). Psychiatric disorders amongst adults with learning disabilities—Prevalence and relationship to ability level. *Irish Journal of Psychological Medicine*, *18*(2), 45-53. https://doi.org/10.1017/S0790966700006315

Cooper, S.-A., & Collacott, R. A. (1996). Depressive episodes in adults with learning disabilities. *Irish Journal of Psychological Medicine*, *13*(3), 105-113. https://doi.org/10.1017/S0790966700002664

Cooper, S. A., McLean, G., Guthrie, B., McConnachie, A., Mercer, S., Sullivan, F., & Morrison, J. (2015). Multiple physical and mental health comorbidity in adults with intellectual

disabilities : Population-based cross-sectional analysis. *BMC Family Practice*, *16*(1), 110. https://doi.org/10.1186/s12875-015-0329-3

Cooper, S.-A., Melville, C. A., & Einfeld, S. L. (2003). Psychiatric diagnosis, intellectual disabilities and Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation (DC-LD). *Journal of Intellectual Disability Research*, *47*(s1), 3-15. https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.47.s1.2.x

Cooper, S.-A., Smiley, E., Morrison, J., Allan, L., Williamson, A., Finlayson, J., Jackson, A., & Mantry, D. (2007). Psychosis and adults with intellectual disabilities : Prevalence, incidence, and related factors. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *42*(7), 530-536. https://doi.org/10.1007/s00127-007-0197-9

Cooper, S.-A., Smiley, E., Morrison, J., Williamson, A., & Allan, L. (2007). An epidemiological investigation of affective disorders with a population-based cohort of 1023 adults with intellectual disabilities. *Psychological Medicine*, *37*(6), 873-882. https://doi.org/10.1017/S0033291707009968

Cooper, S.-A., Smiley Elita, Morrison, J., Williamson, A., & Allan, L. (2007). Mental ill-health in adults with intellectual disabilities : Prevalence and associated factors. *The British Journal of Psychiatry*, *190*(1), 27-35. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.022483

Cooray, S., & Tyrer, P. (2000). *Utility of an ICD-10/DSM IV based, Multiaxial Classificatory System for People with Developmental Disabilities*. Proceedings NADD (Association for the Dually Diagnosed) International Congress.

Corporation for Digital Scholarship. (2019). *Zotero : Your personal research assistant*. Corporation for Digital Scholarship. https://www.zotero.org/

Courtet, P. (2010a). *Suicides et tentatives de suicide*. Lavoisier.

Courtet, P. (2010b). Une vulnérabilité spécifique aux conduites suicidaires. In P. Courtet (Éd.). *Suicides et tentatives de suicide* (p. 76-81). Lavoisier https://doi.org/10.3917/lav.court.2010.01.0076

Courtet, P. (2010c). Le risque suicidaire dans la dépression récurrente. *L'Encéphale*, *36*, S127-S131. https://doi.org/10.1016/S0013-7006(10)70044-0

Courtet, P., Jollant, F., Buresi, C., Castelnau, D., Mouthon, D., & Malafosse, A. (2005). The monoamine oxidase A gene may influence the means used in suicide attempts. *Psychiatric Genetics*, *15*(3), 189-193. https://doi.org/10.1097/00041444-200509000-00009

Courtet, P., Jollant, F., Castelnau, D., Buresi, C., & Malafosse, A. (2005). Suicidal behavior : Relationship between phenotype and serotonergic genotype. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, *133C*(1), 25-33. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30043

Courtet, P., & Lopez-Castroman, J. (2017). Antidepressants and suicide risk in depression. *World Psychiatry*, *16*(3), 317-318. https://doi.org/10.1002/wps.20460

Courtet, P., & Olié, É. (2010). Sérotonine et conduites suicidaires : Une longue histoire toujours actuelle. In P. Courtet (Éd.), *Suicides et tentatives de suicide* (pp. 39-46). Lavoisier. https://doi.org/10.3917/lav.court.2010.01.0039

Courtet, P., Picot, M.-C., Bellivier, F., Torres, S., Jollant, F., Michelon, C., Castelnau, D., Astruc, B., Buresi, C., & Malafosse, A. (2004). Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biological Psychiatry*, *55*(1), 46-51. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.07.004

Cowley, A., Holt, G., Bouras, N., Sturmey, P., Newton, J. T., & Costello, H. (2004). Descriptive psychopathology in people with mental retardation. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 192*(3), 232-237. https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000116502.43473.fc

Currie, S., Heathfield, K. W., Henson, R. A., & Scott, D. F. (1971). Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. A survey of 666 patients. *Brain: A Journal of Neurology*, *94*(1), 173-190. https://doi.org/10.1093/brain/94.1.173

Dagnan, D. (2007). Psychosocial interventions for people with intellectual disabilities and mental ill-health. *Current Opinion in Psychiatry*, *20*(5), 456-460. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282ab9963

Dagnan, D., Jackson, I., & Eastlake, L. (2018). A systematic review of cognitive behavioural therapy for anxiety in adults with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *62*(11), 974-991. https://doi.org/10.1111/jir.12548

Dallal, H. J., & Palmer, K. R. (2001). Upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ : British Medical Journal*, *323*(7321), 1115-1117.

D'Ambrosio, R., & Miller, J. W. (2010). What is an epileptic seizure? Unifying definitions in clinical practice and animal research to develop novel treatments. *Epilepsy Currents*, *10*(3), 61-66. https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2010.01358.x

David, M., Dieterich, K., Billette de Villemeur, A., Jouk, P.-S., Counillon, J., Larroque, B., Bloch, J., & Cans, C. (2014). Prevalence and characteristics of children with mild intellectual disability in a French county. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *58*(7), 591-602. https://doi.org/10.1111/jir.12057

de Boer, H. M., Mula, M., & Sander, J. W. (2008). The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy & Behavior,, 12*(4), 540-546. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.12.019

de Graaf, A. S. (1974). Epidemiological Aspects of Epilepsy in Northern Norway. *Epilepsia*, *15*(3), 291-299. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1974.tb04009.x

de la Court, A., Breteler, M. M., Meinardi, H., Hauser, W. A., & Hofman, A. (1996). Prevalence of epilepsy in the elderly : The Rotterdam Study. *Epilepsia*, *37*(2), 141-147. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00005.x

De Leo, D., Burgis, S., Bertolote, J. m., Kerkhof, A. j. f. m., & Bille-Brahe, U. (2006). Definitions of Suicidal Behavior. *Crisis*, *27*(1), 4-15. https://doi.org/10.1027/0227-5910.27.1.4

de Oliveira, G. N. M., Kummer, A., Salgado, J. V., Filho, G. M. de A., David, A. S., & Teixeira, A. L. (2011). Suicidality in temporal lobe epilepsy : Measuring the weight of impulsivity and depression. *Epilepsy & Behavior*, *22*(4), 745-749. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.09.004

De Saint-Martin, A., Ferrari, A., Hirsch, E., & Marescaux, C. (1996). Crises épileptiques et épilepsies. In J.-L. Dietemann, M. Cepreganov, & C. Marescaux (Éds.), *Imagerie des épilepsies*. Masson.

de Winter, C. F., Jansen, & Evenhuis, H. M. (2011). Physical conditions and challenging behaviour in people with intellectual disability : A systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research*, *55*(7), 675-698. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2011.01390.x

Deb, S. (1995). Electrophysiological correlates of psychopathology in individuals with mental retardation and epilepsy. *Journal of Intellectual Disability Research*, *39*, 8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1995.tb00480.x

Deb, S. (2000). Epidemiology and treatment of epilepsy in patients who are mentally retarded. *CNS Drugs*, *13*(2), 117-128. https://doi.org/10.2165/00023210-200013020-00005

Deb, S. (2007). Epilepsy in people with mental retardation. In J. W. Jacobson & J. A. Maulick (Éds.), *Handbook of mental retardation and developmental disabilities* (p. 81-96). Kluwer Academic Publishers.

Deb, S. (2015). Diagnosing Alzheimer's dementia in people with Down syndrome. In A. Salehi, M. Rafii, & C. Phillips (Éds.), *Recent Advances in Alzheimer Research vol.1 : Common pathogenic mechanism between Down syndrome and Alzheimer Disease Steps toward Therapy* (p. 41-67). Bentham Science Publisher.

Deb, S., Akrout Brizard, B., & Limbu, B. (2020). Association between epilepsy and challenging behaviour in adults with intellectual disabilities : A systematic review and meta-analyses. *British Journal of Psychiatry Open*, *6*(e114), 1-17. https://doi.org/10.1192/bjo.2020.96

Deb, S., Chaplin, R., Sohanpal, S., Unwin, G., Soni, R., & Lenotre, L. (2008). The effectiveness of mood stabilizers and antiepileptic medication for the management of behaviour problems in adults with intellectual disability : A systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *52*(Pt 2), 107-113. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.00965.x

Deb, S., & Hunter, D. (1991a). Psychopathology of people with mental handicap and epilepsy II : Psychiatric illness. *British Journal of Psychiatry*, *159*(6), 826-830. https://doi.org/10.1192/bjp.159.6.826

Deb, S., & Hunter, D. (1991b). Psychopathology of people with mental handicap and epilepsy III: Personality disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *159*(6), 830-834. https://doi.org/10.1192/bjp.159.6.830

Deb, S., & Joyce, J. (1999). Psychiatric illness and behavioural problems in adults with learning disability and pilepsy. *Behavioural Neurology*, *11*(3), 125-129. https://doi.org/10.1155/1999/538368

Deb, S., Kwok, H., Bertelli, M., Salvador-Carulla, L., Bradley, E., Torr, J., & Barnhill, J. (2009). International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities. *World Psychiatry*, *8*(3), 181-186. https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00248.x

Deb, S., Matthews, T., Holt, G., & Bouras, N. (2001). *Practice guidelines for the assessment and diagnosis of mental health problems in adults with intellectual disability. European Association for Mental Health in Intellectual Disability (EAMHID)*. Pavilion Press. http://www.eamhid.org; www.iassidd.org

Deb, S., Thomas, M., & Bright, C. (2001a). Mental disorder in adults with intellectual disability. 2 : The rate of behaviour disorders among a community-based population aged between 16 and 64 years. *Journal of Intellectual Disability Research*, *45*(6), 506-514. https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2001.00373.x

Deb, S., Thomas, M., & Bright, C. (2001b). Mental disorder in adults with intellectual disability. I: Prevalence of functional psychiatric illness among a community-based population aged between 16 and 64 years. *Journal of Intellectual Disability Research*, *45*, 495. https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2001.00374.x

Dehara, M., Wells, M. B., Sjöqvist, H., Kosidou, K., Dalman, C., & Wallin, A. S. (2021). Parenthood is associated with lower suicide risk : A register-based cohort study of 1.5 million Swedes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *143*(3), 206-215. https://doi.org/10.1111/acps.13240

Devinsky, O. (1991). *Epilepsy and Behavior* (W. H. Theodore, Éd.; 1 edition). Wiley.

Dodd, P., Doherty, A., & Guerin, S. (2016). A systematic review of suicidality in people with intellectual disabilities. *Harvard Review of Psychiatry*, *24*, 202-213. https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000095

Dong, M., Zeng, L.-N., Lu, L., Li, X.-H., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Chow, I. H. I., Zhang, L., Zhou, Y., & Xiang, Y.-T. (2019). Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder : A meta-analysis of observational surveys. *Psychological Medicine*, *49*(10), 1691-1704. https://doi.org/10.1017/S0033291718002301

Dunham, A., Kinnear, D., Allan, L., Smiley, E., & Cooper, S.-A. (2018). The relationship between physical ill-health and mental ill-health in adults with intellectual disabilities : Physical-mental comorbidity in adults with ID. *Journal of Intellectual Disability Research*, *62*(5), 444-453. https://doi.org/10.1111/jir.12483

Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, *3*(11), 663-672. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8

Ersoy, S. A., Güler, H. A., & Çetin, F. H. (2018). Psychopathology in Down Syndrome. *Advances in Research on Down Syndrome*. https://doi.org/10.5772/intechopen.71061

Esbensen, A. J., Rojahn, J., Aman, M. G., & Ruedrich, S. (2003). Reliability and validity of an assessment instrument for anxiety, depression, and mood among individuals with

mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *33*(6), 617-629. https://doi.org/10.1023/B:JADD.0000005999.27178.55

Espie, C. A., Watkins, J., Curtice, L., Espie, A., Duncan, R., Ryan, J. A., Brodie, M. J., Mantala, K., & Sterrick, M. (2003). Psychopathology in people with epilepsy and intellectual disability; an investigation of potential explanatory variables. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *74*(11), 1485-1492. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.11.1485

Ettinger, A. B., & Argoff, C. E. (2007). Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions : Psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics*, *4*(1), 75-83. https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.10.003

Facy, F. (2010). Épidémiologie des conduites suicidaires. Facy, F. (2010). Épidémiologie des conduites suicidaires. In P. Courtet (Éd.), *Suicides et tentatives de suicide* (pp. 5-14). Lavoisier. https://doi.org/10.3917/lav.court.2010.01.0005

Fassio, A., Falace, A., Esposito, A., Aprile, D., Guerrini, R., & Benfenati, F. (2020). Emerging role of the autophagy/lysosomal degradative pathway in neurodevelopmental disorders with epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *14*. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00039

Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2008). Exposure to childhood sexual and physical abuse and adjustment in early adulthood. *Child Abuse & Neglect*, *32*(6), 607-619. https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2006.12.018

Ficker, D. M. (2000). Sudden unexplained death and injury in epilepsy. *Epilepsia*, *41*(s2), S7-S12. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01519.x

Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy : A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, *88*(3), 296-303. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report : A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475-482. https://doi.org/10.1111/epi.12550

Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Perez, E. R., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 522-530. https://doi.org/10.1111/epi.13670

Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy : Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, *46*(4), 470-472. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x

Fitzgerald, M. E., Matson, J. L., & Barker, A. (2011). Symptoms of psychopathology in adults with intellectual disability and seizures. *Research in Developmental Disabilities*, *32*(6), 2263-2266. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.07.044

Flynn, A. G. (2012). Fact or faith? : On the evidence for psychotherapy for adults with intellectual disability and mental health needs. *Current Opinion in Psychiatry*, *25*(5), 342-347. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328355e196

Forsgren, L., Beghi, E., Oun, A., & Sillanpää, M. (2005). The epidemiology of epilepsy in Europe—A systematic review. *European Journal of Neurology*, *12*(4), 245-253. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x

Forsgren, L., & Nyström, L. (1990). An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Research*, *6*(1), 66-81. https://doi.org/10.1016/0920-1211(90)90010-S

Franc, N., & Purper-Ouakil, D. (2010). *Impact des maltraitances dans l'enfance*. In P. Courtet (Ed.), Suicides et tentatives de suicide (pp. 71-75). Lavoisier. https://doi.org/10.3917/lav.court.2010.01.0071

HAS. (2020). *Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/reco308_recommandations_epilepsies_preparation_mel.pdf

Franklin, J. C., Ribeiro, J. D., Fox, K. R., Bentley, K. H., Kleiman, E. M., Huang, X., Musacchio, K. M., Jaroszewski, A. C., Chang, B. P., & Nock, M. K. (2017). Risk factors for suicidal thoughts and behaviors : A meta-analysis of 50 years of research. *Psychological Bulletin*, *143*(2), 187-232. https://doi.org/10.1037/bul0000084

Friedman, D., Spruill, T. M., Liu, H., Tatsuoka, C., Stoll, S., Jobst, B. C., Fraser, R. T., Johnson, E. K., Chaytor, N., & Sajatovic, M. (2018). Depressive symptoms and suicidality among individuals with epilepsy enrolled in self-management studies : Results from the US Centers for Disease Control and Prevention Managing Epilepsy Well (MEW) Network. *Epilepsy & Behavior*, *87*, 235-240. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.024

Gaitatzis, A., Carroll, K., Majeed, A., & W Sander, J. (2004). The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*, *45*(12), 1613-1622. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17504.x

Gaitatzis, A., Purcell, B., Carroll, K., Sander, J. W. A. S., & Majeed, A. (2002). Differences in the use of health services among people with and without epilepsy in the United Kingdom : Socio-economic and disease-specific determinants. *Epilepsy Research*, *50*(3), 233-241. https://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00031-1

Gaitatzis, A., & Sander, J. W. (2004). The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, *6*(1), 3-13.

Gaitatzis, A., Sisodiya, S. M., & Sander, J. W. (2012). The somatic comorbidity of epilepsy : A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*, *53*(8), 1282-1293. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x

Gal, G., Levav, I., & Gross, R. (2012). Child/adolescent abuse and suicidal behavior : Are they sex related ? *Suicide & Life-Threatening Behavior*, *42*(5), 580-588. https://doi.org/10.1111/j.1943-278X.2012.00118.x

Ghafoori, B., Ratanasiripong, P., & Holladay, C. (2010). Cognitive behavioral group therapy for mood management in individuals with intellectual disabilities : A Pilot Study. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities*, *3*(1), 1-15. https://doi.org/10.1080/19315860903326079

Ginley, M. K., & Bagge, C. L. (2017). Psychiatric heterogeneity of recent suicide Attempters : A Latent Class Analysis. *Psychiatry research*, *251*, 1-7. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.004

Goodfellow, B., Kõlves, K., & Leo, D. de. (2018). Contemporary nomenclatures of suicidal behaviors : A systematic literature review. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, *48*(3), 353-366. https://doi.org/10.1111/sltb.12354

Görmez, A., & İsmet, K. (2017). Psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities : A preliminary study of prevalence and associated factors. *European Psychiatry*, *41*, S158-S159. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.2029

Gorton, H. C., Webb, R. T., Carr, M. J., DelPozo-Banos, M., John, A., & Ashcroft, D. M. (2018). Risk of unnatural mortality in people with epilepsy. *JAMA Neurology*, *75*(8), 929-938. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0333

Green, J. G., McLaughlin, K. A., Berglund, P. A., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I : Associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of General Psychiatry*, *67*(2), 113-123. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.186

Guerit, J., & Debatisse, D. (2007). Bases neurophysiologiques et principes d'interprétation de l'électroencéphalogramme en réanimation. *Réanimation*, *16*(6), 546-552. https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2007.09.012

Gunn, J., & Fenton, G. (1969). Epilepsy in prisons : A diagnostic survey. *BMJ : British Medical Journal*, *4*(5679), 326-328. https://doi.org/10.1136/bmj.4.5679.326

Gunnell, D., Magnusson, P. K. E., & Rasmussen, F. (2005). Low intelligence test scores in 18 year old men and risk of suicide : Cohort study. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, *330*(7484), 167. https://doi.org/10.1136/bmj.38310.473565.8F

Gvion, Y., & Levi-Belz, Y. (2018). Serious suicide attempts : Systematic review of psychological risk factors. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 56. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00056

Gvion, Y., Levi-Belz, Y., Hadlaczky, G., & Apter, A. (2015). On the role of impulsivity and decision-making in suicidal behavior. *World Journal of Psychiatry*, *5*(3), 255-259. https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i3.255

Hamers, P. C. M., Festen, D. a. M., & Hermans, H. (2018). Non-pharmacological interventions for adults with intellectual disabilities and depression : A systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research*, *62*(8), 684-700. https://doi.org/10.1111/jir.12502

Hansen, B., Szaflarski, M., Bebin, E. M., & Szaflarski, J. P. (2018). Affiliate stigma and caregiver burden in intractable epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *85*, 1-6. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.028

Harcourt, S. (2020). The neuropsychology of epilepsy and suicide : A review. *Aggression and Violent Behavior*, *54*, 101411. https://doi.org/10.1016/j.avb.2020.101411

Harriss, L., Hawton, K., & Zahl, D. (2005). Value of measuring suicidal intent in the assessment of people attending hospital following self-poisoning or self-injury. *The British Journal of Psychiatry*, *186*(1), 60-66. https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.60

Harter, C., Brandt, C., & Angenendt, J. (2000). Agoraphobia with panic disorder or epilepsy? Differential diagnostic considerations in a case. *Psychiatrische Praxis*, *27*(5), 252-254.

Hathaway, S. R., & McKinley, J. C. (1951). *Minnesota Multiphasic Personality Inventory; manual (Revised)*. Psychological Corporation.

Haute Autorité de Santé. (2004). *Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Conférence de consensus.* https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Epilepsies_long.pdf

Hawton, K. (2002). Studying survivors of nearly lethal suicide attempts : An important strategy in suicide research. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, *32*(s1), 76-84. https://doi.org/10.1521/suli.32.1.5.76.24215

Hawton, K., Fagg, J., & Marsack, P. (1980). Association between epilepsy and attempted suicide. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *43*(2), 168-170. https://doi.org/10.1136/jnnp.43.2.168

Haxby, J. V. (1989). Neuropsychological evaluation of adults with Down's syndrome : Patterns of selective impairment in non-demented old adults. *Journal of Intellectual Disability Research*, *33*(3), 193-210. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1989.tb01467.x

He, P., Chen, G., Wang, Z., Guo, C., Li, N., Yun, C., & Zheng, X. (2018). Adults with intellectual disabilities in China : Comorbid psychiatric disorder and its association with health service utilisation. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *62*(2), 106-114. https://doi.org/10.1111/jir.12451

Heaney, D. C., MacDonald, B. K., Everitt, A., Stevenson, S., Leonardi, G. S., Wilkinson, P., & Sander, J. W. (2002). Socioeconomic variation in incidence of epilepsy : Prospective community based study in south east England. *BMJ : British Medical Journal*, *325*(7371), 1013-1016. https://doi.org/10.1136/bmj.325.7371.1013

Heersink, M., Kocovski, N. L., MacKenzie, M. B., Denomme, K., & Macrodimitris, S. (2015). Social anxiety and its psychosocial impact on the lives of people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *51*, 286-293. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.08.003

Helbig, I., Mefford, H. C., Sharp, A. J., Guipponi, M., Fichera, M., Franke, A., Muhle, H., de Kovel, C., Baker, C., von Spiczak, S., Kron, K. L., Steinich, I., Kleefuss-Lie, A. A., Leu, C., Gaus, V., Schmitz, B., Klein, K. M., Reif, P. S., Rosenow, F., … Sander, T. (2009). 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nature Genetics*, *41*(2), 160-162. https://doi.org/10.1038/ng.292

Helmstaedter, C., Aldenkamp, A. P., Baker, G. A., Mazarati, A., Ryvlin, P., & Sankar, R. (2014). Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities—The need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy and Behavior*, *31*, 43-47. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.11.010

Helmstaedter, C., Elger, C. E., & Lendt, M. (1994). Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies. *Epilepsia*, *35*(5), 1073-1078. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02557.x

Helmstaedter, C., & Witt, J.-A. (2017). Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*, *49*, 83-89. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017

Hemmings, C., Deb, S., Chaplin, E., Hardy, S., & Mukherjee, R. (2013). Review of research for people with ID and mental health problems : A view from the United Kingdom. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities*, *6*(2), 127-158. https://doi.org/10.1080/19315864.2012.708100

Hemmings, C., Obousy, S., & Craig, T. (2013). Mental health crisis information for people with intellectual disabilities. *Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities*, *7*(3), 135-142. https://doi.org/10.1108/20441281311320710

Hemmingsson, T., Melin, B., Allebeck, P., & Lundberg, I. (2009). Cognitive ability in adolescence and mortality in middle age : A prospective life course study. *Journal of*

Epidemiology and Community Health, *63*(9), 697-702. https://doi.org/10.1136/jech.2008.079160

Henrichs, J., Ghassabian, A., Peeters, R. P., & Tiemeier, H. (2013). Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood : How and why? *Clinical Endocrinology*, *79*(2), 152-162. https://doi.org/10.1111/cen.12227

Herbig, B., Dragano, N., & Angerer, P. (2013). Health in the long-term unemployed. *Deutsches Arzteblatt International*, *110*(23-24), 413-419. https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0413

Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., & Bell, B. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *60*(1), 80-87. https://doi.org/10.1002/ana.20872

Hermans, H., Beekman, A. T. F., & Evenhuis, H. M. (2013). Prevalence of depression and anxiety in older users of formal Dutch intellectual disability services. *Journal of Affective Disorders*, *144*(1-2), 94-100. https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.011

Hermans, H., & Evenhuis, H. M. (2013). Factors associated with depression and anxiety in older adults with intellectual disabilities : Results of the healthy ageing and intellectual disabilities study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *28*(7), 691-699. https://doi.org/10.1002/gps.3872

Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Cascino, G. (2000). Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Annals of Neurology*, *47*(2), 246-249. https://doi.org/10.1002/1531-8249(200002)47:2<246::AID-ANA17>3.0.CO;2-E

Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Olafsson, E., Ludvigsson, P., & Kjartansson, O. (2006). Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Annals of Neurology*, *59*(1), 35-41. https://doi.org/10.1002/ana.20685

Hesdorffer, D. C., Ishihara, L., Mynepalli, L., Webb, D. J., Weil, J., & Hauser, W. A. (2012). Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders : A bidirectional association. *Annals of Neurology*, *72*(2), 184-191. https://doi.org/10.1002/ana.23601

Hesdorffer, D. C., Ishihara, L., Webb, D. J., Mynepalli, L., Galwey, N. W., & Hauser, W. A. (2016). Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy. *JAMA Psychiatry*, *73*(1), 80. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2516

Hesdorffer, D. C., & Kanner, A. M. (2009). The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs : Fire or false alarm? *Epilepsia*, *50*(5), 978-986. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02012.x

Heuyer, G. (1949). Débilité mentale et débilité intellectuelle. *L'Année psychologique*, *50*(1), 655-669. https://doi.org/10.3406/psy.1949.8483

Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Welch, V. A., & eds. (2021). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)* (Cochrane). https://training.cochrane.org/handbook

Hilton, G. (1994). Behavioral and cognitive sequelae of head trauma. *Orthopedic Nursing*, *13*(4), 25-32. https://doi.org/10.1097/00006416-199407000-00006

Hingray, C., Kotwas, I., & Micoulaud Franchi, J.-A. (2019). The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*, *21*. https://doi.org/10.1007/s11920-019-1029-9

Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G. J., & Brodie, M. J. (2007). Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Research*, *75*(2-3), 192-196. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.06.003

Hosseini, N., Sharif, F., Ahmadi, F., & Zare, M. (2013). Patients' perception of epilepsy and threat to self-identity : A qualitative approach. *Epilepsy & Behavior*, *29*(1), 228-233. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.003

Husky, M. M., Guignard, R., Beck, F., & Michel, G. (2013). Risk behaviors, suicidal ideation and suicide attempts in a nationally representative French sample. *Journal of Affective Disorders*, *151*(3), 1059-1065. https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.035

IBM Corp. (2020). *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0*. IBM Corp.

ILAE. (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *22*(4), 489-501. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x

Ilyas, M., Mir, A., Efthymiou, S., & Houlden, H. (2020). The genetics of intellectual disability : Advancing technology and gene editing. *F1000Research*, *9*(22). https://doi.org/10.12688/f1000research.16315.1

Inserm. (2005). *Suicide : Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention* (Les éditions Inserm). https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/131/expcol_2005_suicide.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Inserm. (2016). *Déficiences intellectuelles*. Collection Expertise collective. EDP Sciences.

Institute of Medicine (US) Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies. (2012). *Epilepsy Across the Spectrum : Promoting Health and Understanding* (M. J. England, C. T. Liverman, A. M. Schultz, & L. M. Strawbridge, Éds.). National Academies Press (US). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91506/

International League Against Epilepsy. (1993). Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *34*(4), 592-596. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x

International prospective register of systematic reviews. (2016). *Guidance notes for registering a systematic review protocol with PROSPERO*. Centre for Reviews and Dissemination, University of York. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/documents/Registering%20a%20review%20on%20PROSPERO.pdf

Ionita, A., & Courtet, P. (2010). Peut-on définir les conduites suicidaires ? In P. Courtet (Éd.). *Suicides et tentatives de suicide* (pp. 22-26). Lavoisier. https://doi.org/10.3917/lav.court.2010.01.0022

Ivanova, J. I., Birnbaum, H. G., Kidolezi, Y., Qiu, Y., Mallett, D., & Caleo, S. (2010). Economic burden of epilepsy among the privately insured in the US. *PharmacoEconomics*, *28*(8), 675-685. https://doi.org/10.2165/11535570-000000000-00000

Jaiswal, S., Faye, A., Gore, S., Shah, H., & Kamath, R. (2016). Stressful life events, hopelessness, and suicidal intent in patients admitted with attempted suicide in a tertiary care general hospital. *Journal of Postgraduate Medicine*, *62*(2), 102-104. https://doi.org/10.4103/0022-3859.180556

Jambaqué, I., Mottron, L., & Chiron, C. (2001). Neuropsychological Outcome in Children with West Syndrome. In I. Jambaqué, M. Lassonde, & O. Dulac (Éds.), *Neuropsychology of Childhood Epilepsy* (p. 175-183). Springer US. https://doi.org/10.1007/0-306-47612-6_19

Janowsky, D. S., Shetty, M., Barnhill, J., Elamir, B., & Davis, J. M. (2005). Serotonergic antidepressant effects on aggressive, self-injurious and destructive/disruptive behaviours in intellectually disabled adults : A retrospective, open-label, naturalistic trial. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *8*(1), 37-48. https://doi.org/10.1017/S146114570400481X

Jefsen, O. H., Østergaard, S. D., Nielsen, J., & Rohde, C. (2021). Real-world effectiveness of mood stabilizers on self-harm and suicide attempts in patients with bipolar disorder : A 2-year mirror-image study. *Journal of Affective Disorders Reports*, *3*, 100064. https://doi.org/10.1016/j.jadr.2020.100064

Jokeit, H., & Ebner, A. (2002). Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Progress in Brain Research* (Vol. 135, p. 455-463). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)35042-8

Jollant, F., Bellivier, F., Leboyer, M., Astruc, B., Torres, S., Verdier, R., Castelnau, D., Malafosse, A., & Courtet, P. (2005). Impaired decision making in suicide attempters. *The American journal of psychiatry*, *162*, 304-310. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.304

Jollant, F., Guillaume, S., Jaussent, I., Bellivier, F., Leboyer, M., Castelnau, D., Malafosse, A., & Courtet, P. (2007). Psychiatric diagnoses and personality traits associated with disadvantageous decision-making. *European Psychiatry : The Journal of the*

Association of European Psychiatrists, *22*(7), 455-461. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.06.001

Jollant, F., Lawrence, N. S., Olie, E., O'Daly, O., Malafosse, A., Courtet, P., & Phillips, M. L. (2010). Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *NeuroImage*, *51*(3), 1275-1281. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.027

Jones, J. E., Hermann, B. P., Barry, J. J., Gilliam, F., Kanner, A. M., & Meador, K. J. (2005). Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy : A multicenter investigation. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *17*(2), 172-179. https://doi.org/10.1176/jnp.17.2.172

Kanemoto, K., Tadokoro, Y., & Oshima, T. (2010). Violence and postictal psychosis : A comparison of postictal psychosis, interictal psychosis, and postictal confusion. *Epilepsy & Behavior*, *19*(2), 162-166. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.018

Kanner, A. M. (2005). Depression in epilepsy : A neurobiologic perspective. *Epilepsy Currents*, *5*(1), 21-27. https://doi.org/10.1111/j.1535-7597.2005.05106.x

Kanner, A. M. (2009a). Psychiatric issues in epilepsy : The complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *15*(1), 83-87. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.034

Kanner, A. M. (2009b). Suicidality and Epilepsy : A complex relationship that remains misunderstood and underestimated. *Epilepsy Currents*, *9*(3), 63-66. https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2009.01294.x

Kanner, A. M., Ribot, R., & Mazarati, A. (2018). Bidirectional relations among common psychiatric and neurologic comorbidities and epilepsy : Do they have an impact on the

course of the seizure disorder? *Epilepsia Open*, *3*(Suppl 2), 210-219. https://doi.org/10.1002/epi4.12278

Kanner, A. M., Soto, A., & Gross-Kanner, H. (2004). Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*, *62*(5), 708-713. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113763.11862.26

Karege, F., Perroud, N., Burkhardt, S., Schwald, M., Ballmann, E., La Harpe, R., & Malafosse, A. (2007). Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3beta in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Biological Psychiatry*, *61*(2), 240-245. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.036

Karege, F., Vaudan, G., Schwald, M., Perroud, N., & La Harpe, R. (2005). Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Research. Molecular Brain Research*, *136*(1-2), 29-37. https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.12.020

Katz, L. Y., Cox, B. J., Gunasekara, S., & Miller, A. L. (2004). Feasibility of Dialectical Behavior Therapy for Suicidal Adolescent Inpatients. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *43*(3), 276-282. https://doi.org/10.1097/00004583-200403000-00008

Keezer, M. R., Sisodiya, S. M., & Sander, J. W. (2016). Comorbidities of epilepsy : Current concepts and future perspectives. *The Lancet. Neurology*, *15*(1), 106-115. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2

Keilp, J. G., Sackeim, H. A., Brodsky, B. S., Oquendo, M. A., Malone, K. M., & Mann, J. J. (2001). Neuropsychological Dysfunction in Depressed Suicide Attempters. *American Journal of Psychiatry*, *158*(5), 735-741. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.5.735

Kerr, C., Nixon, A., & Angalakuditi, M. (2011). The impact of epilepsy on children and adult patients' lives : Development of a conceptual model from qualitative literature. *Seizure*, *20*(10), 764-774. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.07.007

Kerr, M., & Bowley, C. (2001a). Evidence-based prescribing in adults with learning disability and epilepsy. *Epilepsia*, *42 Suppl 1*, 44-45. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.00515.x

Kerr, M., & Bowley, C. (2001b). Multidisciplinary and multiagency contributions to care for those with learning disability who have epilepsy. *Epilepsia*, *42 Suppl 1*, 55-56. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.00519.x

Kessler, R. C., Borges, G., & Walters, E. E. (1999). Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, *56*(7), 617-626. https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.7.617

Kessler, S. K., & McGinnis, E. (2019). A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Paediatric Drugs*, *21*(1), 15-24. https://doi.org/10.1007/s40272-019-00325-x

Keyes, K. M., Eaton, N. R., Krueger, R. F., McLaughlin, K. A., Wall, M. M., Grant, B. F., & Hasin, D. S. (2012). Childhood maltreatment and the structure of common psychiatric disorders. *The British Journal of Psychiatry*, *200*(2), 107-115. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.093062

Kiani, R., Tyrer, F., Jesu, A., Bhaumik, S., Gangavati, S., Walker, G., Kazmi, S., & Barrett, M. (2014). Mortality from sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in a cohort of

adults with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research : JIDR*, *58*(6), 508-520. https://doi.org/10.1111/jir.12047

Kilinç, S., & Campbell, C. (2009). « It shouldn't be something that's evil, it should be talked about » : A phenomenological approach to epilepsy and stigma. *Seizure*, *18*(10), 665-671. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.09.001

Kilinç, S., Campbell, C., Guy, A., & van Wersch, A. (2020). Negotiating the boundaries of the medical model : Experiences of people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *102*, 106674. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106674

Kim, L. G., Johnson, T. L., Marson, A. G., Chadwick, D. W., & MRC MESS Study group. (2006). Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy : Further results from the MESS trial. *The Lancet. Neurology*, *5*(4), 317-322. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70383-0

Kim, S., Kang, H.-J., Kim, S., Kim, J.-M., Yoon, J.-S., Jung, S., Lee, M.-S., Yim, H.-W., & Jun, T.-Y. (2013). Impact of childhood adversity on the course and suicidality of depressive disorders : The CRESCEND study. *Depression and anxiety*, *30*. https://doi.org/10.1002/da.22088

Kwok, H., & Cheung, P. W. H. (2007). Co-morbidity of psychiatric disorder and medical illness in people with intellectual disabilities. *Current Opinion in Psychiatry*, *20*(5), 443-449. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282ab9941

Lagerberg, T., Fazel, S., Sjölander, A., Hellner, C., Lichtenstein, P., & Chang, Z. (2021). Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidal behaviour : A population-based cohort study. *Neuropsychopharmacology*, 1-7. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01179-z

Lavados, J., Germain, L., Morales, A., Campero, M., & Lavados, P. (1992). A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984–1988. *Acta Neurologica Scandinavica*, *85*(4), 249-256. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb04040.x

Lawson, A. A., & Mitchell, I. (1972). Patients with acute poisoning seen in a general medical unit (1960-71). *BMJ : British Medical Journal*, *4*(5833), 153-156. https://doi.org/10.1136/bmj.4.5833.153

Lee, G. H., Lee, S. A., No, S. K., Lee, S. M., Ryu, J. Y., Jo, K. D., Kwon, J. H., Kim, O. J., Park, H., Kwon, O. Y., Kim, J. H., & Kim, W. J. (2016). Factors contributing to the development of perceived stigma in people with newly diagnosed epilepsy : A one-year longitudinal study. *Epilepsy & Behavior*, *54*, 1-6. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.024

Lee, I., Strawn, J. R., Dwivedi, A. K., Walters, M., Fleck, A., Schwieterman, D., Haut, S. R., Polak, E., & Privitera, M. (2015). Childhood trauma in patients with self-reported stress-precipitated seizures. *Epilepsy & Behavior*, *51*, 210-214. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.019

Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Littlewood, A., Marshall, C., Metzendorf, M.-I., NoelStorr, A., Rader, T., Shokraneh, F., Thomas, J., & Wieland, R. S. (2019). Searching for and selecting studies. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0*. Cochrane. www.training.cochrane.org/handbook

Lehnertz, K., Dickten, H., Porz, S., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2016). Predictability of uncontrollable multifocal seizures – towards new treatment options. *Scientific Reports*, *6*(1), 24584. https://doi.org/10.1038/srep24584

Léon, C. (2018). Baromètre de santé publique France 2017 : Tentatives de suicide et pensées suicidaires chez les 18-75 ans. *Santé publique France*, 10.

Lester, D. (1995). The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals : A meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*, *28*(2), 45-50. https://doi.org/10.1055/s-2007-979587

Lhatoo, S. D., & Sander, J. W. a. S. (2001). The epidemiology of epilepsy and learning disability. *Epilepsia*, *42*(s1), 6-9. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.00502.x

Lhatoo, S. D., & Sander, J. W. A. S. (2005). Cause-specific mortality in epilepsy. *Epilepsia*, *46*(s11), 36-39. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00406.x

Lhatoo, S., Noebels, J., & Whittemore, V. (2015). Sudden unexpected death in epilepsy : Identifying risk and preventing mortality. *Epilepsia*, *56*(11), 1700-1706. https://doi.org/10.1111/epi.13134

Lin, J. J., Mula, M., & Hermann, B. P. (2012). Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *The Lancet*, *380*(9848), 1180-1192. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61455-X

Lin, P. Y., & Tsai, G. (2004). Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide : Results of a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *55*(10), 1023-1030. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.02.006

Linehan, M. M. (2015). *DBT Skills Training Manual—Second edition*. The Guilford Press.

Lipman, I. J., Isaacs, E. R., & Suter, C. G. (1971). Petit mal status epilepticus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *30*(162).

Lipton, R. B., & Silberstein, S. D. (1994). Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*, *44*(10, Suppl 7), S4-S5.

Liu, R. T., Scopelliti, K. M., Pittman, S. K., & Zamora, A. S. (2018). Childhood maltreatment and non-suicidal self-injury : A systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, *5*(1), 51-64. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30469-8

Logroscino, G., Hesdorffer, D. C., Cascino, G. D., Annegers, J. F., Bagiella, E., & Hauser, W. A. (2002). Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology*, *58*(4), 537-541. https://doi.org/10.1212/wnl.58.4.537

Loiseau, J., Loiseau, P., Duché, B., Guyot, M., Dartigues, J.-F., & Aublet, B. (1990). A survey of epileptic disorders in Southwest France : Seizures in elderly patients. *Annals of Neurology*, *27*(3), 232-237. https://doi.org/10.1002/ana.410270304

Loiseau, J., Loiseau, P., Guyot, M., Duche, B., Dartigues, J.-F., & Aublet, B. (1990). Survey of seizure disorders in the french southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia*, *31*(4), 391-396. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05493.x

Lott, I. T., & Dierssen, M. (2010). Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *The Lancet. Neurology*, *9*(6), 623-633. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70112-5

Lu, Y.-C., Wu, M.-K., Zhang, L., Zhang, C.-L., Lu, Y.-Y., & Wu, C.-H. (2020). Association between suicide risk and traumatic brain injury in adults : A population based cohort study. *Postgraduate Medical Journal*, *96*(1142), 747-752. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136860

Lubs, H. A., Stevenson, R. E., & Schwartz, C. E. (2012). Fragile X and X-linked intellectual disability : Four decades of discovery. *American Journal of Human Genetics*, *90*(4), 579-590. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.02.018

Lund, J. (1985). Epilepsy and psychiatric disorder in the mentally retarded adult. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *72*(6), 557-562. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1985.tb02654.x

Lundqvist, L. O. (2013). Prevalence and risk markers of behavior problems among adults with intellectual disabilities : A total population study in Örebro County, Sweden. *Research in Developmental Disabilities*, *34*(4), 1346-1356. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.01.010

Lynch, T. R., Chapman, A. L., Rosenthal, M. Z., Kuo, J. R., & Linehan, M. M. (2006). Mechanisms of change in dialectical behavior therapy : Theoretical and empirical observations. *Journal of Clinical Psychology*, 459–480. https://doi.org/10.1002/jclp.20243

MacDonald, B. K., Cockerell, O. C., Sander, J. W., & Shorvon, S. D. (2000). The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain: A Journal of Neurology*, *123 (Pt 4)*, 665-676. https://doi.org/10.1093/brain/123.4.665

Mackay, A. (1979). Self-poisoning—A complication of epilepsy. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *134*, 277-282. https://doi.org/10.1192/bjp.134.3.277

Majidi, S., O'Donnell, H. K., Stanek, K., Youngkin, E., Gomer, T., & Driscoll, K. A. (2020). Suicide risk assessment in youth and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, *43*(2), 343-348. https://doi.org/10.2337/dc19-0831

Mann, A. H., Jenkins, R., Cutting, J. C., & Cowen, P. J. (1981). The development and use of a standardized assessment of abnormal personality. *Psychological Medicine*, *11*(4), 839-847. https://doi.org/10.1017/S0033291700041337

Mann, J. J. (2003). Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(10), 819-828. https://doi.org/10.1038/nrn1220

Mann, J., Waternaux, C., Haas, G., & Malone, K. (1999). Toward a clinical model of suicidal behavior. *The American journal of psychiatry*, *156*, 181-189. https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.181

Mantry, D., Cooper, S.-A., Smiley, E., Morrison, J., Allan, Williamson, A., Finlayson, J., & Jackson, A. (2008). The prevalence and incidence of mental ill-health in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *52*(2), 141-155. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.00985.x

Matson, J. L., Kazdin, A. E., & Senatore, R. (1991). Psychometric properties of the Psychopathology Instrument for Mentally Retarded Adults. *Applied Research in Mental Retardation*, *5*, 81-90. https://doi.org/10.1016/s0270-3092(84)80021-1

Matson, J. L., Smiroldo, B. B., Hamilton, M., & Baglio, C. S. (1997). Do anxiety disorders exist in persons with severe and profound mental retardation ? *Research in Developmental Disabilities*, *18*(1), 39-44. https://doi.org/10.1016/S0891-4222(96)00036-4

Matson, J., L., Terlonge, C., & Gonzalez, M., L. (2006). *Autism Spectrum Disorders – Comorbidity – Adult Version*. Disability Consultants, LLC. http://www.disabilityconsultants.org/ASD-Adult.php

Matthews, T., Weston, N., Baxter, H., Felce, D., & Kerr, M. (2008). A general practice-based prevalence study of epilepsy among adults with intellectual disabilities and of its association with psychiatric disorder, behaviour disturbance and carer stress. *Journal of Intellectual Disability Research, 52*(2), 163-173. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.01025.x

Maulik, P. K., Mascarenhas, M. N., Mathers, C. D., Dua, T., & Saxena, S. (2011). Prevalence of intellectual disability : A meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities, 32*(2), 419-436. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.018

Mazza, M. G., Rossetti, A., Crespi, G., & Clerici, M. (2020). Prevalence of co-occurring psychiatric disorders in adults and adolescents with intellectual disability : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities, 33*(2), 126-138. https://doi.org/10.1111/jar.12654

McCarron, M., Gill, M., McCallion, P., & Begley, C. (2005). Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia. *Journal of Intellectual Disability Research, 49*(7), 560-566. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2005.00704.x

McCarron, M., McCallion, P., Reilly, E., & Mulryan, N. (2014). A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome : Dementia follow-up. *Journal of Intellectual Disability Research, 58*(1), 61-70. https://doi.org/10.1111/jir.12074

McGrother, C. W., Bhaumik, S., Thorp, C. F., Hauck, A., Branford, D., & Watson, J. M. (2006). Epilepsy in adults with intellectual disabilities : Prevalence, associations and service implications. *Seizure*, *15*(6), 376-386. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.04.002

McMain, S. (2007). Effectiveness of psychosocial treatments on suicidality in personality disorders. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *52*(6 Suppl 1), 103S-114S.

McManus, S., Bebbington, R., Jenkins, R., & Brugha, T. (2016). *Adult Psychiatric Morbidity Survey : Survey of Mental Health and Wellbeing, England, 2014*. NHS digital. https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/adult-psychiatric-morbidity-survey/adult-psychiatric-morbidity-survey-survey-of-mental-health-and-wellbeing-england-2014

McManus, S., Treacy, M., & McGuire, B. E. (2014). Cognitive behavioural therapy for chronic pain in people with an intellectual disability : A case series using components of the Feeling Better programme. *Journal of Intellectual Disability Research : JIDR*, *58*(3), 296-306. https://doi.org/10.1111/jir.12018

Meltzer, H., Gill, B., Hinds, K., & Petticrew, M. (2003). The prevalence of psychiatric morbidity among adults living in institutions. *International Review of Psychiatry*, *15*(1-2), 129-133. https://doi.org/10.1080/0954026021000046047

Meltzer, H., Gill, B., Petticrew, M., & Hinds, K. (1997). *The prevalence of psychiatric morbidity among adults living in private households : OPCS survey of psychiatric morbidity in Great Britain* (I). Her Majesty's Stationery Office.

Mendez, M. F., Lanska, D. J., Manon-Espaillat, R., & Burnstine, T. H. (1989). Causative factors for suicide attempts by overdose in epileptics. *Archives of Neurology*, *46*(10), 1065-1068. https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460041011

Mendez, M. F., Taylor, J. L., Doss, R. C., & Salguero, P. (1994). Depression in secondary epilepsy : Relation to lesion laterality. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *57*(2), 232-233. https://doi.org/10.1136/jnnp.57.2.232

Mesraoua, B., Ali, M., Deleu, D., Hail, H. A., Melikyan, G., Haddad, N., Alalamy, O., Athanasios, C., & Asadi-Pooya, A. A. (2019). Epilepsy and Cerebral Palsy. *Neurodevelopment and Neurodevelopmental Disorder*. https://doi.org/10.5772/intechopen.82804

Mitra, A., Liu, G., & Song, J. (2009). A genome-wide analysis of array-based comparative genomic hybridization (CGH) data to detect intra-species variations and evolutionary relationships. *PLOS ONE*, *4*(11), e7978. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007978

Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., & PRISMA-P Group. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, *4*(1), 1. https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1

Moreno-Küstner, B., Martín, C., & Pastor, L. (2018). Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLOS ONE*, *13*(4), e0195687. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195687

Morgan, C. L., Baxter, H., & Kerr, M. P. (2003). Prevalence of epilepsy and associated health service utilization and mortality among patients with intellectual disability. *American*

Journal of Mental Retardation: AJMR, *108*(5), 293-300. https://doi.org/10.1352/0895-8017

Morgan, V. A., Leonard, H., Bourke, J., & Jablensky Assen. (2008). Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness : Population-based study. *The British Journal of Psychiatry*, *193*(5), 364-372. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.044461

Moss, S., Patel, P., Prosser, H., Goldberg, D., Simpson, N., Rowe, S., & Lucchino, R. (1993). Psychiatric morbidity in older people with moderate and severe learning disability : Development and reliability of the patient interview (PAS-ADD). *The British Journal of Psychiatry*, *163*(4), 471-480. https://doi.org/10.1192/bjp.163.4.471

Moss, S., Prosser, H., Costello, H., Simpson, N., Patel, P., Rowe, S., Turner, S., & Hatton, C. (1998). Reliability and validity of the PAS-ADD Checklist for detecting psychiatric disorders in adults with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *42 (Pt 2)*, 173-183. https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.1998.00116.x

Mula, M. (2013). The interictal dysphoric disorder of epilepsy : A still open debate. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *13*(6), 355. https://doi.org/10.1007/s11910-013-0355-2

Mula, M. (2014). Epilepsy-induced behavioral changes during the ictal phase. *Epilepsy & Behavior*, *30*, 14-16. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.09.011

Mula, M., Cavanna, A., Collimedaglia, L., Barbagli, D., Magli, E., & Monaco, F. (2006). The role of aura in psychopathology and dissociative experiences in epilepsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *18*(4), 536-542. https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.4.536

Mula, M., & Yogarajah, M. (2020). Neuropsychiatric aspects of epilepsy. In R. Faruqui, M. Bodani, & N. Agrawal, *Oxford Textbook of Neuropsychiatry* (p. 183-193). Oxford University Press.

Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E., & Newton, C. R. J. C. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults : A systematic review. *Lancet*, *379*(9814), 445-452. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61577-8

Neville, B. G. R. (1997). Epilepsy in childhood. *BMJ : British Medical Journal*, *315*(7113), 924-930.

Nilsson, F. M., Kessing, L. V., & Bolwig, T. G. (2003). On the increased risk of developing late-onset epilepsy for patients with major affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, *76*(1-3), 39-48. https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00061-7

Nilsson, L., Tomson, T., Farahmand, B. Y., Diwan, V., & Persson, P. G. (1997). Cause-specific mortality in epilepsy : A cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia*, *38*(10), 1062-1068. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01194.x

Nirkko, A. C., Bernasconi, C., Allmen, A. von, Liechti, C., Mathis, J., & Krestel, H. (2016). Virtual car accidents of epilepsy patients, interictal epileptic activity, and medication. *Epilepsia*, *57*(5), 832-840. https://doi.org/10.1111/epi.13361

Nock, M. K., Borges, G., Bromet, E. J., Alonso, J., Angermeyer, M., Beautrais, A., Bruffaerts, R., Chiu, W. T., de Girolamo, G., Gluzman, S., de Graaf, R., Gureje, O., Haro, J. M., Huang, Y., Karam, E., Kessler, R. C., Lepine, J. P., Levinson, D., Medina-Mora, M. E., … Williams, D. R. (2008). Cross-national prevalence and risk factors for suicidal

ideation, plans, and attempts. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *192*, 98-105. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040113

Nock, M. K., Hwang, I., Sampson, N. A., & Kessler, R. C. (2010). Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior : Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, *15*(8), 868-876. https://doi.org/10.1038/mp.2009.29

Noebels, J. (2011). A perfect storm : Converging paths of epilepsy and Alzheimer's dementia intersect in the hippocampal formation. *Epilepsia*, *52 Suppl 1*, 39-46. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02909.x

Nurtanti, S., Handayani, S., Ratnasari, N. Y., Husna, P. H., & Susanto, T. (2020). Characteristics, causality, and suicidal behavior : A qualitative study of family members with suicide history in Wonogiri, Indonesia. *Frontiers of Nursing*, *7*(2), 169-178. https://doi.org/10.2478/fon-2020-0016

Nuyen, J., Schellevis, F. G., Satariano, W. A., Spreeuwenberg, P. M., Birkner, M. D., van den Bos, G. A. M., & Groenewegen, P. P. (2006). Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases : A general practice-based controlled study. *Journal of Clinical Epidemiology*, *59*(12), 1274-1284. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.01.005

Ochoa-Gómez, L., López-Pisón, J., Lapresta Moros, C., Fuertes Rodrigo, C., Fernando Martínez, R., Samper-Villagrasa, P., Monge-Galindo, L., Peña-Segura, J. L., & García-Jiménez, M. C. (2017). A study of epilepsy according to the age at onset and monitored for 3 years in a regional reference paediatric neurology unit. *Anales de Pediatría (English Edition)*, *86*(1), 11-19. https://doi.org/10.1016/j.anpede.2016.05.003

O'Leary, C., Leonard, H., Bourke, J., D'Antoine, H., Bartu, A., & Bower, C. (2013). Intellectual disability : Population-based estimates of the proportion attributable to maternal alcohol use disorder during pregnancy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *55*(3), 271-277. https://doi.org/10.1111/dmcn.12029

Oliveira, L. F., Chaves, T. F., Baretto, N., de Luca, G. R., Barbato, I. T., Barbato Filho, J. H., Ocampos, M., & Maris, A. F. (2020). Etiology of intellectual disability in individuals from special education schools in the south of Brazil. *BMC Pediatrics*, *20*(1), 506. https://doi.org/10.1186/s12887-020-02382-5

Oquendo, M. A., Galfalvy, H., Russo, S., Ellis, S. P., Grunebaum, M. F., Burke, A., & Mann, J. J. (2004). Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(8), 1433-1441. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1433

Oquendo, M. A., Sullivan, G. M., Sudol, K., Baca-Garcia, E., Stanley, B. H., Sublette, M. E., & Mann, J. J. (2014). Toward a biosignature for suicide. *The American journal of psychiatry*, *171*(12), 1259-1277. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020194

Osler, M., Andersen, A.-M. N., & Nordentoft, M. (2008). Impaired childhood development and suicidal behaviour in a cohort of Danish men born in 1953. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *62*(1), 23-28. https://doi.org/10.1136/jech.2006.053330

Ottman, R., Lipton, R. B., Ettinger, A. B., Cramer, J. A., Reed, M. L., Morrison, A., & Wan, G. J. (2011). Comorbidities of epilepsy : Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*, *52*(2), 308-315. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x

Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A., & Craddock, N. (2011). Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *198*(3), 173-175. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084384

Pacheva, I., Ivanov, I., Yordanova, R., Gaberova, K., Galabova, F., Panova, M., Petkova, A., Timova, E., & Sotkova, I. (2019). Epilepsy in children with autistic spectrum disorder. *Children*, *6*(2), 15. https://doi.org/10.3390/children6020015

Panteliadis, C. P., Vassilyadi, P., Fehlert, J., & Hagel, C. (2017). Historical documents on epilepsy : From antiquity through the 20th century. *Brain and Development*, *39*(6), 457-463. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.02.002

Paquette, D., Laporte, L., Bigras, M., & Zoccolillo, M. (2004). Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance. *Santé mentale au Québec*, *29*(1), 201-220. https://doi.org/10.7202/008831ar

Patel, P., & Moshé, S. L. (2020). The evolution of the concepts of seizures and epilepsy : What's in a name? *Epilepsia Open*, *5*(1), 22-35. https://doi.org/10.1002/epi4.12375

Pawar, D. G., & Akuffo, E. O. (2008). Comparative survey of comorbidities in people with learning disability with and without epilepsy. *Psychiatric Bulletin*, *32*(6), 224-226. https://doi.org/10.1192/pb.bp.107.018234.

Penfield, W., & Jasper, H. H. (1954). *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Little Brown.

Pericall, M. T. L., & Taylor, E. (2017). Factors associated with psychiatric disorder in children with epilepsy (CWE) : A systematic review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *56*(10), S287. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.152

Perroud, N., Courtet, P., Vincze, I., Jaussent, I., Jollant, F., Bellivier, F., Leboyer, M., Baud, P., Buresi, C., & Malafosse, A. (2008). Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt. *Genes, Brain and Behavior*, *7*(3), 314-322. https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00354.x

Pert, C., Jahoda, A., Stenfert Kroese, B., Trower, P., Dagnan, D., & Selkirk, M. (2013). Cognitive behavioural therapy from the perspective of clients with mild intellectual disabilities : A qualitative investigation of process issues. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *57*(4), 359-369. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01546.x

Peters, E. M., Balbuena, L., Marwaha, S., Baetz, M., & Bowen, R. (2016). Mood instability and impulsivity as trait predictors of suicidal thoughts. *Psychology and Psychotherapy*, *89*(4), 435-444. https://doi.org/10.1111/papt.12088

Pick, S., Mellers, J. D. C., & Goldstein, L. H. (2016). Emotion and dissociative seizures : A phenomenological analysis of patients' perspectives. *Epilepsy & Behavior*, *56*, 5-14. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.010

Picot, M. C., Baldy-Moulinier, M., Daurès, J. P., Dujols, P., & Crespel, A. (2008). The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults : A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*, *49*(7), 1230-1238. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x

Platt, S., Bille-Brahe, U., Kerkhof, A., Schmidtke, A., Bjerke, T., Crepet, P., Leo, D. D., Haring, C., Lonnqvist, J., Michel, K., Philippe, A., Pommereau, X., Querejeta, I., Salander-Renberg, E., Temesvary, B., Wasserman, D., & Faria, J. S. (1992). Parasiticide in Europe : The WHO/EURO multicentre study on parasuicide. I. Introduction and

preliminary analysis for 1989. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *85*(2), 97-104. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1992.tb01451.x

Pokharel, R., Poudel, P., Lama, S., Thapa, K., Sigdel, R., & Shrestha, E. (2020). Burden and its predictors among caregivers of patient with epilepsy. *Journal of Epilepsy Research*, *10*(1), 24-30. https://doi.org/10.14581/jer.20005

Pollock, L. R., & Williams, J. M. G. (2001). Effective problem solving in suicide attempters depends on specific autobiographical recall. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, *31*(4), 386-396. https://doi.org/10.1521/suli.31.4.386.22041

Pompili, M., Girardi, P., Ruberto, A., & Tatarelli, R. (2005). Suicide in the epilepsies : A meta-analytic investigation of 29 cohorts. *Epilepsy & Behavior*, *7*(2), 305-310. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.05.010

Pompili, M., Girardi, P., Tatarelli, G., Angeletti, G., & Tatarelli, R. (2006). Suicide after surgical treatment in patients with epilepsy : A meta-analytic investigation. *Psychological Reports*, *98*(2), 323-338. https://doi.org/10.2466/pr0.98.2.323-338

Porcelan, J. A., Caujolle-Alls, K. E., & Gentile, J. P. (2019). Dismantling fears associated with intellectual disability psychotherapy : An evidence-based practice. *Innovations in Clinical Neuroscience*, *16*(11-12), 14-18.

Prick, B. W., Hop, W. C. J., & Duvekot, J. J. (2012). Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy : Pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *95*(2), 374-382. https://doi.org/10.3945/ajcn.110.009456

Prosser, H., Moss, S., Costello, H., Simpson, N., Patel, P., & Rowe, S. (1998). Reliability and validity of the Mini PAS-ADD for assessing psychiatric disorders in adults with

intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research : JIDR*, *42 (Pt 4)*, 264-272. https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.1998.00146.x

Pulliainen, V., Kuikka, P., & Jokelainen, M. (2000). Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurologica Scandinavica*, *101*(2), 73-78. https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.101002073.x

Quiske, A., Helmstaedter, C., Lux, S., & Elger, C. E. (2000). Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Research*, *39*(2), 121-125. https://doi.org/10.1016/s0920-1211(99)00117-5

Rafnsson, V., Olafsson, E., Hauser, W. A., & Gudmundsson, G. (2001). Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population-based incidence cohort study. *Neuroepidemiology*, *20*(4), 232-236. https://doi.org/10.1159/000054795

Rainville, J. R., & Hodes, G. E. (2019). Inflaming sex differences in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, *44*(1), 184-199. https://doi.org/10.1038/s41386-018-0124-7

Räty, L. K. A., Söderfeldt, B. A., & Wilde Larsson, B. M. (2007). Daily life in epilepsy : Patients' experiences described by emotions. *Epilepsy & Behavior*, *10*(3), 389-396. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.003

Read, J., Os, J., Morrison, A. P., & Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia : A literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*(5), 330-350. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00634.x

Reid, A. H., & Ballinger, B. R. (1987). Personality disorder in mental handicap. *Psychological Medicine*, *17*(4), 983-987. https://doi.org/10.1017/S0033291700000799

Reid, A. H., & Ballinger, B. R. (1995). Behaviour symptoms among severely and profoundly mentally retarded patients : A 16–18 year follow-up study. *The British Journal of Psychiatry*, *167*(4), 452-455. https://doi.org/10.1192/bjp.167.4.452

Reid, K. A., Smiley, E., & Cooper, S. A. (2011). Prevalence and associations of anxiety disorders in adults with intellectual disabilities : Anxiety and intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, *55*(2), 172-181. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01360.x

Reiss, S., Levitan, G. W., & Szyszko, J. (1982). Emotional disturbance and mental retardation : Diagnostic overshadowing. *American Journal of Mental Deficiency*, *86*(6), 567-574.

Reiss, S., & Szyszko, J. (1983). Diagnostic overshadowing and professional experience with mentally retarded persons. *American Journal of Mental Deficiency*, *87*(4), 396-402.

Reuber, M., Gore, J., Wolstenhome, J., Jonas, P., Frankson, C., Murray, C., & Styring, L. (2008). Examining a community model of epilepsy care for people with learning disabilities. *Seizure*, *17*(1), 84-91. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.07.004

Reynolds, C., King, M. D., & Gorman, K. M. (2020). The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, *24*, 117-122. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.016

Ring, H. (2013). Epilepsy in intellectual disabilities. *Advances in clinical neuroscience and rehabilitation*, *13*(5), 14-15.

Ring, H. A., Moriarty, J., & Trimble, M. R. (1998). A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *64*(5), 601-604. https://doi.org/10.1136/jnnp.64.5.601

Ring, H. A., Zia, A., Bateman, N., Williams, E., Lindeman, S., & Himlok, K. (2009). How is epilepsy treated in people with a learning disability? A retrospective observational study of 183 individuals. *Seizure*, *18*(4), 264-268. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.10.009

Ring, H. A., Zia, A., Lindeman, S., & Himlok, K. (2007). Interactions between seizure frequency, psychopathology, and severity of intellectual disability in a population with epilepsy and a learning disability. *Epilepsy & Behavior*, *11*(1), 92-97. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.04.002

Robertson, J., Hatton, C., Emerson, E., & Baines, S. (2015). Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities : A systematic review. *Seizure*, *29*, 46-62. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.016

Rodin, E., Rennick, P., Dennerll, R., & Lin, Y. (1972). Vocational and educational problems of epileptic patients. *Epilepsia*, *13*(1), 149-160. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1972.tb04562.x

Roeleveld, N., Zielhuis, G. A., & Gabreëls, F. (1997). The prevalence of mental retardation : A critical review of recent literature. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *39*(2), 125-132. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07395.x

Roy, A. (1983). Family History of Suicide. *Archives of General Psychiatry*, *40*(9), 971-974. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790080053007

Roy, A. (2012). Gene–Environment Interaction and Suicidal Behavior. In Y. Dwivedi (Éd.), *The Neurobiological Basis of Suicide*. CRC Press/Taylor & Francis.

Royal College of Psychiatrists. (2001). *DC-LD: Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation. Occasional Paper OP48*. Gaskell Press.

Rudzinski, L. A., & Shih, J. J. (2010). The classification of seizures and epilepsy syndromes. *Continuum : Epilepsy*, *16*(3), 15-35. https://doi.org/10.1212/01.CON.0000368230.11492.d5

Rymkiewicz, P., Ravani, P., Hemmelgarn, B. R., McAlister, F. A., Southern, D. A., Walker, R., Chen, G., & Quan, H. (2016). Effects of longitudinal changes in Charlson comorbidity on prognostic survival model performance among newly diagnosed patients with hypertension. *BMC Health Services Research*, *16*(1), 671. https://doi.org/10.1186/s12913-016-1910-8

Sachdev, P. (1998). Schizophrenia-like psychosis and epilepsy : The status of the association. *The American Journal of Psychiatry*, *155*(3), 325-336. https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.325

Samplin, E., Ikuta, T., Malhotra, A. K., Szeszko, P. R., & Derosse, P. (2013). Sex differences in resilience to childhood maltreatment : Effects of trauma history on hippocampal volume, general cognition and subclinical psychosis in healthy adults. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(9), 1174-1179. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.008

Sander, J. W. (1993). Some aspects of prognosis in the epilepsies : A review. *Epilepsia*, *34*(6), 1007-1016. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02126.x

Sanders, S. J., Campbell, A. J., Cottrell, J. R., Moller, R. S., Wagner, F. F., Auldridge, A. L., Bernier, R. A., Catterall, W. A., Chung, W. K., Empfield, J. R., George, A. L., Hipp, J.

F., Khwaja, O., Kiskinis, E., Lal, D., Malhotra, D., Millichap, J. J., Otis, T. S., Petrou, S., … Bender, K. J. (2018). Progress in understanding and treating SCN2A-mediated disorders. *Trends in neurosciences*, *41*(7), 442-456. https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.03.011

Sarai, S. K., Mekala, H. M., & Lippmann, S. (2018). Lithium Suicide Prevention : A Brief Review and Reminder. *Innovations in Clinical Neuroscience*, *15*(11-12), 30-32.

Saxena, S., Krug, E. G., Chestnov, O., & World Health Organization (Éds.). (2014). *Preventing suicide : A global imperative*. World Health Organization.

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE Classification of the Epilepsies position paper of the ILAE Commission for classification and terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 512-521. https://doi.org/10.1111/epi.13709

Schommer, L., Streltzov, N., Andrew, A., & Bujarski, K. (2021). Factors associated with suicidal ideation in an epilepsy center in Northern New England. *Epilepsy & Behavior*, *121*. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108009

Scott, R. A., Lhatoo, S. D., & Sander, J. W. (2001). The treatment of epilepsy in developing countries : Where do we go from here ? *Bulletin of the World Health Organization*, *79*(4), 344-351.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Harbour, R. T., & Forsyth, L. (2008). *SIGN 50 : A Guideline Developer's Handbook*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2019.pdf

Seidenberg, M., Pulsipher, D. T., & Hermann, B. (2007). Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychology Review*, *17*(4), 445-454. https://doi.org/10.1007/s11065-007-9042-x

Selassie, A. W., Wilson, D. A., Martz, G. U., Smith, G. G., Wagner, J. L., & Wannamaker, B. B. (2014). Epilepsy beyond seizure : A population-based study of comorbidities. *Epilepsy Research*, *108*(2), 305-315. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.12.002

Semah, F., Adam, C., Arzimanoglou, A., Baulac, M., Bendriem, B., Biraben, A., Chiron, C., Dupont, S., Hirsch, E., Marescaux, C., de Saint Martin, A., Spelle, L., & Taussig, D. (1999). *Epilepsies de la clinique aux examens complémentaires. Tome 2* (Laboratoires Cassenne). Expressions santé.

Seney, M. L., & Sibille, E. (2014). Sex differences in mood disorders : Perspectives from humans and rodent models. *Biology of Sex Differences*, *5*(1), 17. https://doi.org/10.1186/s13293-014-0017-3

Serkedaki, A., & Novy, J. (2017). Somatic Comorbidities in Epilepsy. *Epileptology*, *34*, 133-144.

Sevin, J. A., Matson, J. L., Williams, D., & Kirkpatrick-Sanchez, S. (1995). Reliability of emotional problems with the Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped (DASH). *The British Journal of Clinical Psychology*, *34*(1), 93-94. https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1995.tb01442.x

Shafer, S. Q., Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Klass, D. W. (1988). EEG and other early predictors of epilepsy remission : A community study. *Epilepsia*, *29*(5), 590-600. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1988.tb03767.x

Shankar, R., Eyeoyibo, M., Scheepers, M., Dolman, J., Watkins, L. V., Attavar, R., & et al. (2017). *Management of epilepsy in adults with intellectual disability* (College Report CR203 N° CR203). Royal College of Psychiatrists.

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2 : A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ : British Medical Journal*, *358*, j4008. https://doi.org/10.1136/bmj.j4008

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry, 59 Suppl 20*, 22-57.

Sikabofori, T., & Iyer, A. (2012). Depressive disorders in people with intellectual disabilities. In R. Raghavan (Éd.), *Anxiety and Depression in People with Intellectual Disabilities*. Pavilion Publishing and Media Ltd.

Sillanpää, M., & Schmidt, D. (2006). Natural history of treated childhood-onset epilepsy : Prospective, long-term population-based study. *Brain: A Journal of Neurology*, *129*(Pt 3), 617-624. https://doi.org/10.1093/brain/awh726

Silverman, M. M., Berman, A. L., Sanddal, N. D., O'carroll, P. W., & Joiner, T. E. (2007). Rebuilding the tower of Babel : A revised nomenclature for the study of suicide and suicidal behaviors. Part 2 : Suicide-related ideations, communications, and behaviors.

Suicide & Life-Threatening Behavior, *37*(3), 264-277. https://doi.org/10.1521/suli.2007.37.3.264

Silverman, M. M., & De Leo, D. (2016). Why there is a need for an international nomenclature and classification system for suicide. *Crisis*, *37*(2), 83-87. https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000419

Sinclair, D. B., & Snyder, T. J. (2005). Corticosteroids for the treatment of Landau-kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatric Neurology*, *32*(5), 300-306. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.006

Smith, D. W., Patau, K., Therman, E., & Inhorn, S. L. (1960). A new autosomal trisomy syndrome : Multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *The Journal of Pediatrics*, *57*, 338-345. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(60)80241-7

Smith, E. G., Søndergård, L., Lopez, A. G., Andersen, P. K., & Kessing, L. V. (2009). Association between consistent purchase of anticonvulsants or lithium and suicide risk : A longitudinal cohort study from Denmark, 1995-2001. *Journal of Affective Disorders*, *117*(3), 162-167. https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.013

Smith, K. R. M., & Matson, J. L. (2010). Psychopathology : Differences among adults with intellectually disabled, comorbid autism spectrum disorders and epilepsy. *Research in Developmental Disabilities*, *31*(3), 743-749. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.01.016

Snoeijen-Schouwenaars, F. M., van Ool, J. S., Tan, I. Y., Aldenkamp, A. P., Schelhaas, H. J., & Hendriksen, J. G. M. (2019). Mood, anxiety, and perceived quality of life in adults with epilepsy and intellectual disability. *Acta Neurologica Scandinavica*, *139*(6), 519-525. https://doi.org/10.1111/ane.13085

Soleimani, F., Zaheri, F., & Abdi, F. (2014). Long-Term Neurodevelopmental Outcomes After Preterm Birth. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, *16*(6), e17965. https://doi.org/10.5812/ircmj.17965

Sörberg, A., Allebeck, P., Melin, B., Gunnell, D., & Hemmingsson, T. (2013). Cognitive ability in early adulthood is associated with later suicide and suicide attempt : The role of risk factors over the life course. *Psychological Medicine*, *43*(1), 49-60. https://doi.org/10.1017/S0033291712001043

Sparrow, S. A., Balla, D. A., & Cicchetti, D. V. (1984). *Vineland adaptive behaviour scale : Expanded interview edition.* American Guidance Services, Inc.

Sparrow, S. S., Balla, B. D., & Cicchetti, D. V. (1984). *A revision of the Vineland social maturity scale by E A Doll*. American Guidance Services, Inc.

Sperling, M. R., Schilling, C. A., Glosser, D., Tracy, J. I., & Asadi-Pooya, A. A. (2008). Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level, depression, and health locus of control in epilepsy. *Seizure*, *17*(4), 302-307. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.09.003

Spielberger, C. D. (1966). *Anxiety and Behavior*. Academic Press.

Spielberger, C. D., Bruchon-Schweitzer, M., & Paulhan, I. (1993). *STAI-Y : Inventaire d'anxiété état-trait forme Y*. Éditions du centre de psychologie appliquée.

Spielberger, C., Gonzalez-Reigosa, F., & Martinez-Urrutia, A. (1971). Development of the Spanish edition of the State-Trait Anxiety Inventory. *Revista Interamericana de Psicología*, 5(3-4), 145–158

Srivastava, A. S., & Kumar, R. (2005). Suicidal ideation and attempts in patients with major depression : Sociodemographic and clinical variables. *Indian Journal of Psychiatry*, *47*(4), 225-228. https://doi.org/10.4103/0019-5545.43059

Stafstrom, C. E., & Carmant, L. (2015). Seizures and Epilepsy : An overview for neuroscientists. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *5*(6), a022426. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426

Stahl, S. M. (2003). Brainstorms : Symptoms and circuits, part 2: anxiety disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(12), 1408-1409. https://doi.org/10.4088/jcp.v64n1201

Stefanello, S., Marín-Léon, L., Fernandes, P. T., Li, L. M., & Botega, N. J. (2010). Psychiatric comorbidity and suicidal behavior in epilepsy : A community-based case–control study. *Epilepsia*, *51*(7), 1120-1125. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02386.x

Steinberg, L. J., & Mann, J. J. (2020). Abnormal stress responsiveness and suicidal behavior : A risk phenotype. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, *2*, 100011. https://doi.org/10.1016/j.bionps.2020.100011

Stenfert Kroese, B., Willott, S., Taylor, F., Smith, P., Graham, R., Rutter, T., Stott, A., & Willner, P. (2016). Trauma-focussed cognitive-behaviour therapy for people with mild intellectual disabilities : Outcomes of a pilot study. *Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities*, *10*(5), 299-310. https://doi.org/10.1108/AMHID-05-2016-0008

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., … Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2 : A revised tool for assessing risk of bias in

randomised trials. *BMJ : British Medical Journal*, *366*. https://doi.org/10.1136/bmj.l4898

Stokes, T. (2004). *Clinical Guidelines and Evidence Review for the Epilepsies : Diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care*. http://www.nice.org.uk/Guidance/CG20. https://ci.nii.ac.jp/naid/10026419671/

Stone, M., Laughren, T., Jones, M. L., Levenson, M., Holland, P. C., Hughes, A., Hammad, T. A., Temple, R., & Rochester, G. (2009). Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults : Analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ : British Medical Journal*, *339*. https://doi.org/10.1136/bmj.b2880

Straetmans, J. M., van Schrojenstein Lantman-de Valk, H. M., Schellevis, F. G., & Dinant, G.-J. (2007). Health problems of people with intellectual disabilities : The impact for general practice. *The British Journal of General Practice*, *57*(534), 64-66.

Strauss, D. J., Day, S. M., Shavelle, R. M., & Wu, Y. W. (2003). Remote symptomatic epilepsy : Does seizure severity increase mortality? *Neurology*, *60*(3), 395-399. https://doi.org/10.1212/wnl.60.3.395

Sturmey, P. (1995). DSM-III-R and persons with dual diagnoses : Conceptual issues and strategies for future research. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *39 (Pt 5)*, 357-364. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1995.tb00539.x

Sturmey, P. (1998). Classification and diagnosis of psychiatric disorders in persons with developmental disabilities. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, *10*(4), 317-330. https://doi.org/10.1023/A:1021850420684

Sturmey, P. (2002). Practice guidelines for the assessment and diagnosis of mental health problems in adults with intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities*, *23*(3), 234-235. https://doi.org/10.1016/S0891-4222(02)00101-4

Subota, A., Pham, T., Jetté, N., Sauro, K., Lorenzetti, D., & Holroyd-Leduc, J. (2017). The association between dementia and epilepsy : A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, *58*(6), 962-972. https://doi.org/10.1111/epi.13744

Syvertsen, M., Vasantharajan, S., Moth, T., Enger, U., & Koht, J. (2020). Predictors of high school dropout, anxiety, and depression in genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*, *5*(4), 611-615. https://doi.org/10.1002/epi4.12434

Taipale, H., Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Mittendorfer-Rutz, E., & Tiihonen, J. (2021). Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *47*(1), 23-30. https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111

Tan, G., Thornby, J., Hammond, D. C., Strehl, U., Canady, B., Arnemann, K., & Kaiser, D. A. (2009). *Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy*. Centre for Reviews and Dissemination (UK).

Tarulli, A., Devinsky, O., & Alper, K. (2001). Progression of postictal to interictal psychosis. *Epilepsia*, *42*(11), 1468-1471. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10701.x

Téllez-Zenteno, J. F., & Hernández-Ronquillo, L. (2011). A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, *2012*, e630853. https://doi.org/10.1155/2012/630853

Téllez-Zenteno, J. F., Matijevic, S., & Wiebe, S. (2005). Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*, *46*(12), 1955-1962. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00344.x

The Cochrane Collaboration. (2014). *Review Manager (RevMan).* (Version 5.3.) [Computer software]. The Nordic Cochrane Centre. https://training.cochrane.org/ online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman- 5-download

Thompson, S. A., Duncan, J. S., & Smith, S. J. M. (2000). Partial seizures presenting as panic attacks. *BMJ : British Medical Journal*, *321*(7267), 1002-1003. https://doi.org/10.1136/bmj.321.7267.1002

Tian, N., Cui, W., Zack, M., Kobau, R., Fowler, K. A., & Hesdorffer, D. C. (2016). Suicide among people with epilepsy : A population-based analysis of data from the U.S. National Violent Death Reporting System, 17 states, 2003–2011. *Epilepsy & Behavior*, *61*, 210-217. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.05.028

Too, L. S., Spittal, M. J., Bugeja, L., Reifels, L., Butterworth, P., & Pirkis, J. (2019). The association between mental disorders and suicide : A systematic review and meta-analysis of record linkage studies. *Journal of Affective Disorders*, *259*, 302-313. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.054

Torvik, F. A., Rosenström, T. H., Ystrom, E., Tambs, K., Røysamb, E., Czajkowski, N., Gillespie, N., Knudsen, G. P., Kendler, K. S., & Reichborn-Kjennerud, T. (2017). Stability and change in etiological factors for alcohol use disorder and major depression. *Journal of Abnormal Psychology, 126*(6), 812-822. https://doi.org/10.1037/abn0000280

Tournier, M. (2010). Médicaments « anti-suicide ». In P. Courtet (Éd.), *Suicides et tentatives de suicide* (pp. 308-311). Lavoisier. https://doi.org/10.3917/lav.court.2010.01.0308

Travers, D., Drapier, D., & Millet, B. (2010). Qu'il est difficile de prendre en charge des patients suicidants ! In P. Courtet (Éd.), *Suicides et tentatives de suicide* (pp. 261-264). Lavoisier. https://doi.org/10.3917/lav.court.2010.01.0261

Trimble, M. (2013). Treatment issues for personality disorders in epilepsy. *Epilepsia*, *54*(s1), 41-45. https://doi.org/10.1111/epi.12104

Trimble, M. R. (1991). *The Psychoses of Epilepsy*. Raven Press.

Turkistani, I. Y. A. (2004). Epilepsy in learning disabilities : Relevance and association with mental illness and behavioural disturbances. *Journal of Learning Disabilities*, *8*(1), 89-99. https://doi.org/10.1177/1469004704041707

Turky, A., Felce, D., Jones, G., & Kerr, M. (2011). A prospective case control study of psychiatric disorders in adults with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia*, *52*(7), 1223-1230. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03044.x

Tyrrell, J., Cosgrave, M., McCarron, M., McPherson, J., Calvert, J., Kelly, A., McLaughlin, M., Gill, M., & Lawlor, B. A. (2001). Dementia in people with Down's syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*(12), 1168-1174. https://doi.org/10.1002/gps.502

Tyrrell, J., Cosgrave, M. P., McLaughlin, M., & Lawlor, B. A. (1996). Dementia in an Irish population of Down's syndrome people. *Irish Journal of Psychological Medicine*, *13*(2), 51-54. https://doi.org/10.1017/S0790966700002408

Uggla, C., & Mace, R. (2015). Someone to live for : Effects of partner and dependent children on preventable death in a population wide sample from Northern Ireland. *Evolution and Human Behavior: Official Journal of the Human Behavior and Evolution Society*, *36*(1), 1-7. https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2014.07.008

Unwin, G., & Deb, S. (2010). The use of medication to manage behaviour problems in adults with an intellectual disability : A national guideline. *Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities*, *4*(3), 4-11. https://doi.org/10.5042/amhid.2010.0538

US Food and Drug Administration, Levenson, M., Rochester, C. G., Mentari, E., Hughes, A., Feeney, J., Stone, M., & Ware, J. (2008). *Statistical Review and Evaluation : Antiepileptic Drugs and Suicidality*. US Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/files/drugs/published/Statistical-Review-and-Evaluation--Antiepileptic-Drugs-and-Suicidality.pdf

van Bakel, M., Einarsson, I., Arnaud, C., Craig, S., Michelsen, S. I., Pildava, S., Uldall, P., & Cans, C. (2014). Monitoring the prevalence of severe intellectual disability in children across Europe : Feasibility of a common database. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *56*(4), 361-369. https://doi.org/10.1111/dmcn.12281

van Ool, J. S., Snoeijen-Schouwenaars, F. M., Schelhaas, H. J., Tan, I. Y., Aldenkamp, A. P., & Hendriksen, J. G. M. (2016). A systematic review of neuropsychiatric comorbidities in patients with both epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy & Behavior*, *60*, 130-137. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.018

Vastag, B. (2001). Suicide Prevention Plan Calls for Physicians' Help. *JAMA*, *285*(21), 2701-2703. https://doi.org/10.1001/jama.285.21.2701

Velioglu, S., Boz, C., & Özmenoglu, M. (2005). The impact of migraine on epilepsy : A prospective prognosis study. *Cephalalgia*, *25*(7), 528-535. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00912.x

Vitiello, B., Spreat, S., & Behar, D. (1989). Obsessive-compulsive disorder in mentally retarded patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *177*(4), 232-236. https://doi.org/10.1097/00005053-198904000-00007

Wallin, A. S., Sorjonen, K., Lager, A., & Falkstedt, D. (2020). Academic performance, subsequent socioeconomic status and suicide attempt in adulthood : Path analyses on Swedish cohort data. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *74*(12), 1002-1007. https://doi.org/10.1136/jech-2020-214402

Wechsler, D. (1981). *WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. Psychological Corporation.

Westerinen, H., Kaski, M., Virta, L., Almqvist, F., & Iivanainen, M. (2007). Prevalence of intellectual disability : A comprehensive study based on national registers. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *51*(Pt 9), 715-725. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.00970.x

White, P., Chant, D., Edwards, N., Townsend, C., & Waghorn, G. (2005). Prevalence of intellectual disability and comorbid mental illness in an Australian community sample. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *39*(5), 395-400. https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01587.x

Whitehouse, R. M., Tudway, J. A., Look, R., & Kroese, B. S. (2006). Adapting individual psychotherapy for adults with intellectual disabilities : A comparative review of the cognitive-behavioural and psychodynamic literature. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, *19*(1), 55-65. https://doi.org/10.1111/j.1468-3148.2005.00281.x

Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity : Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, *30*(4), 669-689. https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00064-7

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2021). *ATC classification index with DDDs*. World Health Organization.

Widom, C. S., DuMont, K., & Czaja, S. J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Archives of General Psychiatry*, *64*(1), 49-56. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.49

Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2012). Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *Journal of Neurology*, *259*(8), 1727-1731. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2

Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2015). Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*, *26*, 65-68. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018

World Health Organization. (1974). *Glossary of mental diseases and guidance to their classification*. World Health Organization.

World Health Organization. (1978). *Mental Disorders : Glossary and guide to their classification in accordance with The Ninth Revision of the International Classification of Diseases (ICD-9)*. World Health Organization.

World Health Organization. (1993). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders : Diagnostic Criteria for Research*. World Health Organization.

World Health Organization. (2014). *Preventing suicide : A resource for non-fatal suicidal behaviour case registration* (WHO press). World Health Organization.

World Health Organization. (2018). *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death- 11th Edition*. World Health Organization. https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f1207960454

World Health Organization. (2019). *World health statistics 2019 : Monitoring health for the SDGs : sustainable development goals*. World Health Organization.

World Health Organization. (2021). *Global Health Observatory Data Repository*. apps.who.int/ghodata

Xu, K. Y., Rossi, K. C., Kim, A. M., Jetté, N., Yoo, J. Y., Hung, K., & Dhamoon, M. S. (2018). Risk of readmission for suicide attempt after epilepsy hospitalization. *Epilepsy & Behavior*, *83*, 124-130. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.03.037

Yon, L., Misson, H., & Bellivier, F. (2010). Que nous apprennent les études par autopsie psychologique *?* In P. Courtet (Éd.), *Suicides et tentatives de suicide* (pp. 17-21). Lavoisier. https://doi.org/10.3917/lav.court.2010.01.0017

Yule, W. (1980). Educational achievement. In I. B. M. Kulig, M. Mernhardi, & G. Stores, *Epilepsy and behavior* (Swets and Zeittuyer).

Zaidi, A., Clough, P., Cooper, P., Scheepers, B., & Fitzpatrick, A. P. (2000). Misdiagnosis of epilepsy : Many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *Journal of the American College of Cardiology*, *36*(1), 181-184. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00700-2

Zaorsky, N. G., Zhang, Y., Tuanquin, L., Bluethmann, S. M., Park, H. S., & Chinchilli, V. M. (2019). Suicide among cancer patients. *Nature Communications*, *10, 207*. https://doi.org/10.1038/s41467-018-08170-1

Zwimpfer, T. J., Brown, J., Sullivan, I., & Moulton, R. J. (1997). Head injuries due to falls caused by seizures : A group at high risk for traumatic intracranial hematomas. *Journal of Neurosurgery*, *86*(3), 433-437. https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.3.0433

Annexes

Annexe 1. Liste des établissements pour adultes souffrant d'épilepsie en France (source : Collectif National Des Établissements Épilepsies CNDEE, 2017)

LE SECTEUR ADULTES

Les profils accueillis sont globalement plus homogènes que dans le secteur enfance, avec notamment une épilepsie pharmacorésistante pouvant être sévère et des troubles associés. Les structures les plus récentes ont un agrément FAM ou MAS. Les plus anciennes ont une offre plus diversifiée.

TRAVAIL ADAPTÉ

1 - ESAT Le Val
Localisation : **Mortagne-au-Perche (61)**
Gestionnaire : **ASPEC**
Accueil : **51 lits et 46 places**
Territoire de recrutement : **Grand Ouest et Île-de-France**
Spécificité : **plateau technique commun avec IME, accueils temporaires**
E-mail : **assistante.foyer@assoaspec.fr**
Tél. **02.33.85.85.72**
www.assoaspec.fr

2 - ESAT / PE Créteil
Localisation : **Créteil (94)**
Gestionnaire : **AAE**
Accueil : **50 places**
Territoire de recrutement : **Île-de-France**
Spécificité : **ESAT**
E-mail : **aae.creteil@free.fr**
Tél. **01.45.17.05.75**
www.aae-epilepsie.com

3 - ESAT La Teppe
Localisation : **Tain-l'Hermitage (26)**
Gestionnaire : **Association La Teppe**
Accueil : **65 places**
Territoire de recrutement : **régional et national**
Spécificités : **un établissement sanitaire** (centre de lutte contre l'épilepsie) **à partir de 17 ans avec des durées de séjour entre 2 et 4 ans et l'ensemble de la gamme des établissements et services médicosociaux**
E-mail : **admissions@teppe.org**
Tél. **04.75.07.59.96**

SOINS ET HÉBERGEMENT

1 - FAM, MAS de Mortagne-au-Perche
Localisation : **Mortagne-au-Perche (61)**
Gestionnaire : **ASPEC**
Accueil : **FAM « Résidence des Terres Noires »** (48 lits), **MAS « Résidence de la Colline »** (10 lits)
Territoire de recrutement : **Grand Ouest et Île-de-France**
Spécificités : **plateau technique commun avec IME, accueils temporaires**
E-mail : **assistante.foyer@assoaspec.fr**
Tél. **02.33.85.85.72**
www.assoaspec.fr

2 - FAM Les Rainettes
Localisation : **Broons (22)**
Gestionnaire : **Association 4 Vaulx - les Mouettes**
Accueil : **40 lits**
Territoire de recrutement : **Bretagne + départements limitrophes**
E-mail : **fam.lesrainettes@4vaulx-mouettes.com**
Tél. **02.96.84.78.00**

3 - FAM L'Essor
Localisation : **Fontenay-lès-Briis (91)**
Gestionnaire : **L'Essor**
Accueil : **40 lits**
Territoire de recrutement : **régional et national**
E-mail : **a.clave@lessor.asso.fr**
Tél. **01.69.17.16.18**

4 - MAS EPI GRAND EST Dommartin-lès-Toul
Localisation : **Dommartin-lès-Toul (54)**
Gestionnaire : **OHS Lorraine**
Accueil : **48 lits**
Territoire de recrutement : **Grand Est**
Spécificités : **adossé au COCEE, à l'IME de Flavigny et au SAMSAH EPIDOM Filière épilepsie Grand Est de l'OHS de Lorraine**
E-mail : **olivier.genin@ohs.asso.fr**
Tél. **03.83.43.13.30**

5 - FAM, MAS John Bost
Localisation : **La Force (24)**
Gestionnaire : **Fondation John Bost**
Accueil : **800 lits et places**
Territoire de recrutement : **Aquitaine + Grand Sud-Ouest**
Spécificités : **un site accueillant l'ensemble de la gamme des établissements et services médico-sociaux, aucun n'étant toutefois entièrement dédié à l'accueil des personnes épileptiques**
E-mail : **eliane.fleury@johnbost.fr**
Tél. **05.53.58.01.03**

6 - FAM Les 4 Jardins
Localisation : **Saint-Étienne-de-Saint-Geoirs (38)**
Gestionnaire : **Fondation Partage et vie**
Accueil : **40 lits**
Territoire de recrutement : **Rhône-Alpes**
E-mail : **direction.residence-foyerlesquatrejardins@fondationpartageetvie.org**
Tél. **04.76.93.79.01**
www.fondationpartageetvie.org

7 - CLE, FAM, MAS, Foyer d'hébergement, Foyer appartements, EHPAD La Teppe
Localisation : **Tain-l'Hermitage (26)**
Gestionnaire : **Association La Teppe**
Accueil : **CLE (115 lits), FAM (80 places), MAS (39 places), EHPAD (101 places), Foyer d'Hébergement (34 places), Foyer appartement (14 places)**
Territoire de recrutement : **régional et national**
Spécificités : **un établissement sanitaire** (centre de lutte contre l'épilepsie(CLE)) **à partir de 17 ans révolus et l'ensemble de la gamme des établissements et services médicosociaux**
E-mail : **admissions@teppe.org**
Tél. **04.75.07.59.96**
www.teppe.org

ACCOMPAGNEMENT AMBULATOIRE

1 - Hôpital de jour Lionel Vidart
Localisation : **Créteil (94)**
Gestionnaire : **AAE**
Accueil : **40 places**
Territoire de recrutement : **Île-de-France**
Spécificité : **Hôpital de jour**
E-mail : **aae.creteil@free.fr**
Tél. **01.45.17.05.70**
www.aae-epilepsie.com

2 - SAVS Sainte-Anne
Localisation : **Paris (75)**
Gestionnaire : **Hôpital Sainte-Anne**
Accueil : **40 places**
Territoire de recrutement : **Paris**
Spécificité : **adossé au pôle Neurologie de l'Hôpital et au dispositif Epi Emploi**
E-mail : **c.lepagnot@ch-sainte-anne.fr**
Tél. **01.45.65.83.01**
www.ch-sainte-anne.fr/Etablissement/Organisation-des-soins/Pole-MEDICO-SOCIAL/Le-SAVS-Epilepsies
www.savs-epilepsies.fr

3 - SAMSAH EPIDOM Dommartin-lès-Toul
Localisation : **Dommartin-lès-Toul (54)**
Gestionnaire : **OHS de Lorraine**
Accueil : **40 places**
Territoire de recrutement : **Meurthe et Moselle (principalement Nancy et agglomération)**
Spécificités : **adossé à la MAS EPIGRAND EST Filière épilepsie Grand Est de l'OHS de Lorraine**
E-mail : **olivier.genin@ohs.asso.fr**
Tél. **03.83.43.13.30**

4 - SAVS La Teppe
Localisation : **Tain-l'Hermitage (26)**
Gestionnaire : **Association La Teppe**
Accueil : **30 places**
Territoire de recrutement : **régionale et national**
Spécificités : **un établissement sanitaire** (centre de lutte contre l'épilepsie) **à partir de 17 ans avec des durées de séjour entre 2 et 4 ans et l'ensemble de la gamme des établissements et services médicosociaux**
E-mail : **admissions@teppe.org**
Tél. **04.75.07.59.96**
www.teppe.org

5 - Appartements regroupés Rennes
Habitat Regroupé Saint-Cyr-de-Rennes
Gestionnaire : **SAMS APF**
SAAD : ADMR
Porteur : **EPI Bretagne**
Tél. **06.43.56.75.89**
www.epibretagne.org/content/projet-dhabitat-regroupé

Annexe 2. Formulaire d'extraction des données pour la revue systématique et méta-analyse

Data extraction form – adapted from Cochrane Collaboration

Notes on using data extraction form:

- Be consistent in the order and style you use to describe the information for each report.
- Record any missing information as unclear or not described, to make it clear that the information was not found in the study report(s), not that you forgot to extract it.
- Include any instructions and decision rules on the data collection form, or in an accompanying document. It is important to practice using the form and give training to any other authors using the form.

Title of the systematic review:

General Information

Date form completed *(dd/mm/yyyy)*	08/07/2020
Name/ID of person extracting data	Basma Akrout
Contact details of person extracting data	Basma.akrout@etu.parisdescartes.fr
Reference citation (full citation)	
Study author contact details (Email)	
Publication type *(e.g. full report, abstract, letter)*	Systematic review and meta analysis
Notes:	

Study details

Study Name	
Author	
Year of publication	
Journal Name	
Volume, Issue, Page	
Status (published, ongoing etc)	
Notes	

1

DO NOT PROCEED IF STUDY EXCLUDED FROM REVIEW

Characteristics of included studies

Participants

	Description *Include comparative information for each intervention or comparison group if available*		Location in text or source *(pg & ¶/fig/table/other)*
Population description *(from which study participants are drawn)*			
Setting *(e.g. intensive care unit, service providers, institutions, day care centre etc)*			
Method of recruitment of participants *(e.g. phone, mail, clinic patients)*			
Informed consent obtained	☐ Yes ☐ No ☐ Unclear		
Study Group	Age of participants		
	Number of participants by sex	M: W:	
	Type of epilepsy (e.g. high frequency: 20, low frequency:18)		
	Type of pharmacological regime		
	Severity of intellectual disability		
	IQ (if reported)		
	Co-morbidities (physical and other)		
Control Group	Age of participants		
	Number of participants by sex	M: W:	

	Type of epilepsy (e.g. high frequency, low frequency or type of seizure etc.)		
	Type of pharmacological regime		
	IQ (if reported)		
	Co-morbidities (physical and other)		
State different types of problem behaviours identified			
Notes:			

Methods

	Descriptions as stated in report/paper	**Location in text or source** *(pg & ¶/fig/table/other)*
Aim of study *(e.g. efficacy, equivalence, pragmatic)*		
Design *(e.g. parallel, crossover, non-RCT, controlled study)*		
Sampling technique (e.g. random)		
Method of establishing Diagnosis	For psychiatric disorders: For ID:	

Outcomes

Copy and paste table for each outcome.

Outcome 1

	Description as stated in report/paper						Location in text or source *(pg & ¶/fig/table/other)*
Primary outcome if dichotomous (e.g. %)	Number of psychiatric disorders (Epilepsy group)	Total number of participants (N; Epilepsy group)	Number of psychiatric disorders (non-epilepsy group)	Total control number of participants (N; non-epilepsy group)			
Primary outcome if continuous	Mean (Epilepsy; EP group)	SD (EP)	N (EP)	Mean (non-epilepsy group)	SD (non-epilepsy group)	N	
Statistical methods used and appropriateness of these *(e.g. proportion, %, risk ratio, odds ratio)*							
Secondary outcome							
Number of missing data							
Reason for missing data							
Other							
Is outcome/tool validated?	☐ Yes ☐ No ☐ Unclear						
Notes:							

Other information

	Description as stated in report/paper	Location in text or source *(pg & ¶/fig/table/other)*
Key conclusions of study authors		
References to other relevant studies		
Correspondence required for further study information *(from whom, what and when)*		
Notes:		

Other

Study funding sources *(including role of funders)*		
Possible conflicts of interest *(for study authors)*		
Notes:		

Annexe 3. Formulaire SIGN 50 d'évaluation du risque de biais

SIGN	**Methodology Checklist 4: Case-control studies**

Study identification (*Include author, title, year of publication, journal title, pages*)

Guideline topic:	Key Question No:	Reviewer:

Before completing this checklist, consider:

1. Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.

Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question ☐ 2. Other reason ☐ (please specify):

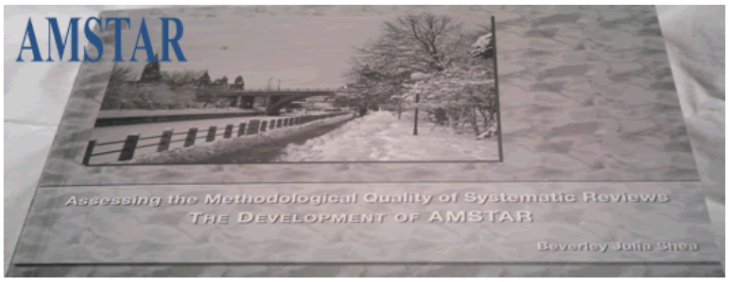
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY

In an well conducted case control study:		***Does this study do it?***
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.[i]	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
SELECTION OF SUBJECTS		
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations.[ii]	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls.[iii]	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?[iv]	Cases: Controls:
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.[v]	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls.[vi]	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐

1.7	It is clearly established that controls are non-cases.[vii]	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
ASSESSMENT		
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.[viii]	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐ Does not apply ☐
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way.[ix]	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
CONFOUNDING		
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.[x]	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
STATISTICAL ANALYSIS		
1.11	Confidence intervals are provided.[xi]	Yes ☐ No ☐
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? [xii]	High quality (++) ☐ Acceptable (+) ☐ Unacceptable – reject 0 ☐
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes ☐ No ☐
2.4	**Notes.** Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..	

Annexe 4. Résultats de l'évaluation de la revue systématique et méta-analyse sur AMSTAR 2

You are viewing as a guest Login



Home About Us Publications Checklist FAQs Contact Us

AMSTAR 2 Results

Printer Friendly Version

Article Name: Association among adult intellectual disabilities, epilepsy and psychiatric

You are currently logged on as Guest. You need to be logged on as a member to submit your score.
Log On

Association among adult intellectual disabilities, epilepsy and psychiatric is a High quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes Yes Yes Yes Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	YesYesYesYesYesYesYes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes Yes Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes

	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
RCT	Yes
NRSI	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes
	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCT	Yes
NRSI	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes
	Yes
	Yes
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes
	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes
	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes
	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes
	Yes
	Yes

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Portfolio de la doctorante

Conformément à l'article 15 de l'arrêté du 25 mai 2016 fixant le cadre national de la formation et les modalités conduisant à la délivrance du diplôme national de doctorat (JORF 0122 du 27 mai 2016, texte 10), cette partie de la thèse présente une « liste individualisée de toutes les activités du doctorant durant sa formation, incluant enseignement, diffusion de la culture scientifique ou transfert de technologie, et valorisant les compétences qu'il a développées pendant la préparation du doctorat ».

Formations diplômantes

2020 : Diplôme universitaire « Santé, maladie, soins et compétences culturelles » - Université de Paris, France

2018 : Master spécialité Recherche « Psychologie du développement cognitif et social de l'enfant et de l'adolescent » - Université Paris Descartes, France

2016 : Master spécialité Clinique « Psychologie clinique de l'enfant et de l'adolescent » - Université Tunis El Manar, Tunisie

2013 : Licence fondamentale en Psychologie - Université Tunis El Manar, Tunisie

Activités professionnelles

1. **Activité clinique**

A partir de janvier 2022 : Psychologue clinicienne – 100% (37,5h)

Association Anne-Marie Rallion : Centre d'Activités de Jour Suzanne Aussaguel et Etablissement et Service d'Aide par le Travail Les Ateliers Agnès Bossart-Rallion, Paris (75) :

- Prise en charge psychologique d'adultes en situation de handicap mental et/ou psychique
- Animation de groupes de parole
- Coordination des activités de stimulation cognitive
- Participation au Comité de Pilotage de la promotion de la bientraitance (développement d'une charte de bientraitance spécifique à l'association)
- Coordination des prises en charge avec différents acteurs externes
- Contribution au projet personnalisé du résident/travailleur handicapé

Juin 2018 – Décembre 2021 : Psychologue clinicienne - 52% (18h)

Fondation Leopold Bellan : Hôpital de jour neuropsychiatrique Lionel Vidart et Etablissement et Service d'Aide par le Travail Madeleine Viguié pour adultes épileptiques (anciennement Association l'Aide à l'Epileptique), Créteil (94) :

- Prise en charge psychologique intégrative des troubles psychiatriques de patients adultes souffrant d'épilepsie et troubles neurodéveloppementaux
- Réalisation de bilans neuropsychologiques
- Remédiation cognitive auprès de patients souffrant d'épilepsie avec ou sans déficience intellectuelle
- Coordination des activités de stimulation cognitive au sein de l'Hôpital de Jour
- Conception du programme d'éducation affective et sexuelle

- Co-pilotage de l'Evaluation des Pratiques Professionnelles pour la promotion de la bientraitance (développement d'une charte de bientraitance spécifique à l'institution, groupes de travail, questionnaires d'évaluation, etc.)
- Contribution au projet de soins personnalisé ainsi qu'au projet institutionnel
- Supervision d'une stagiaire en troisième année de licence en psychologie

2. Activités d'enseignement

De 2019 à 2020 : Vacations d'enseignement, Institut de Psychologie, Université de Paris.

Total de 62 heures de vacations sur les unités :

- Anglais pour psychologues SLP2ANP : Travaux dirigés et correction des examens pour deux groupes d'étudiants en première année de Licence en Psychologie.
- Travail Individuel Supervisé TIS1 : Supervision et correction des travaux de recherche de quatre groupes d'étudiants en première année de Licence en Psychologie.
- Applications cliniques dans les maladies chroniques CLIN : Présentation de la psychopathologie associée à la déficience intellectuelle et à l'épilepsie auprès d'une promotion d'étudiants en première année de Master de Psychologie Clinique de la Santé.

3. Activités de recherche en dehors de la thèse

- Révision d'articles pour le British Journal of Psychiatry (n= 4).
- Collaboration avec le Professeur Deb Shoumitro et Mme Limbu Bharati du Collège Impérial de Londres sur une revue systématique avec méta-analyse sur les troubles du comportement en lien avec l'épilepsie dans la population souffrant de déficience

intellectuelle. La contribution a abouti à une publication dans le British Journal of Psychiatry Open.

Référence de la publication :

Deb, S., **Akrout Brizard, B**., & Limbu, B. (2020). Association between epilepsy and challenging behaviour in adults with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analyses. *British Journal of Psychiatry Open, 6* (5), 1-17. https://doi-org /10.1192/bjo.2020.96

- Collaboration avec Mme Baeza-Velasco (directrice de thèse) de l'Université de Paris dans la supervision du Travail d'étude de Recherche d'une étudiante en première année de master de Psychologie clinique, psychopathologie et psychologie de la santé. Le mémoire de l'étudiante porte sur la douleur et la qualité de vie chez les adultes souffrant de déficience intellectuelle et l'épilepsie.
- Participation à l'étude comparative de la comorbidité psychiatrique dans le syndrome d'Ehler Danlos et la polyarthrite rhumatoïde pilotée par Mme Baeza-Velasco, à travers la passation d'entretiens de recherche.

  Référence de la contribution :

  Kalisch, L., Baeza-Velasco, C., **Akrout Brizard, B.,** Besson, L., Hamonet, C., Messer, L., Mallick, A., & Spielmann, L. (en cours de rédaction). Psychopathology in women with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a comparative cross-sectional study.
- Collaboration avec le Professeur Aman de l'Université d'Ohio pour la traduction de la deuxième version de l'échelle de comportements problématiques - Aberrant Behaviour Checklit en Français.

  Référence de la contribution :

Akrout Brizard, B. (February & March 2020). Translated segments of Aberrant Behavior Checklist, Second Edition (ABC-2) into French to be consistent with 2017 revision of English-language/ Aberrant Behavior Checklist. Aman, M.G. & Singh, N.N. (2017). *Aberrant Behavior Checklist Manual, Second Edition*. East Aurora, NY: Slosson Educational Publications, Inc.

Activités de diffusion scientifique

1. Articles

Articles publiés dans des revues à comité de lecture

Akrout Brizard, B., Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., Leboyer, M., Kahn, J.P., & Baeza-Velasco, C. (2022) Epilepsy and associated factors among adults hospitalized for attempted suicide. *Journal of Clinical Psychiatry, 83*(3):21m14207. https://doi.org/10.4088/JCP.21m14207

Akrout Brizard, B., Limbu, B., Baeza-Velasco, C., & Deb, S. (2021). Association between epilepsy and psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry Open, 7*(3). https://doi.org/10.1192/bjo.2021.55

Deb, S., **Akrout Brizard, B.,** & Limbu, B. (2020). Association between epilepsy and challenging behaviour in adults with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analyses. *British Journal of Psychiatry Open, 6* (5). https://doi.org/10.1192/bjo.2020.96

2. Communications affichées

Akrout Brizard, B., Limbu, B., Baeza-Velasco, C., & Deb, S. (2022, 1 avril). Is epilepsy a risk factor for developing psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities? A systematic review and meta-analysis. [Communication affichée]. Royal College of Psychiatrists ID Faculty conference.

Deb, S., **Akrout Brizard, B.,** & Limbu, B. (2022, 1 avril). Is epilepsy a risk factor for behaviours that challenge in adults with intellectual disabilities? A systematic review and meta-analysis. [Communication affichée]. Royal College of Psychiatrists ID Faculty conference.

Akrout Brizard, B., Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., Leboyer, M., Kahn, J-P., Baeza-Velasco, C. (2021, 1 - 4 décembre). Prévalence de l'épilepsie et les facteurs associés chez les adultes hospitalisés pour tentative de suicide. [Communication affichée]. 13ème Congrès Français de Psychiatrie, Montpellier, France (Poster disponible en virtuel jusqu'au 28 mars 2022).

Akrout Brizard, B., Courtet, P., Jaussent, I., Lopez-Castroman, J., Leboyer, M., Kahn, J-P., Baeza-Velasco, C. (2021, 19 novembre). Epilepsy and associated factors in hospitalized suicide attempters. [Communication affichée]. 16èmes Journées Scientifiques des Jeunes Chercheurs, Lille, France (virtuel).

Akrout, B., Baeza-Velasco, C. (2019, 13 - 16 novembre). Psychopathology in adults with epilepsy and intellectual disability: a narrative review. [Communication affichée]. XII International and XVII National Congress of Clinical Psychology, Santander, Spain.

Akrout Brizard, B., Baeza-Velasco, C. (2019, 7 - 10 octobre). Psychopathologie des adultes avec épilepsie et déficience intellectuelle : Revue narrative de la littérature. [Communication affichée]. 22èmes Journées Françaises de l'épilepsie, Paris, France.

Akrout Brizard, B., Baeza-Velasco, C. (2019, 6 mai). Impact of epilepsy on the health of adults with intellectual disability: A study protocol. [Communication affichée]. Journée doctorale du Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé, Université Paris Descartes, Paris, France.

Formations de la doctorante

1. Formations validées par l'école doctorale (total 16 jours)

Date	Intitulé de la formation	Organisateur	Catégorie	Nombre de jours
27.02.2019	Module C : Ethique et recherche	ED	Généraliste	1
02.12.20190 3.12.201904 .12.2019	S'initier à l'innovation sociale et responsable	CFDip	Entreprise et organisations	3

22.11.2019	Sensibilisation au risque attentat	Formation externe : SOFIS	Généraliste	1
13.12.2019 09.01.2020	La bientraitance	Formation externe : ANDESI	Outils et méthodes	2
24.02.2020	Get prepared for an international career	CFDIP	Entreprise et organisations	1
21.02.2020	Écrire sa thèse en 2 mois : efficacité, audace et réussite	CFDip	Outils et méthodes	0.5
22.01.2020 23.01.2020	Module B: Statistiques : Analyse de données	ED	Outils et méthodes	2
09.10.2020	Scénarisation pédagogique selon le principe de l'alignement pédagogique	CFDip	Enseignement /Pédagogie	1
29.02.20202 2.10.202027 .10.2020	Module J : Ecriture Clinique	ED	Outils et méthodes	1.5
20.11.2020	Les différents types de titre de séjour en France pour les doctorants étrangers ou en post-études	CFDip	Généraliste	0.5
16.11.2020	EEC26 - Premier pas vers l'entreprenariat : Ouvrir sa première entreprise - Statut de micro-entreprise de A à Z – les contraintes et les astuces administratives	CFDip	Outils et méthodes	0.5

14.12.2020 15.12.2020	AFGSU1	Formation externe : Sauve performance	Outils et méthodes	2

2. Formations complémentaires

- Formation à l'éducation thérapeutique du patient épileptique IPCEM (40 heures).

Autres activités scientifiques

- Membre de l'Association Francophone de Psychologie de la Santé
- Membre de la Fédération Française des psychologues et de psychologie
- Anciennement membre de la Ligure Française de Lutte contre l'Epilepsie
- Participation à l'organisation des journées doctorales du Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé ayant eu lieu en mai 2019.

Articles publiés

BJPsych Open (2021)
7, e95, 1–21. doi: 10.1192/bjo.2021.55

Review

Association between epilepsy and psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities: systematic review and meta-analysis

Basma Akrout Brizard, Bharati Limbu, Carolina Baeza-Velasco and Shoumitro Deb

Background

Psychiatric disorders, such as depression and anxiety, are commonly associated with epilepsy in the general population, but the relationship between psychiatric disorders and epilepsy among adults with intellectual disabilities is unclear.

Aims

To conduct a systematic review and meta-analysis to assess whether epilepsy is associated with an increased rate of psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities.

Method

We included literature published between 1985 and 2020 from four databases, and hand-searched six relevant journals. We assessed risk of bias by using SIGN 50 and the Cochrane risk of bias tool. Several meta-analyses were carried out.

Results

We included 29 papers involving data on 9594 adults with intellectual disabilities, 3180 of whom had epilepsy and 6414 did not. Of the 11 controlled studies that compared the overall rate of psychiatric disorders between the epilepsy and non-epilepsy groups, seven did not show any significant inter-group difference. Meta-analysis was possible on pooled data from seven controlled studies, which did not show any significant inter-group difference in the overall rate of psychiatric disorders. The rates of psychotic disorders, depressive disorders and anxiety disorders were significantly higher in the non-epilepsy control groups compared with the epilepsy group, with effect sizes of 0.29, 0.47 and 0.58, respectively. Epilepsy-related factors did not show any definite association with psychiatric disorders.

Conclusions

It is difficult to pool data from such heterogeneous studies and draw any definitive conclusion because most studies lacked an appropriately matched control group, which will be required for future studies.

Keywords

Intellectual disabilities; epilepsy; psychiatric disorders; systematic review; meta-analysis.

Copyright and usage

© The Author(s), 2021. Published by Cambridge University Press on behalf of the Royal College of Psychiatrists. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Intellectual disabilities are a group of aetiologically diverse conditions originating during the developmental period, characterised by significantly below-average intellectual functioning and adaptive behaviour that are approximately two or more standard deviations below the mean, based on appropriately normed, individually administered standardised tests.[1]

Epilepsy in adults with intellectual disabilities

The prevalence of epilepsy is much higher in adults with intellectual disabilities (>25%) than in the general population (1%).[2] Compared with the general population, epilepsy among adults with intellectual disabilities is not only more prevalent, but often manifests as multiple seizure types, starts at an early age, is of longer duration and is more treatment-resistant (around 30% in the general population compared with >70% in people with intellectual disabilities).[3] Diagnosing epilepsy and seizure types can be difficult in this population. For example, stereotypy, cardiac syncope and non-epileptic attack disorders may all mimic epileptic seizures. On the other hand, absence and partial seizures may be particularly challenging to detect in this population.[4] Thus, both a false positive and a false negative diagnosis are possible.[4] Also, people with intellectual disabilities are more prone to die from sudden unexpected death in epilepsy.[5]

Epilepsy and psychiatric disorders in the general population

Studies in the general population found an increased rate of psychiatric disorders in adults with epilepsy. For example, the prevalence of mood and anxiety disorders is reported to be 20–30%, whereas psychoses are estimated to be 2–7% in the general population with epilepsy.[6] These figures are higher than the point prevalence of 17% of mood and anxiety disorders and 1–2% of psychoses observed among the general population who do not have a diagnosis of epilepsy.[7] The affective disorders tend to be present at all stages of epilepsy, whereas psychosis is particularly prevalent in the post-ictal phase.

Psychiatric disorders in intellectual disabilities

If problem (challenging) behaviour and autism spectrum disorder (ASD) are included, the overall rate of mental ill health seems higher in adults with intellectual disabilities (40.9%)[8] than in the general population (16%).[9] However, excluding the diagnosis of ASD and problem behaviour, the rate of overall functional psychiatric disorders (14.5%)[8,10] is similar to that in the general population (16%).[9] The point prevalence of psychosis including schizophrenia is significantly higher in adults with intellectual disabilities (3.4–4.4%)[10–12] compared with adults without intellectual disabilities (1%).[9,13] Although depressive symptoms are reported in 16.5% of adults with intellectual disabilities, the rate of major depressive disorder seems similar in both adults with intellectual disabilities (2.2–8%)[8,10,12] and adults without intellectual disabilities (2.1%).[9] The rate of anxiety disorder seems higher in adults with intellectual disabilities (14%)[12] than in the general population (10%).[13] However, diagnosis of psychiatric disorders could be difficult in many adults with intellectual disabilities,

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

particularly those who have a severe and profound intellectual disability and cannot communicate their thoughts and feelings to others.[14] Therefore, both a false positive and a false negative diagnosis are possible.

The need for this systematic review

The question of whether there is an association between epilepsy and psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities remains unanswered. We found only one systematic review of neuropsychiatric conditions in people with intellectual disabilities[15] that included 15 studies, but only two of these are specifically on psychiatric disorders *per se*, and the rest are mostly on problem behaviour. Also, the previous review included participants of all ages and did not present data separately on adults, which is the focus of the current review. We have already published a systematic review with meta-analysis specifically on the relationship between epilepsy and problem behaviour in adults with intellectual disabilities.[16] As there is currently no published systematic review and meta-analysis available specifically on the association between psychiatric disorders and epilepsy in adults with intellectual disabilities, we have carried out a systematic review and meta-analysis on studies that explored this relationship. We have concentrated on studies of adults with intellectual disabilities only, as the issues concerning children with intellectual disabilities are different from those of adults.

Method

Search strategy

Protocol and search strategy were based on the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) guidelines[17] and the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) checklist.[18] The study was registered with PROSPERO, under registration number CRD42020178083.

Four electronic databases were searched for relevant studies: EMBASE, PsycINFO, PubMed and DARE. The electronic search focused on articles published in English and French, between 1 January 1985 and 31 May 2020. Hand-searching for relevant articles was carried out in the past 10 years of issues, from January 2000 to June 2020, in the following journals: *Seizure*, *Epilepsia*, *Epilepsy & Behavior*, *Journal of Intellectual Disability Research*, *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* and *Research in Developmental Disabilities*. Only quantitative studies were searched.

Search terms

Each database was searched using terms for intellectual disability, epilepsy and psychiatric disorders.

Terms for intellectual disabilities were: 'Intellectual disability' OR 'Learning disability' OR 'Learning disorder' OR 'Learning difficulties' OR 'Mental disabilities' OR 'Neurodevelopmental disorders' OR 'NDD' OR 'ID' OR 'LD' OR 'Mental retardation' OR 'Mental handicap' OR 'Mental deficiency'.

The following search terms were used to cover psychiatric disorders: 'Psychiatric illness' OR 'Psychiatric disorders' OR 'Schizophrenia' OR 'Psychosis' OR 'Depression' OR 'Major depressive disorder' OR 'Bipolar disorder' OR 'Mania' OR 'Hypomania' OR 'Anxiety disorders' OR 'Anxiety' OR 'Obsessive-Compulsive Disorder' OR 'OCD' OR 'Phobia' OR 'Phobic disorders' OR 'Personality disorder' OR 'Dementia'.

Terms for epilepsy were: 'Epilepsy' OR 'Epilepsy syndrome' OR 'Seizures' OR 'Seizure disorders' OR 'Epileptic seizures' OR 'AED' OR 'Anti-epileptic drugs'.

Criteria for selecting studies for this review

A list of eligibility criteria, based on PROSPERO guidelines[17] and *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*,[19] was adapted. The eligibility criteria for the review were (a) an epilepsy and intellectual disabilities group compared with a non-epilepsy group of adults with intellectual disabilities alone (if the study did not have a non-epilepsy control group, the study had to provide information on psychiatric disorders, epilepsy-related factors and anti-epileptic drug regimen); (b) all participants had intellectual disabilities; (c) all participants were defined as adults by the authors and (d) a minimum sample size of ten participants.

Types of studies

This review included studies with different designs. Both randomised and non-randomised studies, and both controlled and non-controlled observational or cross-sectional studies, were included. Controlled studies with both matched and non-matched control groups were included.

We included studies that compared the overall rate of psychiatric disorders, as well as different types of psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities and epilepsy, with a group of adults with intellectual disabilities without epilepsy within the same cohort.

We also included studies that included participants with intellectual disabilities and epilepsy, but no participants with intellectual disabilities without epilepsy. These studies allowed assessment of the association of psychiatric disorders with epilepsy-related variables.

Studies were included regardless of the method used to assess the rate of any psychiatric disorders and specific psychiatric disorders, such as affective disorders, psychosis, anxiety disorders, personality disorders and dementia. In that, studies reporting data with standardised assessment tools, case notes, symptom checklists and semi-structured interviews administered by clinicians or trained professionals were included.

Types of participants

All participants were adults aged ≥16 years, had intellectual disabilities (all levels of severity) and had various types of psychiatric disorders. This review focuses on data on psychiatric disorders and does not present data on problem behaviour, as a separate systematic review has been published recently on the association between epilepsy and challenging (problem) behaviour in adults with intellectual disabilities.[16]

Ethical approval was not required for this study because no individual patient-related data were collected or analysed.

Secondary outcome

Comparison between epilepsy and non-epilepsy groups was carried out for different types of psychiatric disorders (psychotic disorders, depressive disorders, anxiety disorders, personality disorders and dementia). To identify the role of different epilepsy-related factors in the development of psychiatric disorders, data on subgroup comparisons according to types of seizures, frequency of seizures and drug regimen (e.g. polypharmacy versus mono-pharmacy) were collected.

Selection process

After completion of each database search, references were recorded on Zotero reference management software version 5.0.77 for Windows (Corporation for Digital Scholarship, George Mason University, US; see https://www.zotero.org/download/).[20] Titles were searched for key terms. Non-human studies, studies involving children and people without intellectual disabilities were removed. Duplicates were identified by Zotero, and removed manually by

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

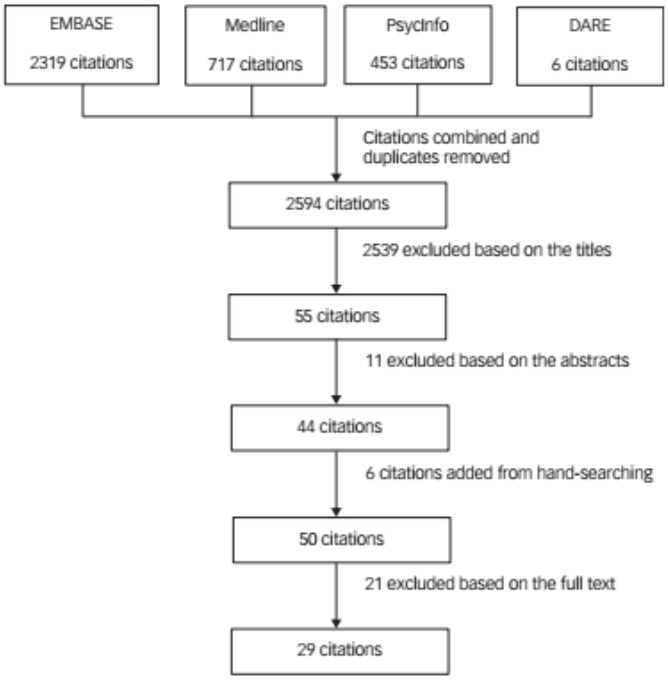


Fig. 1 Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis flow chart of the study selection process.

the first author (B.A.B.). Independent screening of the remaining abstracts was carried out by B.A.B. and B.L., using pre-piloted eligibility criteria. The review authors were blind to each other's scores. Discrepancies identified were reviewed and discussed until resolution of differences by consensus. Full texts were gathered for the studies that met the inclusion criteria or the ones marked as uncertain. The full texts were then reviewed and assessed by both reviewers (B.A.B. and B.L.), using the same eligibility checklist that was used for screening abstracts.

The selection process is reported in a PRISMA flow diagram (see Fig. 1). It was not necessary for a third review author (S.D.) to arbitrate.

Data extraction

Data from studies meeting eligibility criteria were extracted by both reviewers (B.A.B. and B.L.), using a standardised data extraction proforma adapted from the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (see Supplementary Appendix 1 available at https://doi.org/10.1192/bjo.2021.55).[21] The third review author (S.D.) checked the collected data for accuracy. Data extraction started on 8 July 2020. We have presented data separately on the more recently published studies since 2010 because definitions of epilepsy, intellectual disabilities and psychiatric disorders have changed in the past decade.

Meta-analysis

We used RevMan version 5.3 for Windows 10 (The Cochrane collaboration, London, UK; see https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download) meta-analysis software for the random-effects model. The random-effects model was used because of differing study designs.

As most studies presented prevalence rates among different groups but a few others presented the mean and s.d., we only included studies presenting prevalence rates of psychiatric disorders in each group (epilepsy versus non-epilepsy group) for meta-analysis. A forest plot was constructed for comparison, for which we reported the pooled odds ratio, 95% confidence interval and a *P*-value. The statistical significance level was set at $P < 0.05$. Heterogeneity was tested with χ^2 and I^2 values. Heterogeneity was considered minimal when under 40% and substantial when over 50%, according to guidelines from the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.[21] Sensitivity analysis was carried out when heterogeneity was considered substantial.

Risk of bias assessment

The Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN 50) checklist[22] was used to assess the quality of the 29 included studies. Additionally, the risk of bias for 25 controlled studies was assessed by the Cochrane risk of bias tool.[23]

Confidence in the cumulative estimate

We assessed publication bias with a funnel plot and Egger's test, and assessed the included studies for consistency and precision. We excluded any studies deemed of low quality. We assessed the quality of the systematic review by using A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2nd edition (AMSTAR-2) criteria (see Supplementary Appendix 2).[24]

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Results

Search findings

A total of 2594 articles were screened based on titles. After screening with the eligibility criteria, 2539 articles were excluded. The remaining 55 abstracts were in English, and no studies in French were selected for abstract screening. We screened 55 abstracts with the eligibility criteria, and excluded 11 citations.

With an additional six citations detected through hand-searching and cross-referencing, a total of 50 full texts were screened with the eligibility criteria. Of these, 29 articles met the eligibility criteria and were ultimately included in the systematic review (see Fig. 1). A list of excluded articles with the reason for exclusion is presented in Supplementary Appendix 3.

Included studies

Twenty-nine papers were included in our systematic review. Three articles published data on the same cohort but different outcome measures. Six studies included participants >16 years of age, three studies included participants >17 years of age and three stated that the participants were adults. We have included all these studies, as authors defined the study population as adults, and age cut-off for defining adulthood varies from country to country. for legal and administrative purposes. Of the 29 studies, 11 were controlled studies of comparison of the overall rate of psychiatric disorders (two of which were matched), and 14 were controlled studies that presented data on specific psychiatric disorders between epilepsy and non-epilepsy groups. Four studies included only participants with intellectual disabilities and epilepsy, and did not have a control group. Table 1 presents data from studies that compared data on the overall rate of psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities and epilepsy and adults with intellectual disabilities who did not have epilepsy. In two studies,[25,26] the groups were matched, and the number of participants remained the same in the epilepsy and non-epilepsy groups. In the remaining nine studies, the two groups of adults with intellectual disabilities with and without epilepsy were not matched. [10,27–34] In the unmatched studies, the prevalence of psychiatric disorders was collected in a larger sample of adults with intellectual disabilities, only a proportion of whom (around 27%) had epilepsy. The rates of psychiatric disorders were compared between adults with intellectual disabilities with and without epilepsy within the same sample, but the two groups were not matched.

Table 2 presents data on the rates of different types of psychiatric disorders with comparisons between epilepsy and non-epilepsy groups of adults with intellectual disabilities. Table 3 includes data on epilepsy-related factors associated with psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities and epilepsy. Table 4 presents data separately on the studies published in the past decade (2010 onward).

Of the included studies, 20 were in the UK, four were in Ireland, two were in the USA, two were in the Netherlands and one was in Denmark.

The studies present data from a total sample of 9594 adults with intellectual disabilities, which included 3180 with epilepsy and 6414 without epilepsy.

Diagnosis

Intellectual disabilities

Included studies used different methods to diagnose intellectual disabilities and evaluate severity. Six studies[11,25,30,35–37] used standardised evaluation of intellectual disabilities with various psychometric tests, such as Wechsler Adult Intelligence Scale[38] and Vineland Adaptive Behaviour Scales.[39,40] Six studies referred to ICD criteria for intellectual disabilities diagnosis, with one study[32] referring to the eighth edition,[41] one study[42] referring to the ninth edition[43] and four studies[27,29,33,44] referring to the tenth edition.[45] One study[46] used the DSM-IV-TR[47] to diagnose intellectual disabilities.

Epilepsy

Epilepsy diagnosis was based on Gunn and Fenton's 1969 operational definition[48] in four studies.[25,35,42,49] Five studies[37,44,46,50,51] referred to the International League Against Epilepsy criteria.[52,53]

Psychiatric disorders

The methods used to define and assess psychiatric disorders differed across the selected studies. Seven studies used a retrospective design and collected data from case notes.[50,54–59] Four studies[27,28,50,59] assessed psychiatric disorders based on ICD-10 criteria,[45] and two other studies[25,42] used the DSM-III-R.[60]

Of the studies that used validated instruments, three[11,30,36] used the Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities Checklist (PAS-ADD)[61] and one[62] used the short version of the tool (mini PAS-ADD).[63] Only one study[10] used a stringent epidemiological methodology by using a three-stage process for diagnosis. In stage 1, the authors screened the sample with the mini PAS-ADD interview.[63] Those who met caseness criteria according to the mini PAS-ADD interview[63] were further interviewed in stage 2, using the full PAS-ADD interview.[64] In stage 3, information from the full PAS-ADD interview was used to make a psychiatric diagnosis according to the ICD-10 criteria.[46] One study each used the Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped-II,[31,65] the Psychopathology Instrument for Mentally Retarded Adults[26,66] and the Autism Spectrum Disorders-Comorbidity for Adults.[46,67]

Two studies[35,49] used the Standardized Assessment of Personality[68] to evaluate personality disorders, and two studies[44,51] used the Test for Severe Impairment[69] and the Down's Syndrome Mental Status Examination[70] to evaluate dementia. To evaluate anxiety and depressive disorders, two studies[37,71] used the Anxiety, Depression, And Mood Scale,[72] with one study[71] also using the PAS-ADD interview[64] for diagnosis of anxiety disorders.

Statistical methods used

Descriptive statistics, χ^2-test, logistic regression analysis and univariate and multivariate regression analyses were used.

Outcome

The overall rate of psychiatric disorders

We identified 11 controlled studies that compared the rate of psychiatric disorder in epilepsy and non-epilepsy groups, seven[10,26,29–32,34] of which showed no significant inter-group difference between epilepsy and non-epilepsy groups. Two studies[25,28] showed a significantly higher rate of psychiatric disorders in the non-epilepsy group. One study[33] reported a significantly higher rate of psychiatric disorders in the epilepsy group, and another showed a higher rate of psychological symptoms (as opposed to psychiatric disorders) in the epilepsy group compared with the non-epilepsy control group[33] (see Tables 1 and 4). The findings of the studies published since 2010 (see Table 4) are similar to those that were published before 2010.

Rates of different types of psychiatric disorders

Tables 2 and 4 present data from 18 studies that reported rates of different types of psychiatric disorders.

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Table 1 The rates of psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities and with and without epilepsy

Reference	Sample, control group, study design	Age, years	Intellectual disability diagnosis	Epilepsy diagnosis	Measures used	Statistical analysis	Results
Matched control group							
Deb and Hunter, 1991[25]/UK	150 with intellectual disabilities and epilepsy matched with 150 with intellectual disabilities alone	20–77	Various psychometric tests (WAIS, WAIS-R, Raven's progressive matrices, Peabody Picture Vocabulary Test, Vineland Social Maturity Scale)	At least three epileptic seizures in 2 years, according to Gunn and Fenton's (1969)[68] operational definition	Screening with PAA followed by PSE interview followed by a DSM-III-R diagnosis	χ^2	The non-epilepsy group (31.33%) showed a significantly higher rate of psychiatric disorders than the epilepsy group (19.33%) ($\chi^2 = 4.036$, d. f. 1, $P < 0.05$); 32% of those with mild-to-moderate intellectual disabilities compared with 17% with severe intellectual disabilities had a psychiatric disorder ($P < 0.01$)
Matthews et al, 2008[26]/UK	55 with intellectual disabilities and epilepsy matched with 55 with intellectual disabilities alone	18–78	No diagnosis: keyword searches of computerised notes and records of medication	No diagnosis: keyword searches of computerised notes and records of medication	PIMRA	χ^2	No significant inter-group difference in the proportion of participants meeting the PIMRA threshold level indicating a possible psychiatric disorder (54.5% for the epilepsy group compared with 44.4% for the non-epilepsy control group, $\chi^2 = 1.11$, $P = 0.292$)
Unmatched control group							
Cowley et al, 2004[28]/UK	752 with intellectual disabilities including 21% with epilepsy (63% with mild, 23% with moderate and 14% with severe intellectual disabilities)	Adults	IQ < 70, significant social impairment, and both conditions present from childhood	Case notes	ICD-10	Logistic regression	A statistically significant lower rate of psychopathology in the epilepsy group compared with the non-epilepsy control group ($P < 0.01$)
Deb et al, 2001[10]/UK	90 with intellectual disabilities including 21 with epilepsy (53.3% with mild and 46.7% with moderate intellectual disabilities)	16–64	Subjective assessment based on participant's level of communication skills and autonomy	Case notes	Screening with mini PAS-ADD interview followed by full PAS-ADD interview to make an ICD-10 diagnosis	χ^2	No statistically significant difference in the rate of psychiatric disorders in epilepsy (5/21, 23.8%) and the non-epilepsy group (8/69, 11.6%). Psychiatric disorders were reported in 14.6% of adults with mild and 14.3% with moderate intellectual disabilities. The statistical significance was not reported
Espie et al, 2003[30]/UK	172 with intellectual disabilities and epilepsy compared with 127 with intellectual disabilities alone from a different study sample	Mean 35.5, s.d. 10.1	Vineland Adaptive Behaviour Scales combined with available clinical or psychometric reports	Neurologist's diagnosis, seizure diaries to estimate the frequency	PAS-ADD checklist	Regression analysis	No difference between the two samples in the rate of psychiatric caseness (33%)

(Continued)

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Table 1 (*Continued*)

Reference	Sample, control group, study design	Age, years	Intellectual disability diagnosis	Epilepsy diagnosis	Measures used	Statistical analysis	Results
Lund, 1985[32]/Denmark	302 with intellectual disabilities including 55 with epilepsy	>20	ICD-8 criteria	Information about epilepsy and anti-epileptic treatment collected from case records, EEG and interviews with medical persons and parents	An author-devised psychiatric schedule	χ^2	No statistically significant inter-group difference in the rate of psychiatric disorder between the lifetime epilepsy group (36.3%) and the non-epilepsy control group (26.3%). More severe intellectual disability was significantly associated with a higher rate of both epilepsy and psychiatric disorder ($P < 0.05$)
Mantry et al, 2008[34]/UK	186 with Down syndrome including 24 with epilepsy (41.4% with mild, 26.9% with moderate, 18.3% with severe and 13.4% with profound intellectual disabilities)	>16	Not mentioned	Not mentioned	Clinician's diagnosis	χ^2	Of those who had a diagnosis of mental ill health, 29.2% had epilepsy and 22.2% did not have epilepsy, and this inter-group difference was not statistically significant ($P = 0.472$)
McGrother et al, 2006[33]/UK	2393 with intellectual disabilities including 620 with epilepsy	>20	ICD-10	Questionnaire based	Author-devised questionnaire	Logistic regression	People with epilepsy had a significantly higher rate of psychological symptoms compared with the non-epilepsy group (79.4% *v.* 74.2%, respectively; odds ratio 1.34, adjusted $P = 0.034$)

WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised; PAA, Profile of Abilities and Adjustment Schedule; PSE, Present State Examination; PIMRA, Psychopathology Instrument for Mentally Retarded Adults; PAS-ADD, Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities; EEG, electroencephalogram.

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Table 2 Types of psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities and epilepsy

Reference	Study design	Sample, control group	Age, years	Intellectual disability diagnosis	Epilepsy diagnosis	Measures used	Statistical analysis	Results
Collacott, 1993[24]/UK	Observational study	35 with Down syndrome and epilepsy (including 5 with dementia) compared with 68 with Down syndrome only	Adults	Medical records	At least three seizures within 2 years	Case notes	χ^2	A significant association between a clinical diagnosis of dementia and the presence of epilepsy in those whose seizure started after the age of 35 years ($\chi^2 = 56.27$, d.f. 2, $P < 0.001$)
Cooper et al, 2007[11]/UK	Observational study	1023 adults with intellectual disabilities including 349 with epilepsy (38.9% with mild, 24.2% with moderate, 18.9% with severe and 18% with profound intellectual disabilities)	Mean 43.9 (range 16–83)	Vineland Scale (Survey Form)	Not mentioned	PAS-ADD, PPS-LD	Multivariate analysis	Six of 349 (1.7%) participants in the epilepsy group, compared with 20 of 674 (3%) in the non-epilepsy group, had a diagnosis of psychosis (odds ratio 0.27, 95% CI 0.11–0.65, $\beta = -1.31$, $P = 0.004$)
Cowley et al, 2004[28]/UK	Observational study	752 with intellectual disabilities including 21% with epilepsy (63% with mild, 23% with moderate and 14% with severe intellectual disabilities)	adults	IQ < 70, significant social impairment and both conditions present from childhood	Not mentioned	Psychiatric diagnosis based on ICD-10 criteria	Logistic regression	A statistically significant lower rate of schizophrenia spectrum disorder in the epilepsy group compared with the non-epilepsy control group ($P < 0.05$)
Deb and Hunter, 1991[25] /UK	Matched controlled study	150 with intellectual disabilities and epilepsy, matched with 150 with intellectual disabilities alone	20–77	See Table 1	See Table 1	Screening with PAA followed by PSE interview followed by a DSM-III-R diagnosis	χ^2	A non-significantly higher rate of major depression in the non-epilepsy group ($n = 4$, 2.66%) than the epilepsy group ($n = 1$, 0.66%). A non-significantly higher rate of OCD in the non-epilepsy group ($n = 4$, 2.66%) than the epilepsy group ($n = 2$, 1.33%). A non-significantly higher rate of phobia in the non-epilepsy group ($n = 10$, 6.66%) than the epilepsy group ($n = 5$, 3.33%). A non-significantly marginally higher rate of dementia in the non-epilepsy group ($n = 4$, 2.66%) than the epilepsy group ($n = 3$, 2%). A non-significantly higher rate of schizophrenia and delusional disorders in the epilepsy group ($n = 4$, 2.66%) than the non-epilepsy group ($n = 0$). A statistically significant higher rate of bipolar disorder in the non-epilepsy group ($n = 6$, 4%) than the epilepsy group ($n = 0$). Psychotic disorders were reported in 15% of participants with mild-to-moderate intellectual disabilities and 5.6% of those with severe intellectual disabilities ($P < 0.05$)

(Continued)

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Table 2 *(Continued)*

Reference	Study design	Sample, control group	Age, years	Intellectual disability diagnosis	Epilepsy diagnosis	Measures used	Statistical analysis	Results
Deb and Hunter, 1991[35]/UK	Matched controlled study	75 with mild-to-moderate intellectual disabilities and epilepsy, 75 with mild-to-moderate intellectual disabilities alone	20–77	Various psychometric tests (WAIS, WAIS-R, Raven's progressive matrices, Peabody Picture Vocabulary Test, Vineland Social Maturity Scale)	At least three epileptic seizures in 2 years, according to Gunn and Fenton's (1969)[48] operational definition	SAP Schedule, T-L PBI	χ^2	No statistically significant inter-group difference between the epilepsy and non-epilepsy groups in either the rate of personality disorder according to total SAP scale score (odds ratio 0.47, 95% CI 0.24–0.92) or aggressive personality type score. No significant inter-group difference according to the T-L PBI personality trait score
McCarron et al, 2005[55]/Ireland	Retrospective cohort study	124 with Down syndrome including 42 with epilepsy (35 with mild, 69.4% with moderate and 30.6% with severe intellectual disabilities)	>35	Not mentioned	Questionnaire	Case notes	χ^2	Epilepsy is significantly more common in those with Alzheimer's disease compared with those without: 55.5% *v.* 11.4%, respectively ($\chi^2 = 22.89$, d.f. 1, $P < 0.001$)
McGrother et al, 2006[33]/UK	Population-based study	2393 with intellectual disabilities including 620 with epilepsy	>20	See Table 1	See Table 1	Author-devised interview	Logistic regression	The epilepsy group showed significantly higher rates of autistic traits compared with the non-epilepsy group (57.1% *v.* 41.6%, odds ratio 1.87, $P < 0.0001$). No statistically significant difference between epilepsy and non-epilepsy groups in anxiety symptoms (34.4% *v.* 38%, odds ratio 0.86, $P = 0.459$)
Pawar and Akuffo, 2008[57]/UK	Comparative survey	177 with intellectual disabilities including 53 with epilepsy, unmatched	>17	Not mentioned	Pre-formatted data collection sheet	Case notes	Descriptive statistics	When compared with the non-epilepsy controls, the epilepsy group showed lower rates of (a) depression (26% of non-epilepsy group *v.* 19% of epilepsy group), (b) anxiety disorders (19% *v.* 8%), (c) psychoses (19% *v.* 2%), (d) autism spectrum disorder (11% *v.* 9%), (e) bipolar disorder (6% *v.* 0%) and (f) personality disorder (5% *v.* 2%), but not dementia (8% *v.* 8%). The statistical significance of these inter-group differences is not reported. The epilepsy group showed a lower rate of mild (40%) and moderate intellectual disabilities (26%) compared with the non-epilepsy group (58% and 31%, respectively). However, the epilepsy group showed a higher rate of severe intellectual disability (30%) compared with the non-epilepsy group (11%). The statistical significance was not reported

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Reid and Ballinger, 1987[97]/UK	Observational study	100 with intellectual disabilities including 25 with epilepsy, hospital in-patients, unmatched (34% with mild and 66% with moderate intellectual disabilities)	21–81	Mild (IQ range 50–70) or moderate (IQ range 35–49)	Three or more fits over the past 2 years or were still receiving anticonvulsant medication for previous epilepsy, according to Gunn and Fenton's (1969) operational definition[98]	SAP	χ^2	No statistically significant inter-group difference in personality disorders between the epilepsy group (60%) and non-epilepsy group (54%)
Turkistani, 2004[99]/UK	Retrospective study	108 with intellectual disabilities and epilepsy versus 132 with intellectual disabilities alone, unmatched	Mean 40.3	Not mentioned	Active epilepsy: at least one seizure in the past 2 years.	Case notes, based on ICD-10 diagnosis	χ^2	No significant difference in the rate of psychosis between the epilepsy group (6/108, 5.5%) and the non-epilepsy control group (21/132, 15.9%). The non-epilepsy control group showed a significantly higher rate of depression compared with the epilepsy group, at 25% (33/132) *v.* 6.5% (7/108), respectively ($\chi^2 = 14.68$, $P = 0.001$). There was a significant difference in the severity of intellectual disability between the epilepsy and non-epilepsy groups ($P = 0.003$), with the epilepsy group showing lower rates of mild (9.25% *v.* 12.87%) and moderate intellectual disabilities (36.11% *v.* 53.03%), but higher rates of severe (38.88% *v.* 29.54%) and profound intellectual disabilities (15.74% *v.* 4.52%)
Tyrrell et al, 1996[51]/Ireland	Cross sectional study	76 females with Down syndrome including 13 with epilepsy (6/76 with dementia)	>35 (mean 47.3, s.d. 8.8)	Moderate (IQ range 35–50), severe (IQ range 20–35)	ILAE criteria (1981)	TSI, DSMSE	χ^2	Epilepsy was significantly more common in adults with dementia compared with those who did not have dementia ($P = 0.005$)
Tyrrell et al, 2001[44]/Ireland	Cross sectional study	285 with Down syndrome including 58 with epilepsy (38 with dementia)	>35	ICD-10 criteria and IQ evaluation (mild <70, moderate <50, severe <35, profound <20)	ILAE criteria (1981)	TSI, DSMSE	χ^2	Epilepsy was significantly more common in people with dementia compared with those who did not have dementia ($\chi^2 = 55.5$, d.f. 1, $P < 0.0001$)

PAS-ADD, Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities; PPS-LD, Psychopathology Schedule for Adults with Learning Disabilities; PAA, Profile of Abilities and Adjustment Schedule; PSE, Present State Examination; OCD, obsessive–compulsive disorder; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised; SAP, Standardized Assessment of Personality; T-L PBI, Temporal Lobe Personality Behaviour Inventory; ILAE, International League Against Epilepsy; TSI, Test for Severe Impairment; DSMSE, Down Syndrome Mental Status Examination.

10
Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:09:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Table 3 Psychiatric disorders according to different epilepsy variables

Reference	Study design	Sample, control group	Age, years	Intellectual disability diagnosis	Epilepsy diagnosis	Measures used	Statistical analysis	Results
Deb and Hunter, 1991[25]/UK	Matched controlled study	150 with intellectual disabilities and epilepsy and a matched control group of 150 with intellectual disabilities alone	20–77	See Table 1	See Table 1	DSM-III-R	Wilcoxon	Compared with a matched control group of intellectual disabilities alone, epilepsy group showed a significantly lower rate of psychiatric disorders in (a) active epilepsy group (seizure within the past 12 months) ($\chi^2 = 5.048$, d.f. 1, $P = 0.025$), (b) those who had epilepsy for >19 years ($\chi^2 = 19.057$, d.f. 1, $P = 0.000$), (c) those who received polypharmacy of anti-epileptic medication ($\chi^2 = 6.976$, d.f. 1, $P = 0.008$) and (d) those who had frequent seizures ($\chi^2 = 5.149$, d.f. 1, $P = 0.023$). However, a significantly higher rate of psychiatric disorder was reported in people suffering from epilepsy for <19 years ($\chi^2 = 6.649$, d.f. 1, $P = 0.009$)
Deb and Hunter, 1991[35]/UK	Matched controlled study	75 with mild-to-moderate intellectual disabilities and epilepsy; 75 with mild-to-moderate intellectual disabilities alone	20–77	See Table 2	See Table 2	SAP Schedule, T-L PBI	χ^2	Compared with non-epilepsy controls, the epilepsy group showed a higher rate of temporal lobe personality disorder among (a) those who were living in the community than those who were hospital in-patients ($\chi^2 = 6.825$, d.f. 1, $P < 0.01$), (b) those who received polypharmacy of anti-epileptic medications than those who received mono-pharmacy ($\chi^2 = 5.877$, d.f. 1, $P < 0.02$) and (c) those who had seizures in the past 12 months than those who did not ($\chi^2 = 4.444$, d.f. 1, $P < 0.05$)
Deb and Joyce, 1999[30]/UK	Retrospective study	143 with intellectual disabilities and epilepsy (12.6% with mild, 16.1% with moderate and 55.9% with severe intellectual disabilities)	20–83	IQ (mild 70–50, moderate 49–35, severe < 35)	ILAE criteria (1981)	ICD-10 diagnosis based on case notes	χ^2	The rate of psychiatric illness was significantly higher in those whose EEG showed epileptiform changes compared with those whose EEG did not show epileptiform changes ($\chi^2 = 8.93$, d.f. 1, $P = 0.002$). No statistically significant inter-group difference in the rate of psychiatric disorder was detected, according to epilepsy variables such as (a) active (seizure within the past 12 months) versus non-active epilepsy, (b) single versus multiple seizures, (c) generalised tonic-clonic versus focal versus absence seizures, (d) seizure duration for <10 years versus ≥10 years and (e) mono-pharmacy versus polypharmacy of anti-epileptic medication; 30% of those with mild intellectual disabilities and 10% of those with severe intellectual disabilities had a psychiatric diagnosis ($P = 0.009$)

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Deb, 1995[42]/UK	Matched controlled study	100 with intellectual disabilities and epilepsy (37% with mild, 23% with moderate and 40% with severe intellectual disabilities). Comparison between 43 with intellectual disabilities and epilepsy and 43 with intellectual disabilities only	20–77	ICD-9 criteria: IQ (mild, 70–50, moderate 49–35, severe <35)	At least three epileptic seizures in two years, according to Gunn and Fenton's (1969) operational definition[68]	DSM-III-R psychiatric diagnosis based on case notes information and family carer interviews ($n = 100$), and SAP for personality disorder diagnosis ($n = 60$)	χ^2	No statistically significant inter-group difference in the rate of psychiatric disorders in participants with generalised epileptiform EEG change (4/12, 33%) compared with focal EEG change (3/18, 17%). No statistically significant inter-group difference in the rate of personality disorders in participants with generalised epileptiform EEG change (3/12, 28%) compared with focal EEG change (8/18, 45%). Participants with epileptiform EEG changes showed no statistically significant difference in the rate of psychiatric disorders (8/43, 19%) when compared with the non-epilepsy control group (15/43, 37%). A statistically non-significant inter-group difference in the rate of psychiatric disorders and personality disorders between those with epileptiform (8/43, 19% for psychiatric disorders; 15/43, 35% for personality disorders, respectively) as opposed to excessive background slowing (16/48, 33% for psychiatric disorders; 13/48, 28% for personality disorders, respectively) in the EEG
Lund, 1985[32]/ Denmark	Unmatched controlled study	302 with intellectual disabilities including 55 with epilepsy	>20	See Table 1	See Table 1	An author-devised psychiatric schedule	χ^2	52% of participants in the active epilepsy group (seizures in the past year) had a psychiatric diagnosis, compared with 26% in the non-epilepsy group ($P < 0.05$)

(*Continued*)

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Table 3 (*Continued*)

Reference	Study design	Sample, control group	Age, years	Intellectual disability diagnosis	Epilepsy diagnosis	Measures used	Statistical analysis	Results
Ring et al, 2007[58]/UK	Observational study	110 with intellectual disabilities and active epilepsy (at least one seizure in the past 3 months) and 65 non-active epilepsy (no seizures in the past 3 months)	16–72	IQ (mild 50–70, moderate 35–50, severe 20–35, profound <20)	Clinical records	Case notes and carer interviews	χ^2	The rates of both psychosis and depressive disorder were higher in the non-active epilepsy group (15% and 34%, respectively) compared with the active epilepsy group (9% and 22%, respectively). The difference was significant at $P < 0.05$. The active epilepsy group showed lower rates of mild intellectual disabilities (14%), but higher rates of severe intellectual disabilities (65%), compared with the non-active epilepsy group (31% and 46%, respectively). In the non-active epilepsy group, psychosis rates were higher in those with mild intellectual disabilities compared with those with severe intellectual disabilities (35% *v.* 3%), and depression rates were lower in those with mild intellectual disabilities compared with those with severe intellectual disabilities (30% *v.* 41%). The difference was statistically significant ($P = 0.03$). In the active epilepsy group, there was no statistically significant difference between mild and severe intellectual disabilities groups in rates of psychosis (13% *v.* 7%, respectively) and depression (33% *v.* 15%, respectively)
Turkistani, 2004[59]/UK	Retrospective study	108 with intellectual disabilities and epilepsy versus 132 with intellectual disabilities alone, unmatched	Mean 40.3	See Table 2	See Table 2	Case-notes-based ICD-10 diagnosis	χ^2	The rate of depression was significantly higher in the less frequent than frequent seizure group (Fisher's exact test, $P = 0.01$). No such inter-group significant difference was present for psychosis ($P = 0.29$)

SAP, Standardized Assessment of Personality; T-L PBI, Temporal-Lobe Personality Behaviour Inventory; ILAE, International League Against Epilepsy; EEG, electroencephalogram.

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Table 4 Overall and specific psychiatric disorders in publications from 2010 onward

Reference	Sample, control group, study design	Age, years	Intellectual disability diagnosis	Epilepsy diagnosis	Measures used	Statistical analysis	Results
Arshad et al, 2011[27]/UK	156 with intellectual disabilities and epilepsy (43.6% with mild, 23.1% with moderate and 33.3% with severe intellectual disabilities), and 596 with intellectual disabilities alone (68.5% with mild, 22.3% with moderate and 9.2% with severe intellectual disabilities)	Adults	ICD-10 criteria: mild (F70), moderate (F71) or severe (F72–73)	Active epilepsy: at least one seizure in the past 2 years	ICD-10	χ^2	The severity of intellectual disabilities was significantly associated with epilepsy ($P < 0.001$), with higher rates of severe intellectual disabilities being in the epilepsy group. There was a significantly higher rate of psychiatric disorders in the epilepsy group (67.3%%) compared with the non-epilepsy control group (41.44%) ($\chi^2 = 33.20$, $P < 0.001$). There was a significantly lower rate of schizophrenia and personality disorder in the epilepsy group compared with the non-epilepsy control group ($\chi^2 = 15.01$ and $\chi^2 = 3.91$, $P < 0.001$, respectively). Also, there was a higher rate of depression and anxiety disorder in the non-epilepsy (8.6% and 7.9%, respectively) than the epilepsy group (7.1% and 4.5%, respectively). However, dementia was marginally more common in the epilepsy group (3.8%) than in the non-epilepsy group (3.5%)
Dunham et al, 2018[29]/UK	1023 with intellectual disabilities intellectual disabilities (unknown percentage of participants with epilepsy) (38.9% with mild, 24.2% with moderate and 18.9% with severe intellectual disabilities)	16–83	ICD-10 criteria	Not mentioned	Psychiatric assessment	Logistic regression	No association between mental ill health and epilepsy in adults with intellectual disabilities (odds ratio 0.80, 95% CI 0.59–1.07)
Fitzgerald et al, 2011[31]/USA	115 with intellectual disabilities and epilepsy (80.1% with profound and 19.9% with severe intellectual disabilities) compared with 206 with intellectual disabilities only (94.8% with profound and 5.2% with severe intellectual disabilities)	20–88	Clinical records	Clinical records	DASH II	MANCOVA followed by ANCOVA and Bonferroni correction ($P < 0.004$)	No statistically significant inter-group difference in DASH II items, apart from mood subscale ($F(1315) = 8.67$, $P = 0.003$). The epilepsy group (mean 2.91, s.d. 3) had significantly higher ratings on the mood subscale than the control group (mean 1.87, s.d. 3.01). A significant difference in intellectual disabilities level was found between epilepsy and non-epilepsy groups ($P < 0.001$) with higher rates of severe intellectual disabilities and lower rates of profound intellectual disabilities in the epilepsy group
Hermans and Evenhuis, 2013[71]/ the Netherlands	990 older adults with intellectual disabilities including 177 with epilepsy	≥50; mean 61.1, s.d. 8.2	Not mentioned	Not mentioned	For anxiety symptoms: ADAMS (anxiety subscale), GAS-ID, HADS-A. For anxiety disorder: PAS-ADD interview	Logistic regression	No significant inter-group difference in anxiety disorders between the epilepsy and non-epilepsy groups. Increased anxiety symptoms were negatively correlated with epilepsy (odds ratio 0.47, 95% CI 0.24–0.92)
McCarron et al, 2014[56]/ Ireland	77 women with Down syndrome including 53 with epilepsy (69 with dementia; 79.2% with moderate and 19.5% with severe intellectual disabilities)	>35	Not mentioned	Questionnaire	Carer interview and case notes	χ^2	Epilepsy was significantly more common in adults with dementia (73.9%, 51/69) compared with those without dementia (25%, 2/8) ($\chi^2 = 7.995$, d.f. 1, $P = 0.0075$)

(*Continued*)

14
Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:09:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Table 4 (*Continued*)

Reference	Sample, control group, study design	Age, years	Intellectual disability diagnosis	Epilepsy diagnosis	Measures used	Statistical analysis	Results
Reid et al, 2011[36]/UK	1023 with intellectual disabilities including 334 with epilepsy (38.9% with mild, 24.2% with moderate, 18.9% with severe and 18% with profound intellectual disabilities)	>16	IQ and Vineland Adaptive Behaviour Scales	Healthcare records	PAS-ADD	χ^2	4.3% (15/349) of the epilepsy group and 3.5% (23/663) of the non-epilepsy group had an anxiety disorder ($\chi^2 = 0.435$, $P = 0.510$). Level of ability was significantly associated with anxiety disorders ($P = 0.032$), with 61.5% of participants with anxiety disorders having mild levels of intellectual disability, 15.4% having moderate levels of intellectual disability, 12.8% having severe levels of intellectual disability and 10.3% having profound levels of intellectual disability
Smith and Matson, 2010[56]/USA	25 with intellectual disabilities and epilepsy, and a matched control group of 25 with intellectual disabilities alone (96% with profound intellectual disabilities, 4% unspecified)	17–86	DSM-IV-TR criteria	ILAE criteria	ASD-CA	MANOVA and ANOVA	Statistically higher rates of depressive symptoms in the epilepsy group (mean 0.44, s.d. 0.71) compared with the non epilepsy group (mean 0.32, s.d 0.69) ($F = 3.73$, $P = 0.01$). Statistically higher rates of hyperactivity in the epilepsy group (mean 1.56, s.d. 1.66) compared with the non-epilepsy group (mean 1, s.d. 1.41) ($F = 5.18$, $P = 0.002$)
Turky et al, 2011[62]/UK	52 with intellectual disabilities and epilepsy, 52 with intellectual disabilities alone, matched (46.7% with mild-to-moderate and 53.3% with severe-to-profound intellectual disabilities in each group)	17–80	Deficits in adaptive functioning with onset being before the age of 18 years	Medical records	Mini PAS-ADD to make an ICD-10 diagnosis	ANCOVA	A statistically significant higher depressive symptoms score in the epilepsy group (mean 3.33, s.d. 4.15) than the non-epilepsy group (mean 1.67, s.d. 2.88) ($F = 5.858$, $P = 0.017$), and for unspecified disorders including dementia ($F = 11.107$, $P = 0.001$). No significant inter-group differences in symptom scores of (a) anxiety disorder ($F = 0.605$, $P = 0.438$), (b) mania/hypomania ($F = 0.364$, $P = 0.547$), (c) OCD ($F = 3.261$, $P = 0.073$) and (d) psychosis ($F = 0.111$, $P = 0.739$)
Snoeijen-Schouwenaars et al, 2019[37]/ the Netherlands	189 with intellectual disabilities and epilepsy (20.1% with mild, 30.7% with moderate, 29.1% with severe and 20.1% with profound intellectual disabilities)	18–86; mean 47.9, s.d. 15.6	DSM-5 criteria, using standardised instruments	ILAE criteria (2014)	ADAMS (Dutch version)	Regression analysis	None of the epilepsy characteristics was related to depressive symptoms. Having a more severe level of intellectual disabilities was significantly associated with more depressive symptoms ($P = 0.013$). Anxiety level was significantly higher in people with focal seizures ($P = 0.034$). A lower level of anxiety was significantly associated with a high medication load of mood-stabilizing anti-epileptics (carbamazepine, valproic acid and lamotrigine) and a high seizure frequency ($P = 0.009$ and $P = 0.006$, respectively). Anxiety level was not significantly associated with the severity of intellectual disabilities

DASH-II, Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped-II; MANCOVA, multivariate analysis of covariance; ANCOVA, analysis of covariance; ADAMS, Anxiety, Depression, And Mood Scale; GAS-ID, Glasgow Anxiety Scale for People with an Intellectual Disability; HADS-A, Hospital Anxiety and Depression Scale, Anxiety Subscale; PAS-ADD, Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities; ILAE, International League Against Epilepsy; ASD-CA, Autism Spectrum Disorders-Comorbidity for Adults version; MANOVA, multivariate analysis of variance; OCD, obsessive–compulsive disorder.

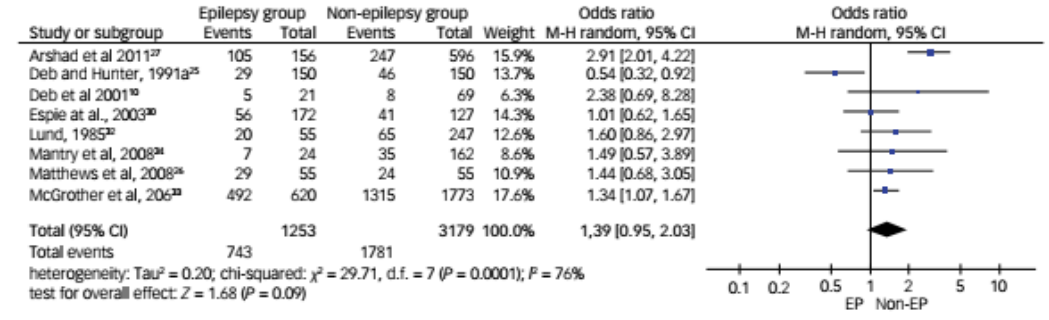


Fig. 2 Forest plot of eight studies on overall psychiatric disorders before sensitivity analysis.

M-H: Mantel-Haenszel method; EP: Epilepsy.

Regarding psychotic disorders, two studies[11,57] showed significantly lower rates of psychosis in the epilepsy group compared with the non-epilepsy control group, whereas two studies[59,62] did not find a significant inter-group difference in the rate of psychosis and psychotic symptom scores. Two studies[27,28] showed a significantly lower rate of schizophrenic spectrum disorders in the epilepsy group compared with the non-epilepsy group. One study[25] found a non-statistically significant higher rate of schizophrenia in the epilepsy group compared with the non-epilepsy control group.

Concerning depressive disorders, four studies[25,27,57,59] showed lower rates of depression in the epilepsy group compared with the non-epilepsy controls, whereas two studies showed significantly higher scores of depressive symptoms in the epilepsy group.[46,62]

Concerning anxiety disorders, two studies showed higher rates in the epilepsy group compared with the non-epilepsy group. In the first study,[25] the difference was not statistically significant, and in the second study,[57] statistical significance was not reported. One study[27] showed lower rates in the epilepsy group compared with the non-epilepsy control group. Three studies[33,36,62] showed no statistically significant inter-group difference in anxiety disorders between epilepsy and non-epilepsy groups.

As for dementia, four studies[44,51,54,56] found a statistically significant association between dementia and epilepsy. All these studies included participants with Down syndrome. One study[55] reported specifically on the rate of Alzheimer's disease, and found that epilepsy is significantly more common in those with Alzheimer's disease compared with those without the condition. Three other studies[25,27,62] presented data related to dementia, but not specifically on participants with Down syndrome. In these studies, inter-group differences were not significant.

Regarding personality disorders, two studies[35,49] showed no significant difference between the epilepsy group and non-epilepsy control group, and one study[27] showed lower rates of personality disorders in adults with intellectual disabilities and epilepsy compared with the non-epilepsy group; the significance level was not reported.

Association between psychiatric disorders and epilepsy-related variables

Association between overall and/or specific types of psychiatric disorders and epilepsy-related variables has been reported in various studies (see Tables 3 and 4).

Four studies investigated the relationship between seizure types such as focal versus generalised seizures, and rates of psychiatric disorders. None reported a significant association.[32,37,50,58]

On the other hand, epileptic activity was significantly associated with overall psychiatric disorders in two studies.[25,30] One study[32] showed a significantly higher rate of psychiatric disorders in the active epilepsy group (seizure in the past 12 months) than the non-epilepsy control group. Active epilepsy, characterised by having at least one seizure in the past 3 months[58] or at least one seizure in the past 12 months,[35] was respectively associated with lower rates of psychosis and depressive disorders in one study,[58] and with higher rates of personality disorders in another study.[35]

Two studies investigated electroencephalogram (EEG) activities associated with overall psychiatric disorders. One study showed higher rates of psychiatric disorders in those whose EEG showed epileptiform changes compared with those whose EEG did not show epileptiform changes,[50] and one study[42] showed lower rates of psychiatric disorders in those whose EEG showed epileptiform changes compared with those whose EEG showed excessive background slowing activity. One study showed significantly higher rates of personality disorders in those whose EEG showed epileptiform changes compared with those whose EEG showed excessive background slowing.[42]

Regarding seizure frequency, one study[25] found significantly lower rates of psychiatric disorders in those with frequent seizures compared with a control group of adults with intellectual disabilities alone (no epilepsy). One study[59] showed a significant positive association between seizure frequency and depression, and one study[37] found that lower levels of anxiety were significantly associated with a high seizure frequency in adults with intellectual disabilities.

One study[30] reported a significant association between psychiatric disorders and seizure severity.

Polypharmacy of anti-epileptic medications was significantly associated with less psychiatric disorders compared with the intellectual disabilities only control group,[25] with a higher score of personality disorders[35] and lower levels of anxiety[37] compared with those receiving mono-therapy of anti-epileptic medication.

Psychiatric disorders and the level of intellectual disabilities

Higher rates of psychiatric disorders were found in adults with mild-to-moderate intellectual disabilities compared with adults with severe-to-profound intellectual disabilities in four studies.[25,32,36,50] The same association was found when investigating psychotic disorders in two studies.[25,58] Concerning depressive disorders, one study[58] showed lower rates in those with mild intellectual disabilities compared with severe intellectual disabilities in the group of participants with non-active epilepsy. Another study[37] found that depressive symptoms were associated with more severe levels of intellectual disabilities, but found no association between

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

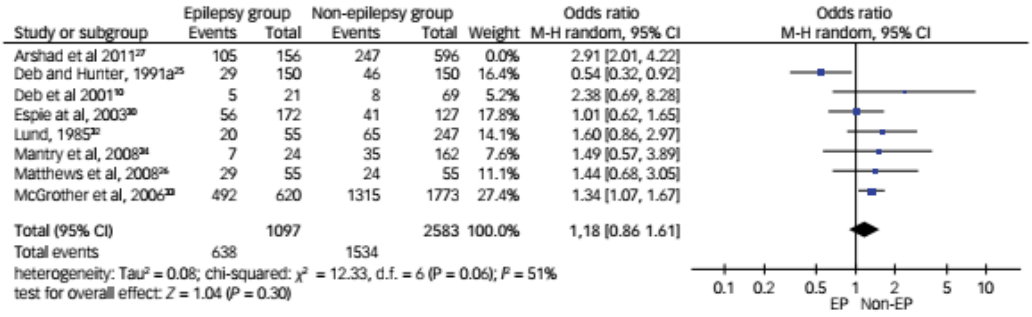


Fig. 3 Forest plot of data from seven studies on overall psychiatric disorders after sensitivity analysis.

M-H: Mantel-Haenszel method; EP: Epilepsy.

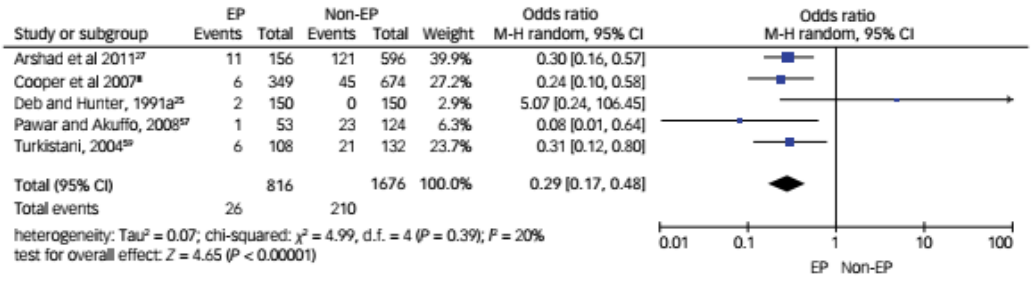


Fig. 4 Forest plot of data from five studies on psychotic disorders.

M-H: Mantel-Haenszel method; EP: Epilepsy.

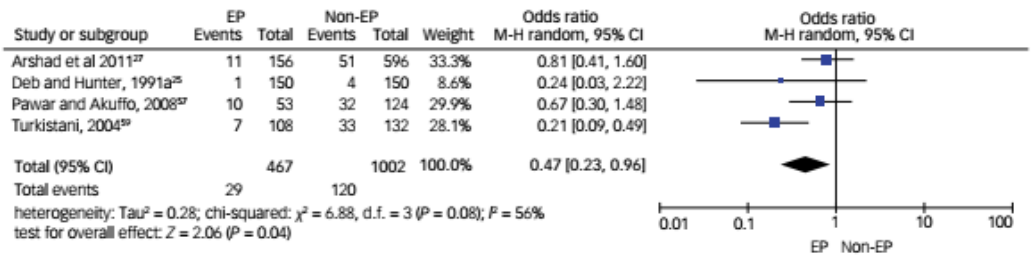


Fig. 5 Forest plot of data from four studies on depressive disorders.

M-H: Mantel-Haenszel method; EP: Epilepsy.

anxiety symptoms and severity of intellectual disabilities. However, one study[36] showed that anxiety symptoms were more frequent in adults with mild intellectual disabilities compared with adults with severe intellectual disabilities.

Meta-analysis

For overall psychiatric disorders, relevant data for meta-analysis were available from only eight out of the 11 controlled studies. Using a random-effects meta-analysis, pooled odds ratio data from these eight studies showed no significant inter-group difference ($P = 0.09$), but the heterogeneity level was high ($I^2 = 76\%$, $P < 0.01$) (see Fig. 2). After the sensitivity check, we have removed data from one study that produced the highest level of heterogeneity and a high risk of bias according to the Cochrane risk of bias tool. This reduced heterogeneity to a borderline moderate level ($I^2 = 51\%$, $P = 0.06$). The final meta-analysis from the pooled data from seven studies shows a pooled odds ratio of 1.18 (95% CI 0.86–1.61, $P = 0.06$), using the random-effects model (see Fig. 3). This finding suggests the absence of a statistically significant difference in the rate of overall psychiatric disorders between the epilepsy and non-epilepsy control groups.

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

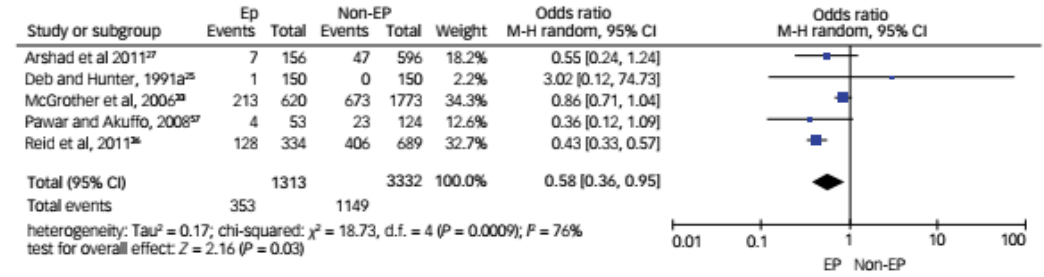


Fig. 6 Forest plot of data from five studies on anxiety disorders.

M-H: Mantel-Haenszel method; EP: Epilepsy.

As for specific types of psychiatric disorders, we pooled data on psychotic disorders from five studies (see Fig. 4), on depressive disorders from four studies (see Fig. 5) and on anxiety disorders from five studies (see Fig. 6). A meta-analysis of five studies on psychotic disorders showed a statistically significant higher rate in the non-epilepsy control group compared with the epilepsy group, with a small effect size of 0.29 (95% CI 0.17–0.48, $P < 0.01$). The heterogeneity level was low ($I^2 = 20\%$, $P = 0.29$). Depressive disorders meta-analysis of four studies showed a statistically significant higher rate in the non-epilepsy control group compared with the epilepsy group, with a moderate effect size of 0.47 (95% CI 0.23–0.96, $P = 0.04$). The heterogeneity level was high, but <60% ($I^2 = 56\%$, $P = 0.08$). Meta-analysis of data on anxiety disorders from five studies also showed a significantly higher rate in the non-epilepsy control group compared with the epilepsy group, with a moderate effect size of 0.58 (95% CI 0.36–0.95, $P = 0.03$). The level of heterogeneity between studies was substantial ($I^2 = 79\%$, $P < 0.001$).

Quality control

Five studies were assessed as of high quality, based on the SIGN 50 checklist.

Twenty-five controlled studies presenting data on overall and specific psychiatric disorders were assessed with the Cochrane risk of bias tool. A high risk of selection and reporting bias was reported for most studies (see Fig. 7). A summary graph for the risk of bias is presented in Supplementary Appendix 4.

A funnel plot for overall psychiatric disorders, supported by Egger's test, suggests an absence of publication bias ($P = 0.97$). Regarding psychotic disorders, depressive disorders and anxiety disorders, funnel plots and Egger's tests suggest an absence of publication bias ($P = 0.63$, $P = 0.53$ and $P = 0.72$, respectively). Of the included studies in this review, 31% reported receiving external funding.

This systematic review/meta-analysis is of a high standard, based on the AMSTAR 2 checklist (see Supplementary Appendix 2).

Discussion

The purpose of our systematic review was to explore whether there is an association between epilepsy and psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities. We included 29 articles that met eligibility criteria.

A previous systematic review[15] included only two studies specifically on psychiatric disorders in people with intellectual disabilities. They missed several important studies that we have included in the current systematic review. They did not carry out a meta-analysis. We have included a much higher number of participants within the included studies ($N = 9594$) compared with the previous systematic review ($N = 7742$).[15]

The overall rate of psychiatric disorders

For meta-analysis, it was possible to pool data on the overall rate of psychiatric disorders from eight out of 11 controlled studies. After sensitivity analysis, we excluded data from one study that produced a high heterogeneity. A meta-analysis of the pooled data from the remaining seven studies did not show any significant inter-group difference in the rate of overall psychiatric disorders between the epilepsy and non-epilepsy groups. This finding is similar to that of the previous systematic review.[15] A funnel plot and Egger's test showed no publication bias among the included studies. The recent publications did not show any different findings from the ones published before 2010.

To our knowledge, this is the first meta-analysis comparing the rates of psychiatric disorders in epilepsy and non-epilepsy groups of adults with intellectual disabilities. No statistically significant inter-group difference was observed. However, this finding needs to be interpreted with caution, as the included studies are heterogeneous in terms of the definition of psychiatric disorders and instruments used to detect them; although individually most studies showed no significant inter-group difference. To minimise heterogeneity, we have used a sensitivity analysis, and because of different study designs, we have used a random-effects analysis. Also, the Cochrane risk of bias tool deemed most studies to be of poor quality. However, it is worth remembering that Cochrane assessment is designed for intervention studies, particularly randomised controlled trials, and none of the included studies were an intervention study. The main problem with the included studies is that apart from two, none included a matched control group for comparison. Of the two that included a matched control group, one showed a significantly higher rate of psychiatric disorders in the non-epilepsy group, and the other did not show any statistically significant inter-group difference.

Many factors affect the rate of psychiatric disorders in adults with epilepsy, including (a) underlying brain damage, such as the location and severity of any deformity, tumour or abnormal electrical discharge in the brain; (b) epilepsy-related factors, such as certain epileptic syndromes and genetic syndromes, are prone to lead to more psychopathology; (c) seizure-related factors, such as the severity, type and frequency of seizures; (d) anti-epileptic medication-related factors, such as the adverse effects of certain anti-epileptic medications and drug–drug interactions; and (e) psychosocial factors, such as loss of occupation, financial problems, lack of support and locus of control being outside the person so that the person does not have any control over the timing of seizure.[4] Included studies did

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

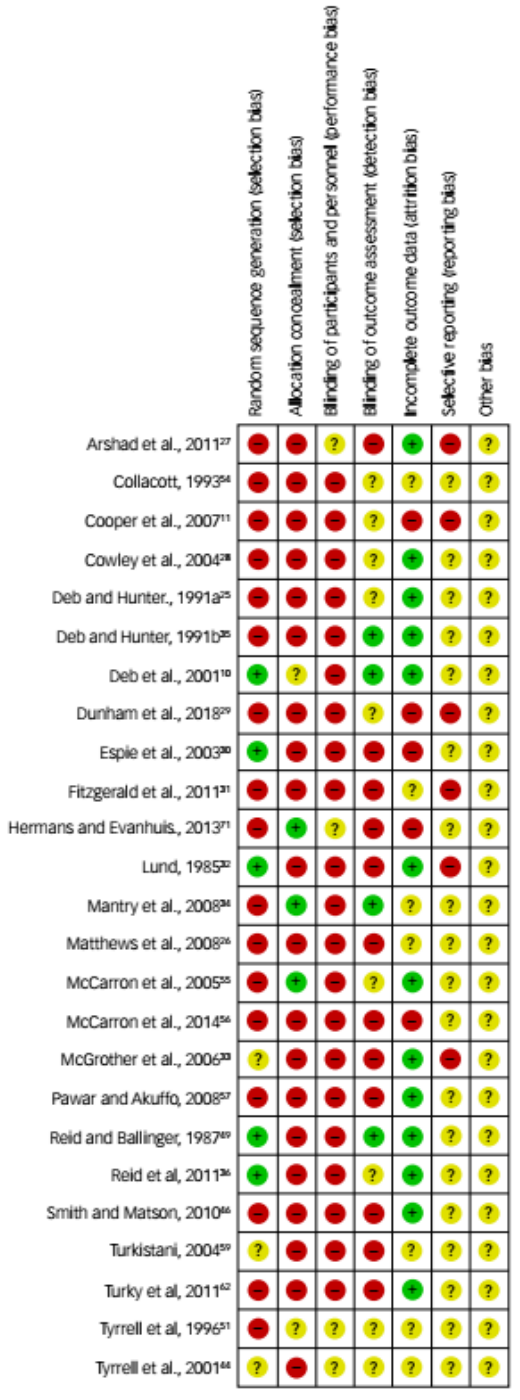


Fig. 7 Cochrane risk of bias summary figure for 25 controlled studies.

Red with minus sign = high risk of bias; Yellow with exclamation point = unknown risk of biais; Green with plus sign = low risk of bias

not control for these confounding factors. Therefore, it is difficult to know the weighted influence of these factors on the rate of psychiatric disorders reported in different studies. Where data were available, the studies showed a higher rate of psychiatric disorders among adults with less severe intellectual disabilities. This may reflect the fact that psychiatric disorder is difficult to diagnose among adults with more severe intellectual disabilities.[73]

Psychotic disorders

Our meta-analysis showed a significantly higher rate of psychosis among the non-epilepsy group compared with the epilepsy group. Psychosis is significantly more prevalent in adults with intellectual disabilities compared with the general population,[73] possibly because of common aetiology involving genetics and environmental factors.[74] For example, velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome, a genetic disorder that causes intellectual disabilities, is associated with a high rate of psychosis.[75] Similarly, the maternal obstetric complication is a common risk factor for both intellectual disabilities and psychosis.[76] Psychosis is impossible to diagnose among adults with severe and profound intellectual disabilities.[14] Symptoms of psychosis may be different when epilepsy is present. For example, some suggested that delusions and hallucinations may be unusual and atypical in the general population when associated with epilepsy.[77] If that is the case, it would be even more difficult to detect psychosis in some adults with intellectual disabilities in the presence of epilepsy. A higher rate of psychosis was associated with a milder form of intellectual disabilities. This may reflect the fact that psychosis is difficult to diagnose among adults with more severe intellectual disabilities.[73] There may be several reasons for this. For example, the neuronal networks necessary for the production of psychotic symptoms may be damaged or may not exist in adults with severe intellectual disabilities. It is not possible to assess reality-testing reliably in adults with severe intellectual disabilities. There are no valid tools available to diagnose psychosis in an adult with severe or profound intellectual disabilities.

Depressive disorders

Our meta-analysis showed a significantly lower rate of depressive disorders in the epilepsy group compared with non-epilepsy group, with a small effect size. Many psychosocial factors that are associated with epilepsy can precipitate depression, yet none of the included studies controlled for these potential confounding variables. The rate of depression could have been affected by the use of mood-stabilising anti-epileptics among some of the participants. Some studies suggested that depression may have an atypical manifestation in epilepsy.[78] If that is the case, it would be even more difficult to diagnose depression in many adults with intellectual disabilities. Where data were available, depression was shown to be more common among adults with a severe intellectual disabilities. This may reflect the fact that depressive disorders may be diagnosed relatively easily among those with severe intellectual disabilities, as the diagnosis is more dependent on observable symptoms, such as sleep disorder and change in appetite.[73]

Anxiety disorders

Our meta-analysis has shown a significantly lower rate of anxiety disorders in the epilepsy group with intellectual disabilities compared with the non-epilepsy group with intellectual disabilities, although the effect size was small. Therefore, this difference may not be clinically significant. However, some anti-epileptic medications may improve anxiety symptoms.[37,79]

Anxiety is a common symptom in adults with intellectual disabilities. Any change in routine is likely to cause anxiety in this population. The subjective feelings of anxiety, such as palpitation,

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

a sinking feeling and 'butterflies in the stomach', are difficult to detect in many adults with intellectual disabilities who cannot communicate their feelings and thoughts. Anxiety may manifest as a problem behaviour in adults with intellectual disabilities, and therefore is not diagnosed as a psychiatric disorder.[14,73] It is difficult to draw any definitive conclusion from this finding because the number of studies included in the meta-analysis is small, and each included a small number of participants.

Personality disorders

We included three studies on personality disorder, none of which showed any statistically significant inter-group difference. Diagnosis of personality disorder is controversial among adults with intellectual disabilities.[18] The relationship between personality disorder and epilepsy is controversial, and standard assessment tools, such as Minnesota Multiphasic Personality Inventory,[80] have been criticised for not being the right instrument to detect personality disorders in adults with epilepsy in the general population.[81] As a result, Bear and Fedio[82] have proposed a specific personality trait related to focal epilepsy of temporal lobe origin. Therefore, the studies included in this review may not be reliable in terms of the validity of personality disorder diagnosis.

Dementia

All five included studies on dementia showed a statistically significant higher rate of dementia in the epilepsy group compared with the non-epilepsy group. Epilepsy is a common feature of dementia, particularly in the late stage.[83] All five studies included adults with Down syndrome. People with Down syndrome are particularly prone to developing dementia, and the age at onset is earlier than the general population.[84] Therefore, the significant association between dementia and epilepsy found in this review is not unexpected. However, the positive association between epilepsy and dementia seems specific to people with Down syndrome and older adults with intellectual disabilities. However, it is worth keeping in mind that one may expect cognitive decline in patients with severe uncontrolled seizures, as a result of ongoing seizure activities and/or head trauma sustained during the seizures.

Epilepsy-related factors

Included studies that assessed epilepsy-related factors, such as seizure types, active versus non-active epilepsy, seizure frequency/severity, epileptiform changes in the EEG and polypharmacy of anti-epileptic medications, did not find a clear association between the rate of psychiatric disorders and these variables. Subgroup comparisons do not provide adequate power to detect a clinically significant difference because of the small number of participants involved in each subgroup and the lack of control groups. It will be necessary to conduct a larger randomised controlled trial to recruit a reasonable number of participants in each subgroup, to provide adequate power to detect clinically significant inter-group differences.

Clinical implications

The clinical implications of our findings are manyfold. First, it is not known whether this association is causally related. The underlying brain damage in adults with severe and profound intellectual disabilities, and psychosocial factors in adults with mild intellectual disabilities, may be stronger determinants of psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities than epilepsy *per se*.[29] Some anti-epileptic medications, such as topiramate, may produce psychotic symptoms.[79] Others, such as lamotrigine and sodium valproate, may have a protective effect against affective disorders. The relationship between anxiety and epilepsy is complex. Although anxiety may be a presenting symptom during the prodrome, pre-ictal, ictal and post-ictal phase, particularly in focal seizures of temporal or frontal lobe origin, anxiety can also precipitate an epileptic seizure. Although the peri-ictal manifestation of psychiatric symptoms is more common, this has not been assessed in the studies included in this review. Sometimes an improvement in seizure control may worsen mental state in adults with intellectual disabilities, but the opposite may also be the case.[81] The use of antipsychotic medication is common in this population,[85] which itself may lead to psychiatric symptoms or precipitate seizures. As psychiatric symptoms are precipitated by a complex interaction between internal and external factors, a thorough multi-agency assessment of mental state, using a biopsychosocial model, is essential for the appropriate management of psychiatric disorders and epilepsy in adults with intellectual disabilities.

Strengths

There are several strengths to our study. We have conducted a systematic review and meta-analysis on psychiatric disorders in an adult population of people with intellectual disabilities and epilepsy, which has not previously been done. Our review received a high score on AMSTAR 2 quality control check for systematic reviews, as we have complied with all their requirements (see Supplementary Appendix 2). Further, we have assessed the risk of bias with SIGN 50 and the Cochrane risk of a bias tool, and included a comprehensive Cochrane risk of bias graph (see Supplementary Appendix 4) and figure (see Fig. 7), which was not done by the other systematic review. Our systematic review has been registered with the well-established PROSPERO database for our protocol to be available for public scrutiny. Finally, we carried out an extensive hand-search of journals in the field of epilepsy and intellectual disabilities, along with rigorous cross-referencing.

Limitations

There are several limitations to our study. Although a rigorous literature search method was used, it is still possible to have missed some relevant papers. Also, grey literature and abstracts only were excluded, as they would not fit our eligibility criteria and risk of bias assessment.

It is difficult to pool data for meta-analysis from such heterogeneous studies, although individually most of them showed no association between epilepsy and psychiatric disorders in adults with an intellectual disabilities. Although our sensitivity analysis reduced the heterogeneity to an acceptable level, the fact remains that many different instruments and definitions were used for psychiatric diagnosis in included studies. Diagnostic classification systems have changed over time, and different studies have used differing criteria for diagnosing intellectual disabilities and psychiatric disorders. There is a high level of bias caused by the absence of an appropriately matched control group in most included studies. Therefore, to draw a definitive conclusion about the relationship between psychiatric disorders and epilepsy in adults with an intellectual disabilities, it is necessary to carry out more methodologically sound studies in future, using appropriately matched control groups and standardised instruments to detect and define psychiatric disorders in this population.

Basma Akrout Brizard, BSc, Université de Paris, Laboratory of Psychopathology and Health Processes, F-92100 Boulogne Billancourt, France; **Bharati Limbu**, BSc, Department of Brain Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, UK; **Carolina Baeza-Velasco**, MScA, PhD, HDR, Laboratory of Psychopathology and Health Processes, Université de Paris, France; and Department of Emergency Psychiatry and Acute Care, CHU Montpellier, France; **Shoumitro Deb**, MBBS, FRCPsych, MD,

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Division of Psychiatry, Department of Brain Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, UK

Correspondence: Shoumitro Deb. Email: s.deb@imperial.ac.uk

First received 7 Jan 2021, final revision 7 Apr 2021, accepted 9 Apr 2021

Supplementary material

Supplementary material is available online at https://doi.org/10.1192/bjo.2021.55.

Data availability

Data availability is not applicable to this article as no new data were created or analysed in this study.

Acknowledgements

B.L. is funded by the National Institute of Health Research (NIHR) Research for Patient Benefit programme (grant number PBPG-0817–20010). The Imperial Biomedical Research Centre Facility, which is funded by the NIHR, provided support for the study. The views expressed in this article are those of the authors and not necessarily those of the National Health Service, the NIHR or the Department of Health.

Author contributions

B.A.B. and S.D. conceptualised and designed the study. B.A.B. carried out the literature search. B.A.B. and B.L. screened bibliographies and extracted data, and completed the risk of bias checklist. B.L. carried out a meta-analysis. All authors contributed to manuscript writing and approved the final version of the manuscript.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of interest

None.

References

1 World Health Organization (WHO). *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death* (11th edn). WHO, 2018. (https://icd.who.int/browse11/l-m/en)

2 Deb S. Epidemiology and treatment of epilepsy in patients who are mentally retarded. *CNS Drugs* 2000; 13: 117–28.

3 Shankar R, Watkins LV, Alexander R, Devapriam J, Dolman J, Hari A, et al. *Prescribing Anti-Epileptic Drugs for People with Epilepsy and Intellectual Disability (CR206 Oct 2017)*. Royal College of Psychiatrists, 2017 (https://www.rcpsych.ac.uk/improving-care/campaigning-for-better-mental-health-policy/college-reports/2017-college-reports/prescribing-anti-epileptic-drugs-for-people-with-epilepsy-and-intellectual-disability-cr206-oct-2017).

4 Deb S. Epilepsy in people with mental retardation. In *Handbook of Mental Retardation and Developmental Disabilities* (eds JW Jacobson, JA Mulick, J Rojahn): 81–96. Kluwer Academic Publishers, 2007.

5 Shankar R, Eyeoyibo M, Scheepers M, Dolman J, Watkins LV, Attavar R, et al. *Management of Epilepsy in Adults with Intellectual Disability (CR203 May 2017)*. Royal College of Psychiatrists, 2017 (https://www.rcpsych.ac.uk/improving-care/campaigning-for-better-mental-health-policy/college-reports/2017-college-reports/management-of-epilepsy-in-adults-with-intellectual-disability-cr203-may-2017).

6 Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012; 380: 1180–92.

7 McManus S, Bebbington R, Jenkins R, Brugha T. *Adult Psychiatric Morbidity Survey: Survey of Mental Health and Wellbeing, England, 2014*. NHS Digital, 2016 (https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/adult-psychiatric-morbidity-survey/adult-psychiatric-morbidity-survey-survey-of-mental-health-and-wellbeing-england-2014).

8 Cooper S-A, Smiley E, Morrison J, Williamson A, Allan L. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 27–35.

9 Meltzer H, Gill B, Petticrew M, Hinds K. *OPCS Surveys of Psychiatric Morbidity in Great Britain, Report 1: The prevalence of psychiatric morbidity among adults living in private households*. HMSO, London, UK 1995.

10 Deb S, Thomas M, Bright C. Mental disorder in adults with intellectual disability. I: prevalence of functional psychiatric illness among a community-based population aged between 16 and 64 years. *J Intellect Disabil Res* 2001; 45: 495.

11 Cooper S-A, Smiley E, Morrison J, Allan L, Williamson A, Finlayson J, et al. Psychosis and adults with intellectual disabilities: prevalence, incidence, and related factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42: 530–6.

12 White P, Chant D, Edwards N, Townsend C, Waghorn G. Prevalence of intellectual disability and comorbid mental illness in an Australian community sample. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 395–400.

13 Sartorius N, Ustün TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl* 1996; 30: 38–43.

14 Deb S, Matthews T, Holt G, Bouras N. *Practice Guidelines for the Assessment and Diagnosis of Mental Health Problems in Adults with Intellectual Disability*. Pavilion Press, 2001.

15 van Ool JS, Snoeijen-Schouwenaars FM, Schelhaas HJ, Tan IY, Aldenkamp AP, Hendriksen JGM. A systematic review of neuropsychiatric comorbidities in patients with both epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy Behav* 2016; 60: 130–7.

16 Deb S, Akrout Brizard B, Limbu B. Association between epilepsy and challenging behaviour in adults with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analyses. *BJPsych Open* 2020; 6: 1–17.

17 International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). *Guidance Notes for Registering a Systematic Review Protocol with PROSPERO*. Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2016 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/documents/Registering%20a%20review%20on%20PROSPERO.pdf).

18 Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4: 1.

19 Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. Searching for and selecting studies. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0* (eds JPT Higgins, J Thomas, J Chandler, M Cumpston, T Li, MJ Page, VA Welch): Ch. 4. Cochrane, 2019 (www.training.cochrane.org/handbook).

20 Corporation for Digital Scholarship. *Zotero: Your Personal Research Assistant*. Corporation for Digital Scholarship, 2019 (https://www.zotero.org/).

21 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Welch VA eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*. Cochrane, 2021 (www.training.cochrane.org/handbook)

22 Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Harbour RT, Forsyth L. *SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008 (https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2019.pdf).

23 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

24 Shea B J, Reeves B C, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.

25 Deb S, Hunter D. Psychopathology of people with mental handicap and epilepsy II: psychiatric illness. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 826–30.

26 Matthews T, Weston N, Baxter H, Felce D, Kerr M. A general practice-based prevalence study of epilepsy among adults with intellectual disabilities and of its association with psychiatric disorder, behaviour disturbance and carer stress. *J Intellect Disabil Res* 2008; 52: 163–73.

27 Arshad S, Winterhalder R, Underwood L, Kelesidi K, Chaplin E, Kravariti E, et al. Epilepsy and intellectual disability: does epilepsy increase the likelihood of co-morbid psychopathology? *Res Dev Disabil* 2011; 32: 353–7.

28 Cowley A, Holt G, Bouras N, Sturmey P, Newton JT, Costello H. Descriptive psychopathology in people with mental retardation. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 232–7.

29 Dunham A, Kinnear D, Allan L, Smiley E, Cooper S-A. The relationship between physical ill-health and mental ill-health in adults with intellectual disabilities: physical-mental comorbidity in adults with ID. *J Intellect Disabil Res* 2018; 62: 444–53.

30 Espie CA, Watkins J, Curtice L, Espie A, Duncan R, Ryan JA, et al. Psychopathology in people with epilepsy and intellectual disability; an investigation of potential explanatory variables. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1485–92.

31 Fitzgerald ME, Matson JL, Barker A. Symptoms of psychopathology in adults with intellectual disability and seizures. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 2263–6.

32 Lund J. Epilepsy and psychiatric disorder in the mentally retarded adult. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 557–62.

33 McGrother CW, Bhaumik S, Thorp CF, Hauck A, Branford D, Watson JM. Epilepsy in adults with intellectual disabilities: prevalence, associations and service implications. *Seizure* 2006; 15: 376–86.

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

34 Mantry D, Cooper S-A, Smiley E, Morrison J, Allan L, Williamson A, et al. The prevalence and incidence of mental ill-health in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2008; 52: 141–55.

35 Deb S, Hunter D. Psychopathology of people with mental handicap and epilepsy III: personality disorder. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 830–4.

36 Reid KA, Smiley E, Cooper S-A. Prevalence and associations of anxiety disorders in adults with intellectual disabilities: anxiety and intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res* 2011; 55: 172–81.

37 Snoeijen-Schouwenaars FM, van Ool JS, Tan IY, Aldenkamp AP, Schelhaas HJ, Hendriksen JGM. Mood, anxiety, and perceived quality of life in adults with epilepsy and intellectual disability. *Acta Neurol Scand* 2019; 139: 519–25.

38 Wechsler D. *WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. Psychological Corporation, 1981.

39 Sparrow SA, Balla DA, Cicchetti DV. *Vineland Adaptive Behaviour Scale: Expanded Interview Edition*. American Guidance Services, 1984.

40 Sparrow SS, Balla BD, Cicchetti DV. *A Revision of the Vineland Social Maturity Scale by E A Doll*. American Guidance Services, 1984.

41 World Health Organization (WHO). *Glossary of Mental Diseases and Guidance to Their Classification*. WHO, 1974.

42 Deb S. Electrophysiological correlates of psychopathology in individuals with mental retardation and epilepsy. *J Intellect Disabil Res* 1995; 39: 8.

43 World Health Organization (WHO). *Mental Disorders: Glossary and Guide to Their Classification in Accordance with The Ninth Revision of the International Classification of Diseases (ICD-9)*. WHO, 1978.

44 Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, et al. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 1168–74.

45 World Health Organization (WHO). *ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision, Second Edition*. WHO, 2004 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980).

46 Smith KRM, Matson JL. Psychopathology: differences among adults with intellectually disabled, comorbid autism spectrum disorders and epilepsy. *Res Dev Disabil* 2010; 31: 743–9.

47 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. American Psychiatric Association, 2000.

48 Gunn J, Fenton G. Epilepsy in prisons: a diagnostic survey. *BMJ* 1969; 4: 326–8.

49 Reid AH, Ballinger BR. Personality disorder in mental handicap. *Psychol Med* 1987; 17: 983–7.

50 Deb S, Joyce J. Psychiatric illness and behavioural problems in adults with learning disability and epilepsy. *Behav Neurol* 1999; 11: 125–9.

51 Tyrrell JF, Cosgrave MP, McLaughlin M, Lawlor BA. Dementia in an Irish population of Down's syndrome people. *Ir J Psychol Med* 1996; 13: 51–4.

52 Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.

53 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–82.

54 Collacott RA. Epilepsy, dementia and adaptive behaviour in Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1993; 37: 153–60.

55 McCarron M, Gill M, McCallion P, Begley C. Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia. *J Intellect Disabil Res* 2005; 49: 560–6.

56 McCarron M, McCallion P, Reilly E, Mulryan N. A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome: dementia follow-up. *J Intellect Disabil Res* 2014; 58: 61–70.

57 Pawar DG, Akuffo EO. Comparative survey of comorbidities in people with learning disability with and without epilepsy. *Psychiatr Bull* 2008; 32: 224–6.

58 Ring H, Zia A, Lindeman S, Himlok K. Interactions between seizure frequency, psychopathology, and severity of intellectual disability in a population with epilepsy and a learning disability. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 92–7.

59 Turkistani IYA. Epilepsy in learning disabilities: relevance and association with mental illness and behavioural disturbances. *J Learn Disabil* 2004; 8: 89–99.

60 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised (DSM-III-R)*. American Psychiatric Association, 1987.

61 Moss S, Prosser H, Costello H, Simpson N, Patel P, Rowe S, et al. Reliability and validity of the PAS-ADD checklist for detecting psychiatric disorders in adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42(Pt 2): 173–83.

62 Turky A, Felce D, Jones G, Kerr M. A prospective case control study of psychiatric disorders in adults with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia* 2011; 52: 1223–30.

63 Prosser H, Moss S, Costello H, Simpson N, Patel P, Rowe S. Reliability and validity of the mini PAS-ADD for assessing psychiatric disorders in adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42(Pt 4): 264–72.

64 Moss S, Patel P, Prosser H, Goldberg D, Simpson N, Rowe S, et al. Psychiatric morbidity in older people with moderate and severe learning disability: development and reliability of the patient interview (PAS-ADD). *Br J Psychiatry* 1993; 163: 471–80.

65 Sevin JA, Matson JL, Williams D, Kirkpatrick-Sanchez S. Reliability of emotional problems with the Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped (DASH). *Br J Clin Psychol* 1995; 34: 93–4.

66 Matson JL, Kazdin AE, Senatore R. Psychometric properties of the Psychopathology Instrument for Mentally Retarded Adults. *Appl Res Ment Retard* 1991; 5: 81–90.

67 Matson JL, Terlonge C, Gonzalez ML. *Autism Spectrum Disorders – Comorbidity – Adult Version*. Disability Consultants, 2006.

68 Mann AH, Jenkins R, Cutting JC, Cowen PJ. The development and use of a standardized assessment of abnormal personality. *Psychol Med* 1981; 11: 839–47.

69 Albert M, Cohen C. The Test for Severe Impairment: an instrument for the assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 449–53.

70 Haxby JV. Neuropsychological evaluation of adults with Down's syndrome: patterns of selective impairment in non-demented old adults. *J Intellect Disabil Res* 1989; 33: 193–210.

71 Hermans H, Evenhuis HM. Factors associated with depression and anxiety in older adults with intellectual disabilities: results of the healthy ageing and intellectual disabilities study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 691–9.

72 Esbensen AJ, Rojahn J, Aman MG, Ruedrich S. Reliability and validity of an assessment instrument for anxiety, depression, and mood among individuals with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 617–29.

73 Hemmings C, Obousy S, Craig T. Mental health crisis information for people with intellectual disabilities. *Adv Ment Health Intellect Disabil* 2013; 7: 135–42.

74 Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 173–5.

75 Murphy KC. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet* 2002; 359: 426–30.

76 Clark LM, Kelley ML. Risk factors for dual disorders in individuals with intellectual disabilities. In *Handbook of Dual Diagnosis: Assessment and Treatment in Persons with Intellectual Disorders* (ed JL Matson): 119–40. Springer Nature, 2020.

77 Trimble MR. *The Psychoses of Epilepsy*. Raven Press, 1991.

78 Mula M, Yogarajah M. Neuropsychiatric aspects of epilepsy. In *Oxford Textbook of Neuropsychiatry* (eds N Agrawal, R Faruqui, M Bod): 183–93. Oxford University Press, 2020.

79 Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 563–602.

80 Hathaway SR, McKinley JC. *Minnesota Multiphasic Personality Inventory Manual (Revised)*. Psychological Corporation, 1951.

81 Trimble M. Treatment issues for personality disorders in epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 41–5.

82 Bear DM, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1977; 34: 454–67.

83 Noebels J. A perfect storm: converging paths of epilepsy and Alzheimer's dementia intersect in the hippocampal formation. *Epilepsia* 2011; 52(suppl 1): 39–46.

84 Deb S. Diagnosing Alzheimer's dementia in people with Down syndrome. In *Recent Advances in Alzheimer Research Volume 1: Common Pathogenic Mechanism between Down Syndrome and Alzheimer Disease Steps toward Therapy* (eds A Salehi, M Rafii, C Phillips): 41–67. Bentham Science Publisher, 2015.

EXTRA CONTENT ONLINE OPEN ACCESS CC BY

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. 09 Aug 2021 at 12:49:26, subject to the Cambridge Core terms of use.

Elément sous droit, diffusion non autorisée

Elément sous droit, diffusion non autorisée

Elément sous droit, diffusion non autorisée

Elément sous droit, diffusion non autorisée

Elément sous droit, diffusion non autorisée

Elément sous droit, diffusion non autorisée