

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1597

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Célia ANTOINE

le 05 Octobre 2020

STELLA: étude neuro-psychiatrique
Conséquences psychopathologiques de l'épilepsie temporelle avec
élargissement de l'amygdale

Directeurs de thèse : Docteur Antoine YRONDI

JURY

Monsieur le Professeur Christophe Arbus

Président

Monsieur le Professeur Philippe Birmes

Assesseur

Monsieur le Docteur Antoine Yrondi

Assesseur

Madame le Docteur Marie Denuelle

Assesseur

Madame le Docteur Florence Rulquin

Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYASSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard

Professeur JOFFRE Francis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Veronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emile	Nutrition
Mme MOREAU Marlon	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Chloé	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyri	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine Interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marlon	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Lella
Dr. BOUSSIER Nathalie

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

M. le Professeur Christophe ARBUS, Président du Jury,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Psychiatre, CHU Toulouse

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse, nous vous en remercions sincèrement.

Nous vous renouvelons nos chaleureux remerciements pour tout le travail que vous faites pour les internes, pour votre disponibilité attentive. Il est toujours rassurant et agréable de se former en sachant que l'on peut trouver une oreille compréhensive à tout instant en cas de questionnement. Sachez bien que votre investissement est grandement apprécié.

Monsieur de Professeur Philippe Birmes,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Psychiatre, CHU Toulouse,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, nous vous en remercions chaleureusement.

C'est un plaisir de vous présenter les premiers résultats de ce projet dont vous avez suivi les prémises. Nous en profitons pour vous remercier de l'accueil que vous nous avez fait lors de nos premiers pas d'internes sur le sol toulousain il y a quelques années.

Monsieur le Docteur Antoine Yroni,

Praticien Hospitalier, Psychiatre, CHU Toulouse

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, que tu as dirigé et dont tu as accompagné et guidé l'évolution pas à pas.

Merci d'avoir dirigé ce travail de thèse, de m'avoir fait confiance pour le mener à bien, et d'avoir montré une disponibilité de tous les instants, une gentillesse et des conseils toujours bienveillants et avisés.

Je n'aurais pas choisi meilleur directeur de thèse.

Mme le Docteur Marie Denuelle,

Praticien Hospitalier, Neurologue Épileptologue, CHU Toulouse.

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, pour lequel tu m'as fait confiance dès le départ, et je t'en remercie.

Merci pour ta disponibilité et ta vision sur ce projet, j'ai apprécié travailler en pluridisciplinarité et il me tenait à coeur de refléter cela dans le jury de cette thèse.

Mme le Docteur Florence Rulquin,

Assistante des Hôpitaux, Neurologue Épileptologue, CHU Toulouse

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, ce projet que tu as porté depuis le début, et je t'en remercie. Merci pour ta disponibilité et le travail d'équipe pour le projet, ta rigueur, et ton implication sans faille, nos échanges très enrichissants, tes nombreux conseils.

A chacun de mes Collègues, Enseignants, Lieux de Stages, Co-internes, -externes, qui m'ont accompagnée, formée, soutenue et supportée durant tout mon parcours, ou le temps d'un stage, et en particulier:

Dr Mansouria Bakalem, pour ton amitié et nos longues discussions autour d'un bon repas, Les équipes de Castres, **Dr Torres et Dr Pinel**.

Dr Zoulikha Berniac, pour tous les cours de pharmacologie à mes débuts, ton amitié et ta bienveillance,

Dr Marie Tardy, Dr Laure Pauly pour ma première expérience en pédopsychiatrie et la confirmation de mon attrait pour cette spécialité, grâce aussi à l'accueil et aux échanges avec les équipes des CMP de Fronton et Colomiers.

Dr Agnès Suc, Dr Patricia Timsit, pour leur amitié et leur capacités de travail et de réflexion sans bornes.

Delphine et Odile, notre amitié m'est précieuse et vos conseils toujours avisés, ainsi que l'équipe d'Enfant Do.

La **Guidance infantile**, Dr Laurence Carpentier, Dr Ivan Gicquel, Dr Aurélia Scetbon, Dr Nicolas Miedzyrzecki, Daniel Metge, Laura Colombo, Marina Piboul, Claire et Myriam, les Framboises et tout l'HDJ des Bourdettes, L'équipe de l'HDJ des Adolescents de St Léon.

Marion et Olga au DSPP, Dr Maurice Bensoussan, Dr Léonard Amétépé, Dr Anca Landman, pour avoir rendu le travail amusant, enrichissant, toujours plus diversifié.

Dr Marion Barbail, et l'équipe de la PMI d'Empalot, pour l'apprentissage de la pédiatrie dans un contexte social bien particulier, merci pour votre investissement, votre gentillesse, et de m'avoir appris à accueillir toutes les demandes et toutes les cultures.

M. le Professeur Jean-Philippe Raynaud, pour son enseignement et son accompagnement dans mon choix de spécialité, pour sa confiance en me permettant de découvrir encore plus la pédopsychiatrie sur le terrain après l'internat.

Dr Isabelle Abadie et Dr Ludivine Franchitto, pour tout le travail fourni pour nous dans le cadre du DU Bébé et Parentalité, de parvenir avec délicatesse à créer une ambiance de groupe stimulante et formatrice. J'ai hâte d'enrichir ma pratique en périnatalité.

Toute l'équipe de **Beaupuy** et en particulier du P4: Blandine, Nadège, Marie(s), Isa, Marie-Luce pour ces week-ends de remplacement plein de bonne humeur et de bienveillance. Dr Serge Boubli et Dr Véronique Fonvieille pour leur confiance et leurs conseils.

A mes co-internes, **Charlotte, Audrey, Hélène, Hugo**, et mes copines de DU, en particulier **Sophie** pour le travail d'équipe efficace et qualitatif, que nous poursuivrons sur de nouveaux projets.

Aux copains d'externat et plus encore, je suis reconnaissante de voir notre amitié se maintenir dans le temps, malgré la distance, **Clément et Mathilde**, je vous souhaite plein de bonheur, **Delphine et Antoine**, j'attends avec impatience de vous féliciter en direct lors de votre mariage.

A ma famille, A mes proches,

L'amour et la complicité qui nous lient me font grandir et me remplissent de gratitude. J'apprécie chacun des moments que nous passons ensemble.

A mes parents. Je suis reconnaissante pour votre soutien toutes ces années, depuis toujours, pour votre amour, les valeurs et l'éducation que vous m'avez transmises, pour m'avoir permis de saisir des opportunités, pour m'avoir mise sur le chemin et m'avoir accompagnée à chaque chute. Maman, Papa, je vous aime.

Mes frères, Yves-Grégoire, même si le dialogue est parfois houleux, il est toujours intéressant et enrichissant, je t'aime et j'ai toute confiance en tes capacités pour accomplir ce que tu souhaites.

Nicolas, Stéphanie et Julia, pour leur soutien compréhensif et infailible. Nico, merci d'avoir toujours été là pour moi, je suis heureuse d'avoir une telle relation avec toi, et merci à tous les deux d'avoir fait de moi une tatie comblée. Je vous aime tous les 3.

Mes grands-parents, ceux qui nous ont quitté, mais veillent sur nous chaque jour.

Ma petite mamie Paulette, papy Georges, Pépère.

Mamie, toujours un soutien bienveillant et une oreille attentive, malgré la distance.

A ma famille toulousaine, **Lulu,** ma soeur de coeur, **Nana, Joëlle, Jean-Michel, toute la famille Ponsin.** Pour votre présence, nos discussions, votre accueil en terre toulousaine, l'amitié sans faille, les repas de famille, je ne vous dirais jamais assez merci pour tout.

A mes soeurs de Dan: **Babz,** merci pour les relectures, tu sais tout ce que je te souhaite dans ta nouvelle vie, **Céline, Béa, Lily, Cassandra, Solène,**... pour tout l'amour que nous avons les unes pour les autres, nous avons grandi les unes avec les autres, traversé les épreuves et les bonheurs de la vie. Big Love. Merci pour tous les voyages partagés et à venir, et pour les messages et le soutien quotidiens.

Tous les amis, depuis toutes ces années, **Margaux, Elsa, Damien, Salim,** et les plus vieilles copines, **Johana, Ninis et la famille Limoges.**

A mon chéri, jag älskar dig, merci pour ton soutien quelle que soit mon humeur, ta cuisine et ton organisation légendaires, il semblerait bien que tu sois un "Helmi".

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	5
Table des matières	10
Liste des figures	12
Abréviations	13
Introduction	14
I. Etat des connaissances et contexte du projet:	16
A. L’Amygdale	16
1. Structure	16
2. Connectivité de l’amygdale avec le système nerveux	18
a. Voies afférentes	19
b. Voies efférentes	20
3. Fonctions de l’amygdale	22
a. Amygdale et émotions	22
b. Amygdale et mémoire	24
4. Amygdale et psychiatrie	25
a. Amygdale et troubles anxieux	26
b. Amygdale et troubles de l’humeur	32
B. L’épilepsie du lobe temporal (ELT)	33
1. Données générales sur l’épilepsie	33
2. Cas particulier de l’épilepsie du lobe temporal	34
3. Épilepsie du lobe temporal et amygdale	36
4. Épilepsie et psychiatrie	37
a. Une relation bi-directionnelle	37
b. Stress et crises d’épilepsie	38
c. Troubles de l’humeur	38
d. Troubles anxieux	39
5. Sous-type épilepsie du lobe temporal et amygdale élargie	40
a. Amygdale “élargie”	40
b. Etiologies de l’amygdale élargie	42
c. Épileptogenèse	42
d. Sémiologie de l’ELT AE	42
II. Problématique et Hypothèses	44
A. Problématique	44
B. Objectifs de la recherche	45
C. Caractéristiques de l’étude	45

III. Matériels et Méthodes	46
A. Population étudiée	46
B. Méthodes	47
1. Évaluation neuropsychologique et données épileptologiques	47
2. Évaluation des facteurs favorisant la survenue d'une crise épileptique,	47
3. Évaluation des réponses émotionnelles	47
4. Évaluation psychiatrique	48
a. Anxiété et perception du stress,	48
b. Traumatisme et les symptômes de stress post-traumatique	48
c. Antécédent dépressif et épisode dépressif caractérisé	49
d. Thymie, intensité affective et labilité émotionnelle	49
C. Méthodes statistiques	50
IV. Premiers résultats pour la partie psychiatrique	51
A. Population	51
B. Trouble du stress post-traumatique (TSPT)	52
C. Symptômes anxieux	53
D. Symptômes dépressifs	54
E. Association entre nombre d'événements traumatiques et symptômes de TSPT	56
F. Association entre nombre d'événements traumatiques et NDDIE	57
V. Discussion	59
A. Partie Neurologique	59
B. Syndrome de stress post-traumatique, symptômes dépressifs et anxieux	60
1. Syndrome de stress post-traumatique	60
a. TSPT et patients épileptiques	60
b. Traumatisme et amygdale, vers un rôle dans le vécu des événements marquants ?	61
2. Symptômes dépressifs	62
a. Volume amygdalien et thymie	62
b. Traumatisme, symptômes dépressifs, et amygdale	62
3. Symptômes anxieux	64
C. Limites de l'étude	65
D. Perspectives	66
VI. Conclusion	68
Bibliographie	69
Annexes	79
Résumé en anglais	85

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Localisation amygdales (Image Wikipédia)

Figure 2 : Noyaux de l'amygdale chez le rat, tiré de vetopsy

Figure 3 : Schéma des connexions de l'amygdale avec d'autres zones cérébrales, d'après <http://comprendrelapeur.e-monsite.com/>

Figure 4 : Voies afférentes de l'amygdale, tiré de Neuroscience Online, McGovern Medical School at UTHealth, Anthony Wright, Ph.D., Department of Neurobiology and Anatomy.

Figure 5 : Voies efférentes de l'amygdale, tiré de Neuroscience Online, McGovern Medical School at UTHealth, Anthony Wright, Ph.D., Department of Neurobiology and Anatomy

Figure 6 : Sous-noyaux amygdaliens, d'après <https://lecerveau.mcgill.ca/>

Figure 7 : Patient de 37 ans, ELT depuis 3 ans, A: Coupe coronale FLAIR, B: Coupe axiale en pondération T2, montrant un élargissement de l'amygdale droite (flèche) (Kimura 2014)

Figure 8 : Patient de 66 ans, ELT depuis 6 mois, A : coupe coronale FLAIR, B : Coupe axiale en pondération T2, montrant un élargissement de l'amygdale gauche (flèche) (Kimura 2014)

Figure 9 : IRM en coupe coronale, séquence FLAIR, des 12 premiers patients recrutés dans le groupe ELT-AE. les flèches indique l'amygdale élargie. Numéro du patient en haut à gauche de chaque image

Figure 10 : Diagramme en barres présentant les analyses descriptives des résultats à la PCL pour les 3 groupes.

Figure 11 : Diagramme en barres présentant les analyses descriptives sur scores totaux Tyrer-BAS dans les 3 groupes.

Figure 12 : Diagramme en barres présentant les analyses descriptives pour les scores à la NDDIE.

Tableau 1 : ANOVA sur scores totaux à PCL5 dans les 3 groupes.

Tableau 2 : ANOVA scores BAS et comparaison inter-groupes

Tableau 3 : Fréquence d'EDC pour chaque groupe selon la NDDIE (EDC probable si NDDIE>15) et test Chi2 pour les scores à la NDDIE.

ABRÉVIATIONS

AE : Amygdale élargie

AIM : Mesure de l'intensité affective

BAS-Tyrer : Basal Anxiety Scale, score de Tyrer

BLA : Sous-noyau baso-latéral

CAPS : Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5

CoA : Noyau cortical

CSTC : Boucle cortico-striato-thalamo-corticale

DSM 5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

EDC : Épisode dépressif caractérisé

EEG : Électro-encéphalogramme

ELT : Épilepsie du lobe temporal

FC : Fréquence cardiaque

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

HPA : Hypothalamo-pituitaire surrénalien

ILAE : Ligue internationale contre l'épilepsie

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MAThYS : Multidimensional assessment of thymic states

NDDI-E : Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy

NLOT : Noyau du tractus olfactif latéral

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

PA : Pression artérielle

PAC : Sous-noyau péri-amygdaloïde

PCL-S : Post-Traumatic Checklist Scale

PFC : Cortex pré-frontal

STELLA : Évaluation de la sensibilité au stress dans l'épilepsie du lobe temporal avec amygdale élargie

TEP : Tomographie par émission de positons. TEP-FDG: TEP au (F-18)-fluoro-2-désoxyglucose

TSPT : Trouble du stress post-traumatique

VRC : Variabilité du rythme cardiaque

Introduction

Ce travail correspond à la partie psychiatrique d'un projet pluridisciplinaire, mené par les équipes d'épileptologues, radiologues et psychiatres du CHU de Toulouse depuis 2017, le Projet STELLA : profil psychiatrique et réponses émotionnelles dans l'épilepsie du lobe temporal avec amygdale élargie comparativement à des épilepsies du lobe temporal sans amygdale élargie et à des volontaires sains : étude pilote.

Troisième maladie neurologique la plus fréquente, l'épilepsie est une maladie chronique caractérisée par la survenue de crises épileptiques. Ces crises traduisent un dérèglement soudain et transitoire de l'activité électrique du cerveau.

Les comorbidités psychiatriques des épilepsies sont nombreuses et fréquentes. Un patient épileptique sur trois présente au cours de sa vie une pathologie psychiatrique (contre une personne sur cinq en population générale). (Tellez-Zenteno et al., 2007)

Parmi les différents types d'épilepsie, l'épilepsie du lobe temporal (ELT) concerne trente millions de personnes dans le monde, ce qui en fait la forme la plus fréquente chez l'adulte.

L'ELT est également fortement associée à des comorbidités psychiatriques, des troubles cognitifs et des problèmes sociaux, ce qui en fait un enjeu de santé publique majeur. (Hermann et al. 2008; Petersen et Perrier 2017)

Lors du bilan étiologique de l'épilepsie du lobe temporal, une IRM cérébrale est systématiquement réalisée. Elle permet souvent d'identifier une lésion cérébrale sous-jacente : la lésion la plus fréquemment retrouvée est la sclérose hippocampique, mais il peut également exister d'autres atteintes.

Dans un certain nombre de cas, aucune lésion n'est identifiée sur l'IRM encéphalique. L'IRM est alors dite "négative", c'est-à-dire sans sclérose hippocampique, sans lésion corticale et sans anomalie de signal. (Bower et al. 2003)

Dans un premier temps observée sur ces IRM négatives par Bower et son équipe (Bower et al. 2003), une anomalie du volume de l'amygdale concerne une partie des patients ELT, définissant un nouveau sous-type dit "ELT-AE" (avec Amygdale Élargie), une forme d'épilepsie temporelle associée à une augmentation de volume de l'amygdale. (Muhlhofer et al. 2017, Mitsueda-Ono et al. 2011, Lv et al. 2014, Takaya et al. 2014, Sone et al. 2016, Malter et al. 2016).

Cette anomalie, longtemps négligée, pourrait être retrouvée chez 16 à 64% des patients avec une ELT-IRM négative. (Hermann et al. 2008, Singh et al. 2016). Ce possible nouveau

sous-type d'épilepsie du lobe temporal, avec élargissement de l'amygdale bien souvent ipsilatérale à la zone épileptogène (Beh et al., 2016), est encore mal connu.

L'amygdale est pourtant reconnue pour son rôle dans la gestion des émotions et stimuli ainsi que dans la mémoire, et cette anomalie de volume de l'amygdale pourrait être en lien avec des perturbations sur le plan des réponses émotionnelles, autonomiques et du profil psychiatrique.

Il nous a par ailleurs semblé cliniquement que les patients ELT avec une AE (ELT-AE) pourraient se comporter différemment des autres patients épileptiques qui ne présentent pas cette anomalie. Ces patients rapportent des perturbations émotionnelles qui semblent souvent au premier plan. Cela peut entraîner une altération de leur qualité de vie et gêne même parfois le diagnostic de l'épilepsie.

Nous avons donc voulu progresser dans la compréhension de ce possible syndrome et établir un éventuel phénotype clinique plus complet.

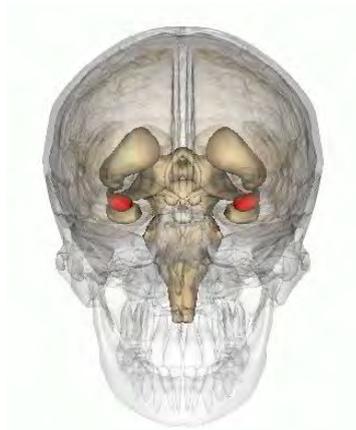
Ce travail de recherche a pour objectif principal d'identifier des perturbations des réponses émotionnelles subjectives et physiologiques chez les patients ELT-AE par rapport à d'autres patients ELT sans AE visible et à des volontaires sains.

Il semblait également important de s'intéresser à ce type d'épilepsie sur le plan psychiatrique, le vécu et la perception du stress, les éventuels événements traumatiques, afin de permettre à terme d'enrichir nos connaissances sur ce type de patient et leur procurer une prise en charge optimale et adaptée.

I. État des connaissances et contexte du projet

A. L'Amygdale

1. Structure



L'amygdale est une structure cérébrale constituée de substance grise, en forme d'amande, *amygdala* en latin. Située à la face supéro-médiane des lobes temporaux, ce noyau pair est composé de plusieurs sous-noyaux aux architectures et connectivités différentes. Le physiologiste allemand Burdach est considéré comme le premier à avoir employé le terme d'*amygdala* pour décrire cette structure en 1819. (McDonald 2003)

Fig. 1 : Localisation amygdales (Image Wikipédia)

Considérée comme un noeud central (hub) du fait de ses connexions multiples avec d'autres structures cérébrales, l'amygdale appartient au système limbique qui est impliqué dans la mémoire et les émotions.

Elle est impliquée dans la reconnaissance et l'évaluation des stimuli environnementaux et dans l'organisation de la réponse émotionnelle.

L'amygdale participe ainsi à la reconnaissance des émotions, particulièrement la peur, ainsi qu'à la mémoire "émotionnelle". (LeDoux 1993, Adolphs 1995, LaBar 2006).

Les sub-noyaux de ce complexe peuvent être classés en trois groupes : (Sander et al. 2003, Sah et al. 2003) le sous-noyau baso-latéral (BLA), le sous-noyau péri-amygdaloïde (PAC) et le sous-noyau centro-médial.

Le noyau BLA est composé lui-même des noyaux basal, latéral et basal accessoire. La composition du noyau BLA se rapproche de la composition du cortex (Yilmazer-Hanke et al., 2016).

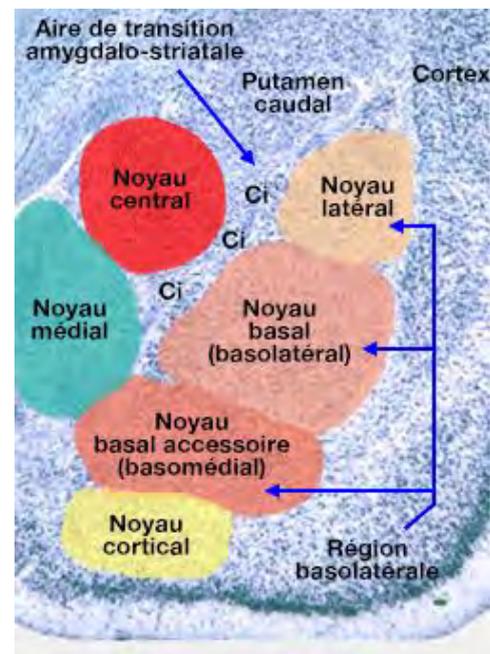


Fig. 2 : Noyaux de l'amygdale chez le rat, tiré de vetopsy

Il est constitué majoritairement de neurones à projection glutamatergique (~80%) et d'une minorité d'interneurones GABA-ergiques (~20%) (Duvarci and Pare, 2014).

Le sous-noyau péri-amygdaloïde (PAC) est le noyau le plus superficiel, il regroupe le noyau cortical (CoA) et le noyau du tractus olfactif latéral (NLOT). Il possède également une composition proche du cortex.

Le noyau centro-médial rassemble le noyau médial et le noyau central, sa composition se rapproche de celle du striatum (McDonald, 2003, Ehrlich et al., 2009), majoritairement composé de neurones GABAergiques inhibiteurs (~95%) (McDonald, 1982; Cassell et al., 1986; Swanson and Petrovich, 1998).

La fonction cérébrale dépend de l'équilibre dynamique entre réseaux neuronaux excitateurs et inhibiteurs pour maintenir une activité stable et une réponse normale. En tant que principal neurotransmetteur exciteur dans le système nerveux central, le glutamate agit via des récepteurs inotropiques (exemple : NMDA) et metabotropiques (Chambers et al., 1999), et il est impliqué dans la transmission rapide d'informations entre le cortex, l'hippocampe, et les structures amygdaliennes. (Qing Fang et al. 2018)

Le noyau baso-latéral (BLA)

Le complexe basolatéral ou profond comprend le noyau latéral (LA), le noyau basal et le noyau basal accessoire (Johnston, 1923).

Le noyau latéral est situé dans la région dorsale de l'amygdale, il est bordé latéralement par la capsule externe et médialement par le noyau central. Le noyau basal est ventral au noyau latéral. Le noyau accessoire est ventral au noyau basal et adjacent à la région amygdalo-hippocampique (Pitkanen et al., 1997).

Ces noyaux, surtout le LA, servent de station d'entrée de l'amygdale, notamment sensorielle (visuel, acoustique, gustatif, somatosensoriel, viscéro sensoriel). Ils sont connectés avec le cortex cérébral, en particulier avec les aires sensorielles associatives, et l'hippocampe. Les noyaux latéraux et basaux de l'amygdale traitent la valeur des stimuli, principalement via les connexions avec les régions orbito-frontales (Baxter & Murray, 2002). Ces noyaux interviennent ainsi dans le traitement multimodal des informations sensorielles et la consolidation mnésique de l'émotion (notamment la peur).

Enfin, le noyau basal reçoit également des afférences du cortex préfrontal, essentielles à la régulation des émotions (LeDoux, 2007).

Le sous-noyau cortical, superficiel (CoA) qui est connecté au bulbe olfactif et au cortex olfactif. Il participe donc au traitement des informations olfactives.

Le noyau central et le noyau antérieur sont en lien avec le tronc cérébral, l'hypothalamus et les régions viscéro-sensibles comme le noyau du faisceau solitaire. A l'inverse du noyau basolatéral, le noyau central est considéré comme la porte de sortie de l'amygdale. Ils agissent comme médiateurs des réponses comportementales et émotionnelles aux stimuli (Phillips & LeDoux, 1992), en particulier la réponse adaptative au stress. (Yilmazer-Hanke, 2012). En effet, du fait de ces afférences vers le tronc cérébral et l'hypothalamus, le noyau central est impliqué dans la libération d'hormones du stress via le système endocrinien, et dans l'activation du système nerveux sympathique (Yilmazer-Hanke et al., 2016). Les projections vers l'hypothalamus concernent des aires impliquées dans la régulation du système nerveux autonome (Swanson and Kuypers, 1980) et vers la zone neuroendocrine de l'hypothalamus (Dayas et al., 1999).

2. Connectivité de l'amygdale avec le système nerveux

L'amygdale est une structure hétérogène, composée de plusieurs sous-noyaux, et en connexion avec de multiples structures adjacentes ou plus éloignées.

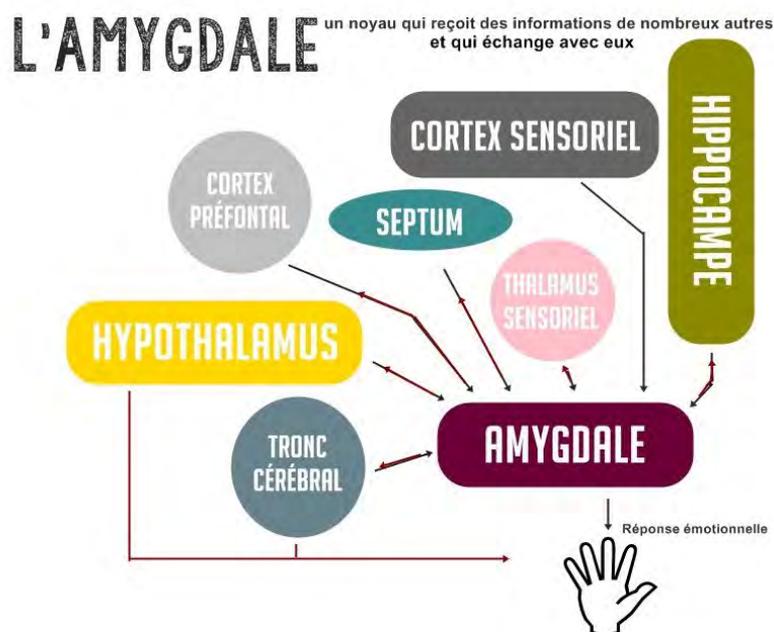


Fig. 3 : Schéma des connexions de l'amygdale avec d'autres zones cérébrales, d'après <http://comprendrelapeur.e-monsite.com/>

La majorité des fibres arrivant et partant du complexe cortico-médian passent par la strie terminale, une voie qui court à la limite interne du noyau caudé.

a. Voies afférentes

Les voies pénétrant dans l'amygdale peuvent être classées en 6 catégories suivant leur origine :

- le bulbe olfactif : les fibres partant du bulbe olfactif aboutissent dans le noyau cortical ;

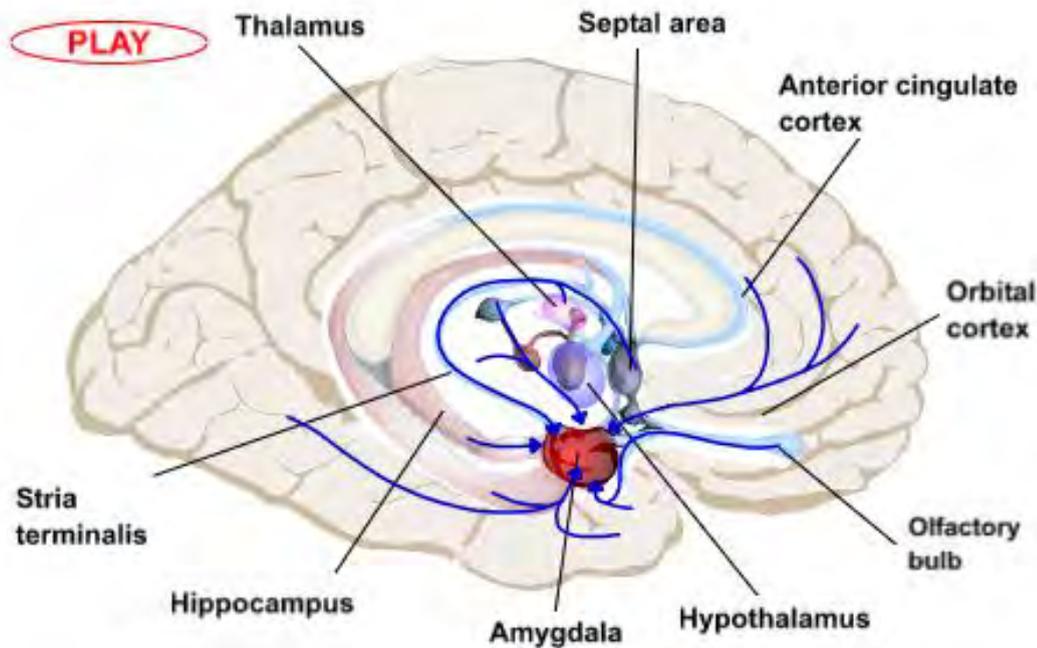


Fig. 4 : Voies afférentes de l'amygdale, tiré de Neuroscience Online, McGovern Medical School at UTHealth, Anthony Wright, Ph.D., Department of Neurobiology and Anatomy.

- l'hypothalamus (noyau ventro-médian, aire latérale) ainsi que le noyau du lit de la strie terminale, qui se projettent sur la partie médiane et le noyau central ;

- le thalamus (noyaux intralaminaires, corps genouillé médian) ;

- le tronc cérébral (substance noire, aire tegmentale ventrale, raphe, locus coeruleus, noyau solitaire...), qui se projette sur le noyau central ;

- l'hippocampe, qui envoie des fibres vers les noyaux centraux et baso-latéraux ;

- le cortex cérébral (cortex orbitofrontal, cingulaire, insulaire, temporal), qui se projette sur les parties baso-latérales ou profondes de l'amygdale.

b. Voies efférentes

Les voies sortant de l'amygdale sont classées en 5 catégories suivant qu'elles se projettent sur :

- l'hypothalamus : les fibres provenant des noyaux cortico-médians passent principalement par la strie terminale et aboutissent sur l'aire septo-preoptico-hypothalamique. Les fibres se projetant sur les noyaux du lit de la strie terminale sont très développées ;

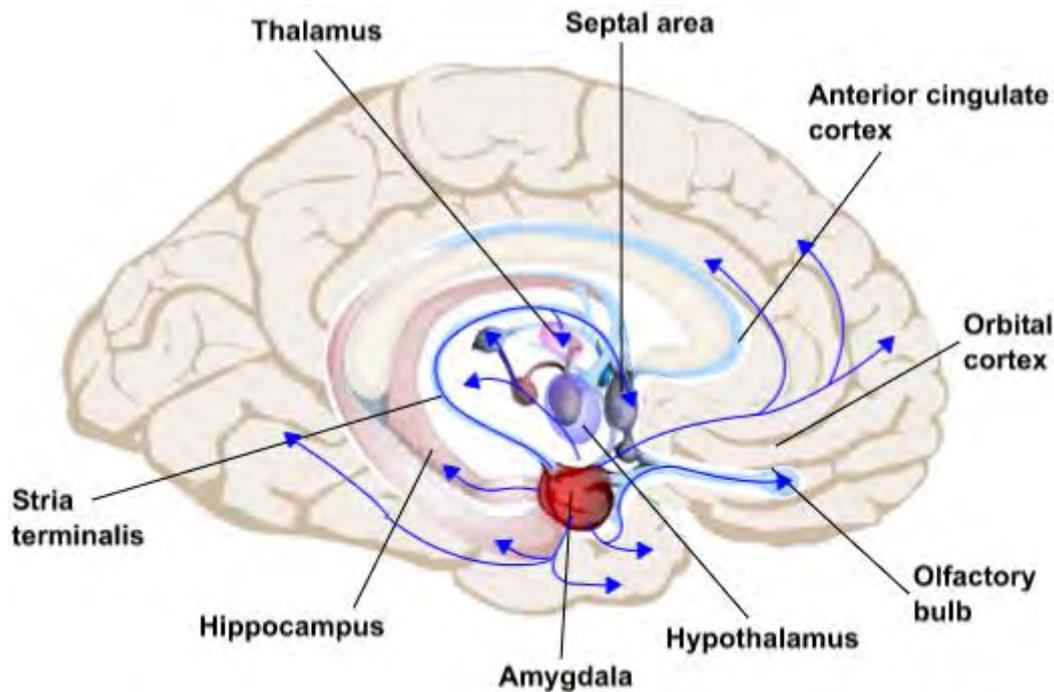


Fig. 5 : Voies efférentes de l'amygdale, tiré de Neuroscience Online, McGovern Medical School at UTHHealth, Anthony Wright, Ph.D., Department of Neurobiology and Anatomy

- le thalamus dorsal, qui reçoit des projections des noyaux baso-latéraux ;
- le tronc cérébral : les fibres provenant des noyaux centraux descendent surtout vers la substance noire, le raphe et la formation réticulée : une partie importante de ces fibres sont GABAergiques ;
- le striatum : les fibres provenant des noyaux basaux passent par la strie terminale et se projettent sur le striatum ventral (noyau accumbens) et dorsal (noyau caudé, putamen) ;
- le cortex cérébral (tout le cortex à l'exception du lobe pariétal et du cuneus) : les fibres provenant des noyaux baso-latéraux se projettent sur le cortex entorhinal qui représente la voie d'entrée principale de l'hippocampe.

La convergence d'informations de différentes modalités sensorielles permettent à l'amygdale de participer à l'apprentissage associatif. Ces informations multimodales sont aussi importantes pour la reconnaissance des émotions et de la nouveauté ainsi que la prise de décision. (Phelps and LeDoux, 2005; Yilmazer-Hanke, 2016).

La position centrale de l'amygdale et ses connexions avec des structures impliquées dans la mémoire, lui permettent de former des associations entre les stimuli sensoriels et les expériences du passé (McGaugh, 2000).

L'amygdale est une structure étendue : une des principales difficultés lors de l'analyse de cette structure sur le plan histologique, et donc indirectement sur le plan de l'imagerie cérébrale, vient du fait que les limites des noyaux de l'amygdale sont très peu visibles.

3. Fonctions de l'amygdale

L'amygdale appartient donc à un large réseau impliqué dans la détection, la génération et dans l'état d'activation des émotions (Pessoa, 2010, 2015; Phelps and LeDoux, 2005). Sa fonction ne se limite pas seulement à traiter des stimuli ou des événements émotionnels mais également à faire l'interface entre les émotions, la cognition, la perception et les comportements sociaux.

Plus largement, l'amygdale joue aussi un rôle clé dans le « cerveau social », c'est à dire les zones cérébrales activées lors des tâches de "cognition sociale" (reconnaître des personnes familières, évaluer si elles sont dignes de confiance ou faire des déductions sur leurs pensées et intentions...). (Bickart et al., 2014).

a. Amygdale et émotions

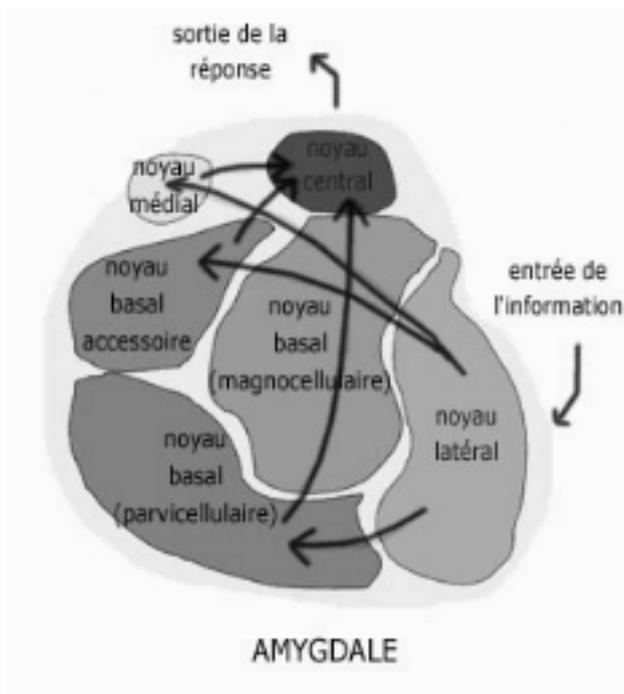
Amygdale et cerveau émotionnel. Place dans le système limbique.

La notion de système limbique, ou cerveau limbique, est amenée par McLean en 1952 en développant les travaux de Broca puis de Papez sur le cerveau émotionnel. Très populaire au cours du 20^è siècle, le système limbique n'a pourtant pas de définition généralement acceptée. Dans sa formulation originelle, il comprenait le thalamus, l'hypothalamus, l'hippocampe et le cortex cingulaire, ainsi que d'autres structures comme l'amygdale et le septum. Cependant, le terme "limbique" est problématique en lui-même car historiquement il a été relié à diverses fonctions comme l'apprentissage et la mémoire, le traitement d'informations sensorielles, la cognition, les fonctions motrices et les émotions. Une autre source de confusion vient du fait que certains auteurs, en particulier des anatomistes, utilisent le terme "limbique" sur des bases anatomiques et les zones désignées sur ce critère anatomique ne correspondent pas nécessairement au concept plus "fonctionnel" de cerveau émotionnel. (Pessoa, 2008)

Au sein de ce système limbique dont la définition est donc complexe, l'amygdale joue un rôle clé dans la gestion des stimuli sensoriels et la réponse émotionnelle.

En effet, la partie baso-latérale de l'amygdale est directement connectée avec les structures corticales qui lui envoient des informations visuelles, auditives, somatosensorielles et gustatives provenant de l'environnement.

Les noyaux corticaux reçoivent les informations olfactives. Ces diverses informations sensorielles sont ensuite transmises, via les connexions internes du complexe amygdalien, à l'amygdale centromédiale. (Nieuwenhuys et al. 1978, 2008)



Lorsque ces informations sont analysées comme pertinentes pour l'organisme, elles engendrent l'activation de voies de sortie en direction notamment de l'hypothalamus et du tronc cérébral. Ces voies génèrent des réponses du système endocrinien, du système nerveux autonome et des voies somatomotrices associées aux émotions, comme par exemple les réponses comportementales et végétatives associées à la peur et l'anxiété.

Fig. 6 : Sous-noyaux amygdaliens, d'après <https://lecerveau.mcgill.ca/>

Certains auteurs évoquent ainsi deux circuits de la peur impliquant l'amygdale. Schématiquement: Un circuit court : stimulus sensoriel – thalamus – amygdale – réponse; et un circuit long : stimulus sensoriel – thalamus – cortex – hippocampe – amygdale – réponse.

Mais la peur n'est pas la seule émotion concernée. Chez des patients épileptiques implantés, Lanteaume a montré que des stimulations au sein de l'amygdale droite induisent effectivement des émotions négatives comme la peur et la tristesse, mais que les stimulations de l'amygdale gauche induisent ces émotions négatives mais également des émotions positives comme la joie (Lanteaume et al. 2007).

Il a été montré que l'activité de l'amygdale variait en fonction de la valence des stimuli (plaisants ou positifs, désagréables ou négatifs) tels que des expressions faciales (Breiter et al. 1996), des images (Garavan et al. 2001), ou encore des mots (Hamann et al. 2002).

L'amygdale participerait donc à définir la valence émotionnelle des expériences sensorielles pertinentes pour l'organisme. Elle joue un rôle de détecteur de danger sans être limitée aux émotions négatives.

L'amygdale serait donc impliquée dans l'attribution d'une valeur positive ou négative à des événements vécus, de manière à pouvoir y répondre par une réaction émotionnelle et un comportement appropriés, mais aussi permettre la création ou non d'un souvenir.

b. Amygdale et mémoire

L'amygdale intervient également dans les systèmes de mémorisation, en particulier lorsqu'une émotion est impliquée. Les souvenirs portant une forte imprégnation émotive constituent ce qu'on appelle la mémoire émotionnelle. Les événements ayant une dimension affective importante s'inscrivent plus ou moins durablement dans la mémoire. Le souvenir d'un événement chargé d'émotion est généralement accru et plus durable que celui d'un événement neutre. L'augmentation de la rétention mnésique d'événements émotionnellement connotés s'explique par l'influence de l'amygdale sur la phase d'encodage puis de consolidation du souvenir. (McGaugh et al. 2002, Sven-Åke 1992)

En effet, l'amygdale qui est connectée à l'hippocampe, joue un rôle important dans la modulation de la mémoire épisodique. Les hormones du stress telles que l'adrénaline, libérées par l'amygdale suite à un événement émotionnel fortement activateur ou intense joueraient un rôle important dans la consolidation de la trace mnésique hippocampique (McGaugh, 2000). En effet, pour des raisons de survie, ces événements émotionnels doivent être mieux rappelés. Des études en neuro-imagerie ont montré que l'activation de l'amygdale lors de l'encodage peut prédire la rétention future pour des stimuli émotionnels (Dolcos et al., 2004).

Ce circuit soutenant les émotions au sens large semble donc partager des caractéristiques communes avec le circuit mnésique.

On peut ainsi également supposer que l'amygdale a un rôle majeur à jouer dans certaines pathologies psychiatriques impliquant la mémoire, les émotions et le cerveau "social"...

4. Amygdale et psychiatrie

Les fonctions de l'amygdale dans la régulation des émotions et la mémoire suggèrent son implication possible dans plusieurs troubles psychiatriques. (Barry et al. 2017)

Des études ont montré une association entre volume augmenté de l'amygdale et les affects négatifs (Holmes et al. 2012), la sensibilité aux expériences négatives (Barros-Loscertales et al., 2006, Gerritsen et al., 2012), et un niveau d'anxiété global plus élevé (Baur et al., 2012, Tottenham et al., 2010). L'amygdale serait également impliquée dans les troubles du sommeil chroniques (Gong 2019, Huang 2012).

Ces associations pourraient être liées à l'influence du système limbique, dont fait partie l'amygdale, sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. L'amygdale peut avoir une action activatrice sur ce système de réponse au stress (Pruessner et al., 2010, Herman et al., 2005), en particulier en lien avec les facteurs de stress psychologiques (Hand et al., 2002). Cette activation est majoritairement médiée par les noyaux centraux de l'amygdale, et fait partie d'un contrôle plus large exercé par le système limbique. (Herman et al., 2005).

Dans la littérature, il a été montré que le développement de l'amygdale peut être impacté dès le début de la vie par des facteurs extérieurs. Des traumatismes psychologiques très précoces marqueraient l'amygdale et le circuit de la peur pendant la maturation du cerveau. (Etkin et al. 2007). Par exemple, l'exposition à une dépression maternelle en périnatal est associée à une augmentation du volume de l'amygdale chez l'enfant, en particulier les filles (Wen et al. 2017). De plus, sur un modèle murin, il a été montré une association entre maltraitance précoce et volume augmenté de l'amygdale à l'âge adulte. Et chez l'Homme, un attachement désorganisé constaté dans la petite enfance était associé également à une augmentation du volume de l'amygdale à l'âge adulte. (Lyons-Ruth et al. 2016)

a. Amygdale et troubles anxieux

La peur est une réponse de survie conservée au cours de l'évolution, déclenchée par des menaces immédiates qui convoquent des réponses immédiates défensives telles que l'immobilité, l'attaque ou la fuite, accompagnée de modifications hormonales et autonomiques préparant la réponse comportementale. Chez les humains, il peut aussi exister des sentiments associés tels que la crainte et/ou le désespoir. Ces changements comportementaux sont rapidement engagés et désactivés une fois que la menace a disparu.

L'anxiété, au contraire, est une réponse qui dure dans le temps, qui est déclenchée par l'anticipation de menaces imaginées ou imprévisibles. (Davis et al. 2010) . Chez l'humain, l'anxiété participe à un ensemble de troubles comme l'anxiété généralisée, le trouble panique, le TSPT, et le trouble anxiété sociale. (Sah 2017)

Les troubles anxieux touche environ 30% de la population à un moment de la vie. Pour LeDoux (1993), les troubles anxieux seraient dus à l'activation pathologique du circuit court de la peur. Plusieurs études ont suggéré l'existence d'une activité exagérée de l'amygdale dans l'anxiété clinique (Thomas et al., 2001). Cependant, les résultats sont très variables parmi les études de neuroimagerie et selon des troubles anxieux considérés. Une méta-analyse menée par l'équipe d'Etkin a montré une hyperactivité de l'amygdale dans le TSPT, l'anxiété sociale et la phobie, ce qui leur a fait supposer un engagement exagéré du circuit de la peur, générant les symptômes communs à ces trois troubles. (Etkin et al. 2007, Tellez-Zenteno et al. 2007, Altintas et al. 2015, LaFrance et al. 2008, Kanner 2011)

Une hyperactivité de l'amygdale a été également observée durant la provocation de symptômes de peur chez des sujets sains, et le traitement des émotions négatives chez les patients présentant un trouble de stress post-traumatique (TSPT), une phobie sociale, une phobie, un trouble panique ou un trouble obsessionnel compulsif. (Via 2014; Bishop 2004)

Certaines études structurelles ont montré des anomalies de volumes chez des patients présentant une anxiété généralisée (Etkin et al., 2009; Schienle et al., 2011) ainsi que des anomalies dans la connectivité fonctionnelle de l'amygdale avec diverses structures. (Qiao et al., 2017, Liu et al., 2015).

Le GABA est un des neurotransmetteurs clés impliqués dans l'anxiété et dans l'action anxiolytique de certains traitements. Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau et joue normalement un important rôle régulateur en diminuant l'activité de nombreux neurones, notamment ceux de l'amygdale et des boucles CSTC

(cortico-striato-thalamo-corticale). Par exemple, les benzodiazépines, anxiolytiques très utilisés, agissent en augmentant l'action du GABA au niveau de l'amygdale et du cortex préfrontal par l'intermédiaire des boucles CSTC afin de diminuer l'anxiété.

Au niveau neuronal, un déséquilibre entre excitation et inhibition peut causer la survenue de troubles mentaux. Si l'on prend toujours l'exemple de l'anxiété (Kent et al., 2002), les symptômes peuvent résulter d'une majoration des neurotransmetteurs excitateurs glutamatergiques et une diminution du neurotransmetteur inhibiteur GABA. (Davis et al., 1994; Pitsikas, 2014). Cela a été étudié chez le rat lors d'expositions à un stress aigu, montrant qu'un déséquilibre entre neurotransmetteurs excitateurs ou inhibiteurs dans le BLA cause une anxiété chez ces animaux, en lien avec des changements dans la densité des projections glutamatergiques du BLA vers le noyau central et une diminution des neurones GABA-ergiques (Pitman et al., 2012, Qing Fang et al. 2018).

Bien que les neurones GABA-ergiques représentent une minorité de neurones dans le BLA, (20%; Davis et al., 1994; Chauveau et al., 2012), des changements dans ces neurones affectent les projections glutamatergiques et l'équilibre excitation/inhibition neuronales (Wang et al. 2019) et peuvent être impliqués dans la physiopathologie de certains troubles mentaux.

- Exemple de la phobie sociale

Une étude par imagerie TEP (tomographie par émission de positons) a montré que chez les sujets phobiques sociaux, le pic d'anxiété au moment de s'exprimer en public par exemple, était accompagné par une suractivation du complexe amygdalien par rapport aux sujets témoins (Tillfors et al., 2001).

L'hyperactivité de l'amygdale des anxieux sociaux a ensuite été vérifiée dans de nombreuses situations. Par exemple, l'activation de leur amygdale à la vue de visages en colère ou effrayés est plus importante que chez les sujets témoins et l'ampleur de l'activation est positivement corrélée à la sévérité de leurs symptômes. (Luan Phana et al. 2006)

En alertant contre des dangers potentiels, l'amygdale joue normalement un rôle protecteur. Mais pour les patients présentant une anxiété sociale, l'hyper-réactivité de l'amygdale provoque une hyperémotivité pouvant aller jusqu'à la peur panique, conduisant parfois le sujet à fuir les situations d'interactions sociales.

Des mesures par tomographie avant et après le traitement médicamenteux ont montré que l'amélioration des symptômes était parallèle à une réduction significative de l'activation de l'amygdale dans le test d'expression publique, confirmant ainsi le rôle crucial de l'amygdale dans cette pathologie. (Furmark et al. 2005)

- **Traumatisme et trouble de stress post-Traumatique (TSPT)**

Le trouble de stress post-traumatique est un ensemble de symptômes caractéristiques qui se développent suite à l'exposition à un ou des événements traumatiques. Le diagnostic peut être posé 1 mois après l'exposition à l'événement.

Le TSPT est ainsi caractérisé par des reviviscences de l'événement traumatisant, des conduites d'évitement, de la survenue répétée de souvenirs ou de rêves involontaires, d'une altération de la cognition et de l'humeur, associées à une irritabilité, une hypervigilance, et des troubles du sommeil. (American Psychiatric Association, 2013, DSM5).

Nous ne savons pas exactement ce qui fait qu'un individu développe un TSPT après une exposition à un événement traumatisant: un certain nombre de facteurs de risque ont cependant été identifiés, notamment les facteurs de stress précoces.

Il semble que l'amygdale ait une place centrale mais complexe dans la physiopathologie du TSPT. Une des théories neurobiologiques du TSPT propose que l'évaluation constante des stimuli environnementaux comme des menaces possibles (hypervigilance), ainsi que de toutes situations ou personnes comme potentiels dangers, est en partie médiée par une interaction anormale entre l'hippocampe et l'amygdale. (Hayes et al., 2012). L'hippocampe joue un rôle dans l'apprentissage et le rappel des souvenirs et l'amygdale module ces mécanismes, particulièrement lorsque des émotions telles que la peur ou la menace sont impliquées dans le souvenir. (Phelps, 2004). Ainsi ces deux régions limbiques jouent probablement un rôle crucial dans l'étiologie et le maintien des symptômes de TSPT. (Morey et al., 2012; O'Doherty et al., 2015, Klaming 2019).

Une méta-analyse de O'Doherty (2015) avait mis en évidence une augmentation de l'activité fonctionnelle de l'amygdale chez des patients souffrant de troubles de stress post-traumatiques par rapport à une population contrôle. Une hyperactivité de l'amygdale est particulièrement observée chez les patients présentant un TSPT lors de la gestion d'émotions négatives (Etkin et al. 2007). Ainsi l'hyperactivité de l'amygdale dans le TSPT pourrait refléter une réponse exagérée du circuit de la peur et pourrait expliquer certains symptômes de le TSPT comme l'hypervigilance. (Morey et al. 2012)

Une étude de 2009 (Koenigs, 2009) s'intéressant à une population de vétérans a montré que les vétérans présentant une amygdale lésée, ne développaient pas de symptômes de TSPT, malgré une exposition au traumatisme, ce qui suggère un rôle majeur de l'amygdale dans la physiopathologie de ces symptômes.

Cela leur a permis de proposer diverses hypothèses physiopathologiques pour le TSPT, non exclusives les unes des autres :

- la lésion de l'amygdale pourrait conférer une résistance au TSPT grâce à une réponse diminuée à la peur ou à l'anxiété.

- l'amygdale pourrait jouer un rôle dans le TSPT de par son rôle dans la consolidation des souvenirs émotionnels. (McGaugh 2004). D'une certaine façon, le TSPT pourrait être envisagé comme un trouble de l'hyperactivation de la mémoire émotionnelle, dans lequel les événements traumatiques émotionnellement seraient consolidés et mémorisés, puis rappelés à un degré excessif et pathologique. La lésion de l'amygdale pourrait empêcher les souvenirs involontaires et récurrents ou reviviscences des événements traumatiques qui caractérisent ce trouble.

- le rôle de l'amygdale dans le TSPT pourrait également être lié à sa fonction de détection et d'évaluation des stimuli pertinents pour l'organisme, comme la menace, l'hyperactivité de l'amygdale impliquant une sur-détection des menaces dans le TSPT. La lésion de cette structure impliquant une anomalie dans détection de la menace ou de l'expression de la peur. (Sander et al. 2003).

De nombreuses études chez l'homme ont montré des niveaux de glutamate et de GABA anormaux dans le cerveau de patients TSPT (Averill et al., 2016, Pitman et al., 2012). Dans les études chez les animaux, les procédures d'exposition au stress diminuent les niveaux de glutamate, glutamine et créatine (Knox et al., 2010).

Les principales projections depuis le cortex préfrontal vers l'amygdale ou les autres voies afférentes de l'amygdale sont glutamatergiques (Del Arco & Mora, 2009). L'exposition au stress aigu chez les rats implique une augmentation de la transmission glutamatergique dans différentes zones du cerveau, comme le cortex préfrontal (PFC), l'amygdale et l'hippocampe. De plus, des niveaux anormaux de glutamate dans le PFC ont été retrouvés chez des modèles animaux de TSPT, ainsi qu'une densité anormale de récepteurs NMDA (Pitman et al., 2012).

En résumé, la transmission glutamatergique serait impliquée dans la physiopathologie du TSPT via les récepteurs NMDA et leur rôle dans la plasticité synaptique sous-jacente aux fonctions d'apprentissage et de mémoire (Chambers et al., 1999). Les récepteurs NMDA ont un rôle prouvé dans le conditionnement à la peur. Ainsi, théoriquement, des agonistes NMDA pourraient faciliter la gestion de la peur dans le TSPT (Kelmendi et al. 2016). A l'inverse l'administration d'antagonistes au récepteur NMDA à des patients contrôles entraîne l'apparition de symptômes dissociatifs similaires à ceux observés chez les patients TSPT. (Bailey et al., 2013).

Des anomalies dans le système GABA-ergique ont également été repérées dans le TSPT. Des études ont montré chez des patients exposés à un traumatisme et ayant développé un TSPT, des niveaux significativement réduits de GABA dans lobe mesio-temporal ainsi que dans le cortex pariéto-occipital, comparativement aux patients n'ayant pas développé de TSPT. (Meyerhoff et al., 2014). Le GABA est connu pour son rôle majeur dans la mémoire, et l'encodage émotionnel et de la mémoire de la peur. (Corcoran & Maren, 2001). Des taux réduits de GABA dans le cortex pariéto-occipital sont également fortement corrélés à la sévérité des symptômes d'insomnie souvent présents dans le cadre d'un TSPT. (Meyerhoff et al., 2014).

Des études cliniques ont montré que les médicaments GABA-ergiques peuvent majorer l'activité neuronale en se liant aux récepteurs GABA-ergiques, et les patients qui prennent ce type de médicaments, voient diminuer leurs comportements anxieux. (Harpaz-Rotem et al., 2008; Lund et al., 2013). Il est cependant à noter que pour le traitement du TSPT, les benzodiazépines, médicaments GABA-ergiques, ne sont plus recommandés depuis une dizaine d'années, car la balance bénéfice/risque n'est pas en faveur du bénéfice dans le cadre d'un état de stress aigu ou d'un stress post-traumatique. Bien qu'efficaces sur les troubles du sommeil et le symptôme 'anxiété', les benzodiazépines n'ont pas d'efficacité sur les conduites d'évitement et les phénomènes de dissociation présents dans le TSPT, et leur usage est associé à une moins bonne évolution de la maladie. (Kelmendi et al. 2016)

Ainsi, de multiples études ont montré des modifications dans les transmissions glutamatergiques et GABA-ergiques après l'apparition de symptômes de TSPT chez l'Homme et chez l'animal, en faisant une cible potentiellement intéressante pour la prise en charge de ce trouble.

- **Stress précoce et volume amygdalien**

Alors que plusieurs études ont montré un volume diminué de l'hippocampe dans le TSPT, les études sur le volume de l'amygdale dans le TSPT ont des résultats contradictoires (Karl et al. 2006, Woon et al. 2009, Oshri et al. 2019).

En effet, les résultats sont complexes, notamment lorsque les études s'intéressent aux traumatismes précoces. L'impact négatif des traumatismes précoces sur la structure et le fonctionnement de l'amygdale a été bien montré. Cependant, il existe une ambiguïté quant à l'effet spécifique de ces traumatismes précoces sur le volume de l'amygdale (Calem et al., 2017). Si certaines études suggèrent qu'ils sont liés à un volume augmenté de l'amygdale (Mehta et al., 2009), de plus en plus d'études montrent un lien entre traumatismes précoces et volume d'amygdale réduit (Gatt et al., 2009; Hanson et al., 2015; Morey et al., 2012).

Ces incohérences pourraient être dues d'une part au fait que l'amygdale est un groupement de noyaux hétérogènes structurellement et fonctionnellement (Roozendaal, McEwen, et Chattarji, 2009, Oshri 2019), mais aussi à des différences méthodologiques notables entre les études, notamment sur les populations étudiées, les facteurs de stress précoces considérés ainsi que les méthodes de mesure de la volumétrie.

Une étude de 2019, a montré une association entre traumatismes précoces dans l'enfance et un volume de l'amygdale droite réduit dans les sous-régions centro-médiale et basolatérale. Par ailleurs, le volume réduit dans l'amygdale basolatérale droite est associée à des symptômes anxieux et dépressifs plus importants. (Oshri 2019)

Les résultats de l'étude menée par Morey et al. en 2012, ont également montré une association entre volume d'amygdale réduite et TSPT, sans pouvoir montrer de corrélation entre ce volume et la chronicité du trouble ou le type de traumatisme. Une amygdale plus petite pourrait donc représenter une vulnérabilité à développer un TSPT, plutôt qu'une conséquence structurelle du trouble. (Morey et al. 2012)

La question du volume de l'amygdale dans ce type de trouble est donc complexe. D'un côté un volume réduit de l'amygdale pourrait être cohérent avec une vulnérabilité au TSPT, mais des niveaux élevés de corticostérone impliquent une augmentation du volume de l'amygdale, tout comme une exposition précoce à des facteurs de stress (Wen et al. 2017, Lyons-Ruth et al. 2016). Les facteurs influençant des modifications de l'amygdale restent donc à explorer par d'autres études, notamment sur la part génétique, environnementale...

b. Amygdale et troubles de l'humeur

De la même façon, les données des études s'intéressant au lien trouble dépressif/amygdale sont variables, certaines rapportent une augmentation du volume de l'amygdale, alors que d'autres retrouvent une diminution par rapport aux contrôles.

Cependant, un volume réduit de l'amygdale semble associé au trouble dépressif ainsi qu'à des symptômes dépressifs plus sévères, en particulier chez une population jeune (avec possiblement un terrain génétique de vulnérabilité). (Daftary 2019, Chen et al. 2016, Eggins 2018). Notons qu'une étude utilisant des méthodes d'imagerie de plus haute résolution a montré que le volume de l'amygdale est anormalement diminué chez les patients bipolaires non traités, mais à l'inverse plus important chez les patients traités par stabilisateurs de l'humeur. (Drevets, 2004. Savitz et al, 2009).

Dans le cadre d'un épisode dépressif caractérisé, il existe en IRM fonctionnelle une augmentation de l'activité de l'amygdale lors de tâches émotionnellement négatives (Siegle et al. 2007).

Il existe des anomalies de connectivité de l'amygdale, notamment avec le cortex préfrontal, chez les patients présentant un EDC. (Tang et al. 2018)

Au total, l'amygdale joue un rôle central dans la physiopathologie de plusieurs troubles psychiatriques, mais notre connaissance des mécanismes engagés reste à approfondir, malgré les obstacles méthodologiques inhérents à cette structure complexe et qui reste encore bien mystérieuse. Il est à noter qu'il semble exister une asymétrie fonctionnelle entre les amygdales, selon la tâche étudiée, sans que cela aie pu être défini plus précisément pour le moment.

B. L'épilepsie du lobe temporal (ELT)

1. Données générales sur l'épilepsie

L'épilepsie est définie par la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) comme : « la récurrence d'au moins deux crises d'épilepsie sur une période prolongée de plus de 24 heures, et non provoquées par une cause immédiate identifiable ».

En fait, on pourrait aujourd'hui parler d'épilepsies, comme un ensemble de maladies dont les manifestations et l'origine sont très variées.

Leur point commun est l'excitation synchronisée et anormale d'un groupe de neurones plus ou moins étendu du cortex cérébral, qui peut secondairement se propager à (ou faire dysfonctionner) d'autres zones du cerveau. Survenant de manière brutale, cette activité électrique neuronale anormale engendre les symptômes de la crise (mouvements involontaires, hallucinations auditives ou visuelles, absences...). Ces symptômes dépendent des zones cérébrales concernées et du rôle de ces cellules nerveuses dans les systèmes qui gèrent la motricité, la cognition, les émotions ou comportements.

On estime que 600 000 personnes souffrent d'épilepsie en France. Près de la moitié d'entre elles sont âgées de moins de 20 ans. À l'international, l'incidence de la maladie serait de 50 à 100 cas pour 100 000 habitants, soit environ 60 millions de malades. (Inserm)

Globalement, la durée de vie moyenne d'un patient épileptique est légèrement inférieure à celle de la population générale, principalement du fait du risque de décès accidentel au décours d'une crise (noyade, chute, accident).

Les crises sont de deux types :

- Les crises généralisées, liées à l'excitation synchronisée de neurones situés dans plusieurs zones réparties dans les deux hémisphères cérébraux. Elles associent une perte de conscience transitoire et des signes moteurs.
- Les crises partielles (ou focales) engendrent différentes manifestations cliniques selon la région cérébrale impliquée : une décharge au niveau du cortex moteur peut par exemple engendrer un raidissement ou des secousses des doigts, et peut ou non se propager au bras puis au reste du corps. Mais cela peut également engendrer des symptômes tels que des paresthésies dans un membre, des hallucinations auditives ou des hallucinations visuelles selon que la zone concernée par la décharge électrique (région corticale sensitive, auditive ou visuelle...). Ainsi, les symptômes d'une crise épileptique partielle sont aussi variés que les zones cérébrales sont nombreuses : troubles du langage, manifestations de déjà-vu ou déjà-vécu, des symptômes "émotionnels", douleurs, signes végétatifs, gestes automatiques ou

comportements moteurs étranges et souvent explosifs. Une perte de conscience (ou du contact) est aussi souvent observée. La crise partielle peut se propager et engendrer une crise secondairement généralisée.

Il existe d'autres manifestations de l'épilepsie, ou associées à celle-ci, tels que les troubles cognitifs (de la mémoire, du langage, de l'attention...), troubles de l'humeur ou troubles du comportement.

Sur le plan étiologique, une crise épileptique isolée peut être liée à une cause "accidentelle" comme une anomalie métabolique (hypoglycémie, hypocalcémie...), la prise d'un médicament épileptogène (antipsychotiques, certains antidépresseurs, certains antalgiques...) ou l'exposition à un toxique épileptogène. Mais lorsqu'une telle étiologie "accidentelle" n'est pas impliquée, il n'est pas toujours facile d'identifier l'étiologie de l'épilepsie : la plupart du temps, elle est considérée comme polyfactorielle, liée à des facteurs génétiques, environnementaux, des maladies métaboliques, des lésions du cerveau, etc... L'existence d'une composante génétique est désormais reconnue, bien qu'elle reste incomplètement élucidée.

2. Cas particulier de l'épilepsie du lobe temporal

L'ELT est la forme d'épilepsie partielle la plus fréquente chez l'adulte (Semah et al. 1998). C'est un type d'épilepsie qui a une forte propension à devenir "médicament-résistante" (60 à 90% des cas) (Sadler, 2006), ce qui en fait fréquemment une candidate aux prises en charges chirurgicales. C'est lors du bilan pré-chirurgical justement que le réseau neuronal concerné est mieux défini.

On distingue ainsi plusieurs sous-types d'épilepsie du lobe temporal définis selon la localisation anatomique suspectée de la zone épileptogène (Maillard et al. 2004) :

- l'épilepsie mésio-temporale (ou temporale interne) : impliquant le lobe temporal interne avec l'amygdale, l'hippocampe et les structures para-hippocampiques.

Les crises mésio-temporales sont associées à des sensations initiales épigastriques, de peur ou émotionnelles, des automatismes oro-alimentaires (mâchonnements...) et gestuels, suivis d'une perte de contact ou une longue durée des crises et une généralisation secondaire rare.

- l'épilepsie temporale latérale : impliquant le néocortex temporal.

Les crises temporales latérales, sont associées à une hallucination initiale auditive, une perte de contact rapide et une courte durée de crise. La généralisation secondaire est fréquente.

- l'épilepsie mésio-latérale : impliquant à la fois la région temporale interne et latérale.

Le bilan épileptologique, et notamment l'EEG, permet de préciser la localisation principale du réseau épileptogène primaire. L'évaluation morphologique par l'IRM cérébrale permet d'identifier une éventuelle zone lésionnelle qui correspond à une anomalie structurale, souvent confondue avec la zone épileptogène.

La lésion la plus fréquente dans l'ELT est la sclérose hippocampique. D'autres lésions sous-jacentes peuvent également être identifiées à l'IRM, comme les anomalies de développement cortical, les tumeurs cérébrales, les malformations vasculaires...

Récemment, le nouveau sous-type d'ELT a été défini : ELT-AE, associé à un élargissement de l'amygdale, nous y reviendrons.

3. Épilepsie du lobe temporal et amygdale

Le réseau limbique impliqué dans l'épilepsie méso-temporale est complexe. L'amygdale joue un rôle clé dans les réseaux épileptogènes du lobe temporal et du système limbique (Pessoa et al. 2008).

Cliniquement, des symptômes ictaux émotionnels comme la peur ou les émotions négatives, plus rarement positives, des symptômes végétatifs comme les auras épigastriques, des symptômes liés au système autonome (rythme cardiaque...) sont souvent liés à un réseau épileptogène temporal impliquant l'amygdale (Bancaud et al., 1994; Inman et al., 2018; Lanteaume et al., 2007)

La répétition des crises au sein du lobe temporal peut entraîner des dommages structuraux au sein de l'hippocampe et de l'amygdale. En effet, les études de volumétrie en IRM chez des patients ELT pharmaco-résistants montrent une perte de volume de l'amygdale variable, pouvant aller de 10 % à 57% (Yilmazer-Hanke et al., 2016).

L'amygdale peut également être le siège d'une perte neuronale et d'une sclérose, tout comme la sclérose hippocampique (Hudson et al., 1993; Wolf et al., 1997). Des études ont rapporté une perte neuronale et une gliose au sein de l'amygdale, touchant particulièrement le complexe baso-latéral, chez des patients avec une sclérose hippocampique (Wolf et al., 1997).

Toutes ces modifications structurelles et fonctionnelles avec l'altération de la quantité de certains neurotransmetteurs et de leurs récepteurs, en plus de favoriser l'épileptogenèse temporale, contribuent aux comorbidités émotionnelles et psychiatriques, telles que l'anxiété ou les épisodes dépressifs, fréquemment associées à l'épilepsie du lobe temporal (Yilmazer-Hanke et al., 2016).

4. Épilepsie et psychiatrie

a. Une relation bi-directionnelle

Dans la pathologie épileptique, la prévalence des comorbidités psychiatriques est plus importante que dans la population générale, en particulier lorsque l'épilepsie est difficile à stabiliser. Un patient épileptique sur trois présente au cours de sa vie une pathologie psychiatrique (contre une personne sur cinq en population générale) (LaFrance et al. 2008) en particulier les patients avec une ELT (Kimiskidis et al. 2012; Altintas et al. 2015).

Les troubles psychiatriques précèdent, accompagnent ou compliquent les différentes formes d'épilepsie. Le lien qui unit épilepsie et troubles psychiatriques n'est pas celui d'une causalité unidirectionnelle où les troubles psychiatriques se réduiraient aux conséquences de l'épilepsie sur la santé mentale. En réalité, il s'agirait plutôt d'une association : la relation entre pathologies épileptiques et psychiatriques est bidirectionnelle, voire triangulaire, certains facteurs physiopathologiques exposant les sujets à la fois à la survenue de troubles épileptiques et psychiatriques. (Adelow et al. 2012; Hesdorffer et al. 2012)

Ainsi on ne peut pas dire que l'épilepsie cause les troubles psychiatriques ou vice-versa, mais plutôt qu'une telle relation pourrait être expliquée par l'existence de mécanismes pathogéniques communs, impliqués dans l'épilepsie et dans les troubles psychiatriques. (Hermann et al. 2008)

L'usage des critères diagnostiques issus du DSM s'avère souvent problématique dans le cas des comorbidités psychiatriques de l'épilepsie. En effet, bon nombre de patients épileptiques présentent des symptômes psychiatriques sévères et invalidants mais atypiques, spécifiques, qui ne réunissent pas l'ensemble des critères nécessaires au diagnostic d'un trouble particulier. Une attention particulière doit être notamment portée aux rapports temporels entre les crises d'épilepsie et l'apparition des symptômes psychiatriques. On distingue ainsi les troubles psychiatriques péri-ictaux (pré-ictaux, ictaux, post-ictaux) des troubles psychiatriques inter-ictaux.

Ces comorbidités psychiatriques ont un impact considérable, non seulement en termes de souffrance psychique et de qualité de vie, mais également sur le contrôle des crises épileptiques et sur l'efficacité et la tolérance des traitements antiépileptiques (Kanner 2017). Les antécédents psychiatriques sont associées à une plus forte probabilité d'épilepsie résistante au traitement, (Hitris et al. 2007) et les troubles de l'humeur ou anxieux pourraient majorer le déclenchement des crises face à des situations stressantes (Haut et al. 2003 et 2007)

Les troubles de l'humeur et le trouble dépressif en particulier, sont les pathologies psychiatriques les plus fréquentes chez les patients épileptiques, suivis des troubles anxieux et psychotiques. (Hingray et Biraben 2015, Hermann et al. 2008).

b. Stress et crises d'épilepsie

Environ la moitié des individus avec épilepsie repèrent que les crises sont favorisées par des périodes ou des événements stressants. Cette "sensibilité au stress" des crises est retrouvée de façon constante chez les adultes comme chez les enfants. Le mécanisme sous-jacent pourraient inclure les effets des hormones de stress sur l'excitabilité neuronale. (Zijlmans et al. 2017). L'exposition au stress, et les modifications neuroendocrines et du système immunitaire en lien, ont bien été décrites comme pouvant influencer le développement et l'évolution de l'épilepsie. (Friedman et al., 2011, Novakova et al. 2013). La sensibilité au stress est plus fréquente chez les enfants qui ont été exposés à des stress précoces, et on retrouve également chez les enfants présentant des crises favorisées par le stress, des anomalies de libération du cortisol en réponse au stress. (van Campen 2015). Par ailleurs, le travail de Koe et son équipe sur les études animales a montré que les facteurs de stress précoces peuvent contribuer au développement de l'épilepsie elle-même et créer une plus grande vulnérabilité aux crises via l'altération de la structure, l'électrophysiologie, la neurotransmission, et les fonctions neuroendocrines du cerveau. (Koe et al., 2009).

Il nous semblait donc intéressant de s'intéresser aux événements traumatiques vécus par nos sujets épileptiques, notamment les événements précoces, ainsi qu'à leur vécu de ces événements, et leur perception du stress comme facteur favorisant leurs crises.

c. Troubles de l'humeur

L'épisode dépressif est l'une des comorbidités psychiatriques les plus fréquemment associées à l'épilepsie : 30 à 60% des patients en souffrent. (Seethalakshmi et Krishnamoorthy, 2007). L'épilepsie est un grand facteur de risque d'épisode dépressif : les patients épileptiques, surtout les patients ELT, ont quatre à cinq fois plus de risque de développer un syndrome dépressif et rapportent plus fréquemment que les patients non épileptiques des idées suicidaires. (LaFrance et al., 2008).

La présence d'un trouble dépressif est associée avec un plus grand risque de survenue de crises non provoquées (Kanner et al., 2018). De plus, la présence d'un épisode dépressif caractérisé dans l'épilepsie est associée à un effet négatif sur le contrôle des crises, avec des effets secondaires des traitements antiépileptiques (Boylan et al., 2004) et une altération de la qualité de vie (Cramer et al., 2004).

La relation entre trouble dépressif et épilepsie est bidirectionnelle (Kanner, 2011). L'existence d'un mécanisme neurobiologique commun entre l'épilepsie et le trouble dépressif pourrait permettre d'expliquer cette forte association. L'épilepsie peut favoriser le développement d'un épisode dépressif voire d'un trouble dépressif du fait de l'exposition à un stress chronique. Le trouble dépressif peut en lui-même augmenter la sensibilité au stress et majorer la fréquence des crises. En effet, il a été montré une hyperactivité de l'axe hypothalamo-pituitaire surrénalien (HPA) dans l'épilepsie et dans la dépression, entraînant une diminution de la neurotransmission sérotoninergique et GABAergique, et une augmentation de la neurotransmission glutamatergique (Kanner, 2011).

Le trouble dépressif dans l'épilepsie est difficile à diagnostiquer et est souvent sous évaluée. En effet, les symptômes dépressifs dans l'épilepsie ne répondent pas aux critères du DSM comme dans la population générale (Kanner et Barry, 2001). Des échelles spécifiques permettent désormais d'évaluer la dépression dans l'épilepsie, comme la NDDI-E (Micoulaud-Franchi et al., 2015).

d. Troubles anxieux

L'anxiété généralisée est une comorbidité fréquemment associée avec l'épilepsie, affectant jusqu'à 40 % des patients épileptiques (Pham et al., 2017). Des études ont montré que la prévalence de l'anxiété était plus élevée dans l'épilepsie du lobe temporal que dans les autres formes d'épilepsies (Goldstein and Harden, 2000; Kotwas et al., 2017).

D'un point de vue physiopathologique, plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association entre l'anxiété et l'épilepsie. L'amygdale jouant un rôle important dans les symptômes de peur et d'anxiété, elle a vraisemblablement une place clé dans ce lien anxiété/épilepsie. Dans l'épilepsie du lobe temporal, le symptôme "sensation de peur" lors de la crise est fréquemment associée à une décharge provenant des lobes temporaux internes.

Les études en IRM ont mis en évidence un lien entre l'atrophie de l'amygdale et la zone du début des crises chez les patients qui rapportent une sensation de peur ictale. De plus, les neurotransmetteurs comme le GABA jouent un rôle dans l'anxiété, la dépression et l'épilepsie. Les traitements anti-épileptiques ciblant les récepteurs GABAergiques ont des rôles antiépileptiques et anxiolytiques.

Ces pathologies sont malheureusement souvent sous-diagnostiquées lors du suivi médical habituel de ces patients épileptiques.

5. Sous-type épilepsie du lobe temporal et amygdale élargie

a. Amygdale "élargie"

Ces dernières années, une augmentation de volume et de signal de l'amygdale a été décrite, initialement sur des IRM dites "négatives" de patients épileptiques. Il pourrait s'agir d'un nouveau sous-type d'ELT avec amygdale élargie "isolée" (Bower et al. 2003). Il est possible que l'amygdale élargie, bien qu'elle semble à première vue être la seule anomalie visible sur l'IRM cérébrale, ne soit finalement pas si "isolée" que cela. Les données électroencéphalographiques et anatomopathologiques vont dans le sens d'une atteinte non pas limitée à l'amygdale, mais s'inscrivant dans un réseau temporel plus large.

Cette région du lobe temporal interne a souvent été négligée sur l'analyse visuelle des IRM et le reste encore. L'incidence précise de ce sous-type d'ELT est encore mal définie, très variable selon les études. Une revue basée sur la littérature a conclu que cette amygdale élargie pourrait être présente chez 12 à 64 % des ELT-IRM négatives (Beh et al. 2016). Les études sont concordantes avec le fait que l'AE en IRM est ipsilatérale au réseau épileptogène ainsi qu'avec l'hypométabolisme en TEP-FDG cérébrale intercritique (Bower et al., 2003; Capizzano et al., 2018; Kimura et al., 2015; Mitsueda-Ono et al., 2011).

L'une des principales difficultés, et limite, de l'étude est qu'il n'y a toujours pas, à l'heure actuelle, de définition consensuelle d'une amygdale élargie, et aucun critère de lecture précis n'a été publié dans la littérature permettant d'identifier une AE. L'amygdale est une structure qui est difficile à étudier du fait d'un faible contraste entre ses limites anatomiques.

Certaines études ont utilisé l'identification visuelle pour sélectionner les patients avec une AE mais les critères sont succincts et imprécis (Capizzano et al., 2018; Minami et al., 2015). De plus, un hypersignal est fréquemment repéré dans les études avec analyse visuelle des AE mais peu de données et d'analyses quantitatives existent pour tenter de comprendre l'origine de cet hypersignal, et l'influence potentielle sur les analyses visuelles. D'autres études ont utilisé des méthodes de volumétrie (manuelle, automatisée ou VBM=Voxel-Based Morphometry) afin d'étudier le volume de l'amygdale plus précisément, mais les méthodes de volumétrie, les critères de mesure choisis, sont très variables dans la littérature, rendant impossible la définition d'une "norme" pour le volume amygdalien pour le moment.

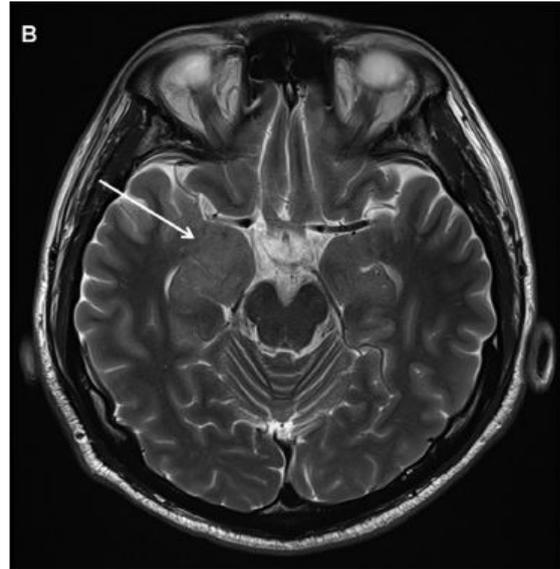
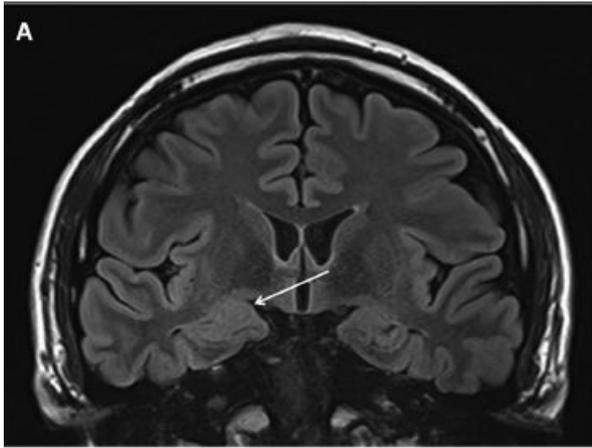


Fig. 7 : Patient de 37 ans, ELT depuis 3 ans,

A : Coupe coronale FLAIR,

B : Coupe axiale en pondération T2, montrant un élargissement de l'amygdale droite (flèche) (Kimura 2014)

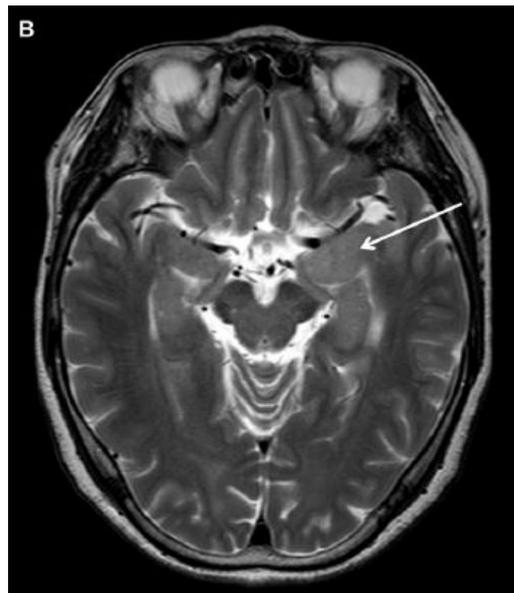
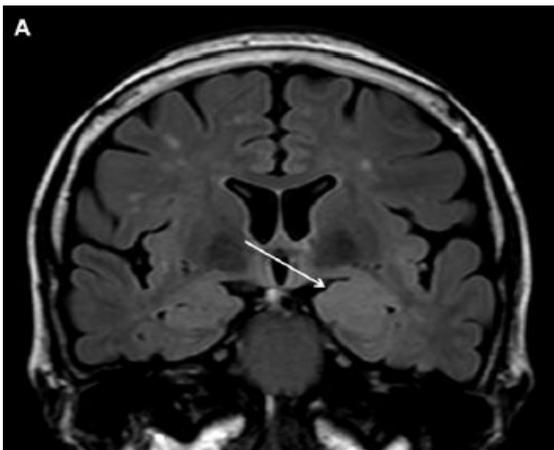


Fig. 8 : Patient de 66 ans, ELT depuis 6 mois,

A: Coupe coronale FLAIR,

B: Coupe axiale en pondération T2, montrant un élargissement de l'amygdale gauche (flèche) (Kimura 2014)

b. Etiologie de l'amygdale élargie

L'étiologie de l'anomalie structurelle à l'origine d'une amygdale élargie est encore inconnue. Certains auteurs évoquent une encéphalite auto-immune sous-jacente, sans pouvoir cependant mettre en évidence d'anticorps anti-neuronaux, ni d'anomalie suspecte du liquide céphalorachidien (Malter et al., 2016).

D'autres études émettent l'hypothèse d'une dysplasie corticale, voire d'une tumeur cérébrale (Sone et al., 2015) sur la base d'analyses anatomopathologiques. (Kim et al., 2012; Kimura et al., 2015). Ce même type d'analyses a pu retrouver diverses anomalies, dysplasie ou gliose par exemple, atteignant souvent d'autres structures adjacentes à l'amygdale elle-même, montrant une fois encore que cet élargissement de l'amygdale n'est probablement pas un phénomène isolé (Capizzano et al. 2018).

L'hypothèse d'un phénomène réactionnel inflammatoire chronique sous-jacent, lié à la répétition des crises et des activités épileptiques a également été évoquée (Lv et al., 2014; Takaya et al., 2014). Cette hypothèse est renforcée par le fait que le contrôle des crises permet dans la plupart des cas d'AE, une régression de l'augmentation de volume de l'amygdale (Lv et al., 2014; Malter et al., 2016).

c. Épileptogénèse

L'existence d'un point de départ des crises au sein même de l'amygdale chez les patients ELT-AE n'a pas été prouvée. Une étude réalisée a plutôt retrouvé une origine des crises localisée dans l'hippocampe, confirmée par l'efficacité de la résection chirurgicale de cette zone, alors que lors de la résection de l'amygdale, une activité épileptique persistait au sein de l'hippocampe. (Minami et al. 2015, Ishizaki et al., 2019.) Ainsi, cette augmentation de volume de l'amygdale s'intègre bien dans un réseau épileptogène temporal, sans que l'amygdale soit vraisemblablement un "générateur" de crise.

d. Sémiologie de l'ELT AE

Il existe encore peu de données concernant le phénotype clinique des patients ELT-AE. La littérature sur le sujet s'intéresse aux AE "isolées" et montre qu'ils présentent un âge de début de l'épilepsie plus tardif que les ELT avec une sclérose hippocampique (32 ans en moyenne), ainsi que moins d'antécédents de crises hyperthermiques dans l'enfance que les ELT avec sclérose hippocampique. Très peu d'études se sont intéressées à la sémiologie des crises, et avec des cohortes de tailles limitées. (Beh et al., 2016; Malter et al., 2016; Minami et al., 2015).

Il semblerait cependant que ces patients présentent davantage de crises partielles, se généralisant rarement (Capizzano et al., 2018; Malter et al., 2016). La symptomatologie clinique composant les crises partielles est variée : auras sensorielles (olfactives), ou limbiques (sensation de peur, déjà-vus...) avec altération de la conscience. (Lv et al., 2014).

En revanche, ces patients ELT-AE pourraient présenter un profil psychiatrique particulier, mais là encore celui-ci a été très peu étudié. Du fait de leur épilepsie tout d'abord, mais aussi de l'atteinte de la région amygdalienne, pour les raisons que nous avons discuté en amont. Compte tenu de cette "double" atteinte, la causalité des symptômes psychiatriques sera difficile à établir et il conviendra de comparer suffisamment de groupes de patients ELT sans AE, ELT avec AE mais également présentant une épilepsie extra-temporale et des volontaires non épileptiques.

D'après certaines études, les patients ELT avec AE semblent souffrir de troubles de l'humeur depuis le début de l'épilepsie, et d'un trouble dépressif ou anxieux jusque dans 90% des cas (Beh et al., 2016; Lv et al., 2014). Une étude plus ancienne par Tebartz (Tebartz van Elst et al., 1999) avait déjà montré une corrélation positive chez les patients ELT entre le volume des amygdales et les scores de dépression ainsi qu'avec la dysthymie.

Plus récemment en IRM fonctionnelle, il a été montré que les ELT-AE ont une atteinte des fibres de substance blanche dans le réseau amygdalo-cingulaire antérieur (Sone et al., 2016). Cette anomalie dans le réseau amygdalo-cingulaire est aussi retrouvée dans les troubles anxieux et dépressifs ainsi que dans le trouble de stress post traumatique (Eden et al., 2015, Sanjuan et al., 2013, Cullen et al., 2010).

Aucune étude n'a, à notre connaissance à l'heure actuelle, étudié le profil émotionnel et psychiatrique de ces patients épileptiques ELT-AE alors même que l'amygdale est un module essentiel dans les processus émotionnels.

II. Problématique et Hypothèses

A. Problématique

Ce nouveau sous-type possible d'ELT avec une amygdale élargie, récemment décrit, soulève de nombreuses interrogations. L'amygdale étant une structure hyperconnectée et impliquée dans le traitement des stimuli et des réponses émotionnelles, une hypertrophie unilatérale de cette structure pourrait avoir un impact sur les réponses émotionnelles subjectives et autonomes de ces patients. Les patients présentant cette anomalie pourraient se comporter différemment des patients ELT non porteurs de cette hypertrophie amygdalienne.

Le peu de données dont nous disposons sur le profil clinique de ces patients ELT-AE tend à montrer une plus forte prévalence de troubles anxieux et dépressifs. Dans leur pratique clinique, les neurologues du CHU de Toulouse ont remarqué que les patients avec une AE présentent un comportement émotionnel anormal. Ils décrivent des perturbations dans leur régulation émotionnelle, plus particulièrement une hyperémotivité depuis le déclenchement de leur épilepsie. Notre hypothèse est que ces perturbations pourraient être associées à ces modifications de volume de l'amygdale.

Ainsi, nous souhaitons étudier le profil psychiatrique de ces patients ELT-AE, notamment vis-à-vis des symptômes anxieux, dépressifs et du vécu d'évènements traumatiques, en comparaison à des patients ELT sans AE et à des volontaires sains.

En complément, l'équipe des neurologues a souhaité comparer les réponses émotionnelles subjectives en termes des principales dimensions émotionnelles induites et l'activité du système nerveux autonome au repos et lors de l'induction chez ces patients ELT-AE par rapport à d'autres patients ELT ne présentant pas d'AE et à des volontaires sains.

Ceci pourrait permettre d'établir un lien entre les modifications de volume de l'amygdale et les perturbations émotionnelles décrites, et sur un plan clinique, d'affiner la description de ce syndrome et améliorer la prise en charge globale des patients épileptiques.

B. Objectifs de la recherche

L'objectif est d'identifier un éventuel phénotype particulier chez ces patients ELT-AE, en cohérence avec l'impression clinique des neurologues qui les prennent en charge. Nous supposons que les patients ELT-AE auront un profil particulier vis à vis de l'anxiété, du stress post-traumatique, de la dépression et du vécu des émotions.

Notre hypothèse principale est que les patients ELT-AE présentent plus de symptômes de TSPT que les autres patients et les volontaires sains. Nos hypothèses secondaires sont que les patients ELT-AE présentent plus d'anxiété et plus de symptômes dépressifs que les autres.

Pour la partie neurologique : l'objectif est d'identifier une perturbation des réponses émotionnelles subjectives et physiologiques du système nerveux autonome (FC, PA et VRC) face à des extraits de films émotionnels chez les patients ELT-AE par rapport à des témoins ELT sans AE et à des volontaires sains.

C. Caractéristiques de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective et prospective, monocentrique, exploratrice, comparant les réponses émotionnelles subjectives et du système nerveux autonome, ainsi que le profil psychiatrique d'un groupe de patients ELT-AE par rapport à un groupe de témoins épileptiques présentant une ELT sans AE et à un groupe de volontaires sains.

La partie neurologique est dirigée par le Dr Marie Denuelle, avec la participation du Dr Florence Rulquin pour la partie neuro-radiologique, Dr Yroni est directeur pour la partie psychiatrique.

La présence ou non d'une augmentation de volume de l'amygdale a été identifiée visuellement par des neuroradiologues et secondairement confirmée en volumétrie automatisée.

Cette étude a été conduite au sein du centre hospitalier universitaire de Toulouse-Purpan et a été approuvée par le comité de protection des personnes (CPP) le 2 février 2018 (protocole n° 17/12/72).

III. Matériels et Méthodes

A. Population étudiée

Pour pouvoir être inclus dans l'étude, tous les patients ELT devaient répondre à tous les critères suivants :

- Age entre 18 et 65 ans ;
- Diagnostic d'ELT, suivie par un épiléptologue au CHU de Toulouse, confirmée sur la base de la sémiologie clinique et/ou des données électroencéphalographiques (EEG standard ou de privation de sommeil, vidéo-EEG prolongée, SEEG...) avec une orientation sur la latéralité du lobe temporal atteint ;
- Avoir réalisé au CHU de Toulouse une IRM cérébrale sur l'IRM Siemens avec un protocole dédié à l'épilepsie complet comportant notamment une séquence T1 3D et 3D Flair, datant de moins de 1 an.

Les patients ELT avec amygdale élargie devaient répondre aux critères supplémentaires confirmant l'élargissement de l'amygdale :

- Confirmation visuelle sur les IRM cérébrales d'une augmentation de volume (+/- de signal) par deux neuroradiologues indépendants et en aveugle du type et de la latéralité de l'épilepsie ;
- AE stable au cours du suivi IRM à au moins 1 mois d'écart.

Les patients ELT sans AE devaient répondre aux critères supplémentaires suivants :

- Confirmation visuelle sur les IRM cérébrales de l'absence d'augmentation de volume (+/- de signal) par deux neuroradiologues indépendants et en aveugle du type et de la latéralité de l'épilepsie.

Les critères d'exclusion pour les patients épileptiques avec ou sans amygdale élargie dans cette étude sont :

- Existence d'une pathologie psychiatrique grave (psychose) ;
- Femme enceintes ou allaitantes ;
- Pathologie chronique affectant les mesures réalisées du système nerveux autonome (diabète, hypertension artérielle, stimulateur du nerf vague...) ;
- Retard mental ;
- Antécédents de méningo-encéphalite, d'encéphalite limbique probables ou prouvées ;
- Tumeur cérébrale, kyste, anomalies suspectes au sein de l'amygdale sur l'IRM cérébrale. Anomalies suspectées d'être liées à un phénomène postcritique ;
- IRM cérébrale artéfactée gênant l'analyse des lobes temporaux.

B. Méthodes

1. Évaluation neuropsychologique et données épileptologiques

Tous les sujets ont bénéficié d'une évaluation neuropsychologique minimale afin d'évaluer leurs fonctions mnésiques, langagières et exécutives et de s'assurer de l'absence de disparités importantes entre les groupes de patients épileptiques.

Les données épileptologiques (latéralité du foyer épileptique, résultats des explorations épileptologiques : vidéo-EEG...) ont été recueillies pour tous les patients via les comptes-rendus médicaux sur Orbis®. L'âge de début, la fréquence des crises au cours des trois derniers mois et le traitement antiépileptique actuel étaient recueillis durant la visite d'inclusion pour les patients épileptiques.

2. Évaluation des facteurs favorisant la survenue d'une crise épileptique

Repérés par le sujet, et cotation de la "force" de ce facteur sur le déclenchement de la crise ("Dans quelle mesure ce facteur favorise-t-il la crise, 0 étant jamais, 10 systématiquement").

3. Évaluation des réponses émotionnelles (partie prise en charge par les neurologues)

Réponses émotionnelles subjectives face à des extraits de films : 10 extraits de films, et pour chacun, nous avons évalué :

- la dimension de la valence sur une échelle de type Likert allant de -10 à +10, 0 étant une émotion neutre ;
- la dimension de l'état d'activation de l'émotion avec une échelle visuelle (0 à 8) extraite de la SAM (Self Assessment Manikin) (Bradley and Lang, 1994) ;
- la dimension de dominance face aux différents extraits, avec une échelle visuelle de dominance de la SAM (0 à 8) ;
- enfin une échelle de familiarité allant de 0 (non familier) à 4 (très familier).

Durant ces extraits, un enregistrement des réponses émotionnelles physiologiques était également effectué (pression artérielle, rythme cardiaque...)

4. Évaluation psychiatrique

Une évaluation psychiatrique a été réalisée pour tous les sujets, en aveugle. Cet entretien s'est déroulé durant la même visite d'inclusion, à la suite de l'évaluation émotionnelle.

a. Afin d'évaluer l'anxiété globale de ces patients, et leur perception du stress :

- L'échelle brève d'anxiété de Tyrer est une échelle d'évaluation de l'anxiété (Tyrer et al., 1984). Il s'agit d'un hétéro-questionnaire permettant d'évaluer l'anxiété, en dix items : quatre psychiques et six somatiques (tension interne, irritabilité, hypocondrie, phobies, inquiétude pour des « riens », douleurs, réduction du sommeil, troubles neuro-végétatifs exprimés et observés, tension musculaire observée), cotés de 0 à 6. Plus le score est élevé, plus l'anxiété globale est importante.

- Nous avons utilisé l'échelle PSS 10 (Perceived Stress Scale) issue d'un auto-questionnaire validé qui évalue, au cours des deux dernières semaines, la fréquence à laquelle l'individu est soumis à des situations stressantes (Lesage et al., 2012). Dix questions sont proposées, quatre quantifient l'efficacité personnelle face au stress et six évaluent la perception de débordement face au stress. Le score total est sur 40. Plus le score est haut, plus la perception du stress est élevée.

b. Concernant le traumatisme et les symptômes de stress post-traumatique:

Nous avons utilisé pour notre recherche la liste de pointage des événements marquants de la CAPS. (Elhai et al., 2005). Cela nous permet de définir l'événement le plus marquant pour le patient et de faire passer la PCL en lien avec cet événement à la recherche d'un TSPT.

La Post-Traumatic Checklist Scale (PCLS) est un auto-questionnaire simple, composé de 20 items (Elhai et al. 2005) mesurant les trois sous-syndromes principaux d'un trouble de stress post-traumatique : la répétition (reviviscences), l'évitement et l'hyperactivité neurovégétative. Les réponses à chaque item sont cotées entre 0 et 4, 0 correspondant à une absence du symptôme et 4 à une survenue fréquente du symptôme.

La PCL a été développée dans plusieurs buts: repérer un TSPT dans une population, participer au diagnostic de TSPT, et évaluer l'évolution des symptômes de TSPT lorsqu'il est proposé à plusieurs étapes de l'évolution de la pathologie. Nous avons utilisé la PCL-5 répondant aux critères du DSM5. Un cut-off de 32 a été montré en population française.

(Ashbaugh et al. 2016). Le score peut aussi être utilisé pour évaluer la sévérité des symptômes, en sommant les résultats de chaque item (score entre 0 et 80).

c. Afin d'évaluer un antécédent dépressif ou un épisode dépressif en cours, les tests suivants ont été réalisés :

- La MINI 5.0 est un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève, explorant de façon standardisée les principaux troubles psychiatriques du DSM (American Psychiatric Association, 2016). Il est divisé en modules. Seul le module concernant la dépression a été réalisé, recherchant les antécédents de dépression sur la vie entière, ainsi qu'un éventuel épisode en cours.

- L'échelle Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDIE), version française (Micoulaud-Franchi et al., 2015), est une échelle validée de dépistage des épisodes dépressifs majeurs chez les patients avec une épilepsie. Il s'agit d'un auto-questionnaire s'intéressant au 15 jours précédant la passation. Elle a été construite à partir d'échelles générales, mais adaptée pour ne pas être biaisée par l'action des traitements antiépileptiques. Un score strictement supérieur à 15 est en faveur d'une dépression.

d. Afin d'évaluer leur état thymique et l'intensité affective, les échelles suivantes ont été utilisées :

- La Mathys (the multidimensional assessment of thymic states) est une échelle d'évaluation dimensionnelle des états thymiques, validée, (Henry et al., 2007) considérant cinq sous-échelles (réactivité émotionnelle, vitesse des cognitions, motricité, motivation, perception sensorielle). Il s'agit d'un auto-questionnaire évaluant l'état thymique au cours de la dernière semaine.

- La AIM (mesure de l'intensité affective) est une échelle mesurant l'intensité affective. Le sujet doit indiquer avec quelle intensité il vit certaines expériences émotionnelles sur une échelle de type Likert en 6 points. Le score global varie de 40 à 240. Plus il est élevé, plus le sujet ressent intensément ses émotions.

C. Méthodes statistiques

Les données socio-démographiques et épileptologiques ont été comparées entre les groupes à l'aide d'un test de Mann et Whitney ou un Wilcoxon, d'un test exact de Chi 2, d'un test de Kruskal Wallis selon le nombre de groupes et de variables sélectionnés. Des corrections pour les comparaisons multiples ont été apportées selon la méthode de Bonferroni. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Pour les résultats de la partie psychiatrique, des ANOVA ont été réalisées.

IV. Premiers résultats pour la partie psychiatrique

A. Population

Le recrutement est toujours en cours, le protocole initial visant 130 sujets au total. Pour cette étude, nous considérerons les 36 premiers sujets recrutés entre février 2018 et février 2019, soit 12 pour chaque groupe (ELT-AE = groupe 1, ELT sans AE = groupe 2, volontaires sains = groupe 4). Le groupe épilepsie extra-temporale (groupe 3) sera recruté dans un deuxième temps.

Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour l'âge, le sexe, la latéralité manuelle et le niveau d'éducation.

Dans le groupe ELT-AE, 7 patients présentaient une AE isolée, pour 5 autres, il existait des lésions associées visibles à l'IRM, de natures diverses (cavernomes, sclérose hippocampique).

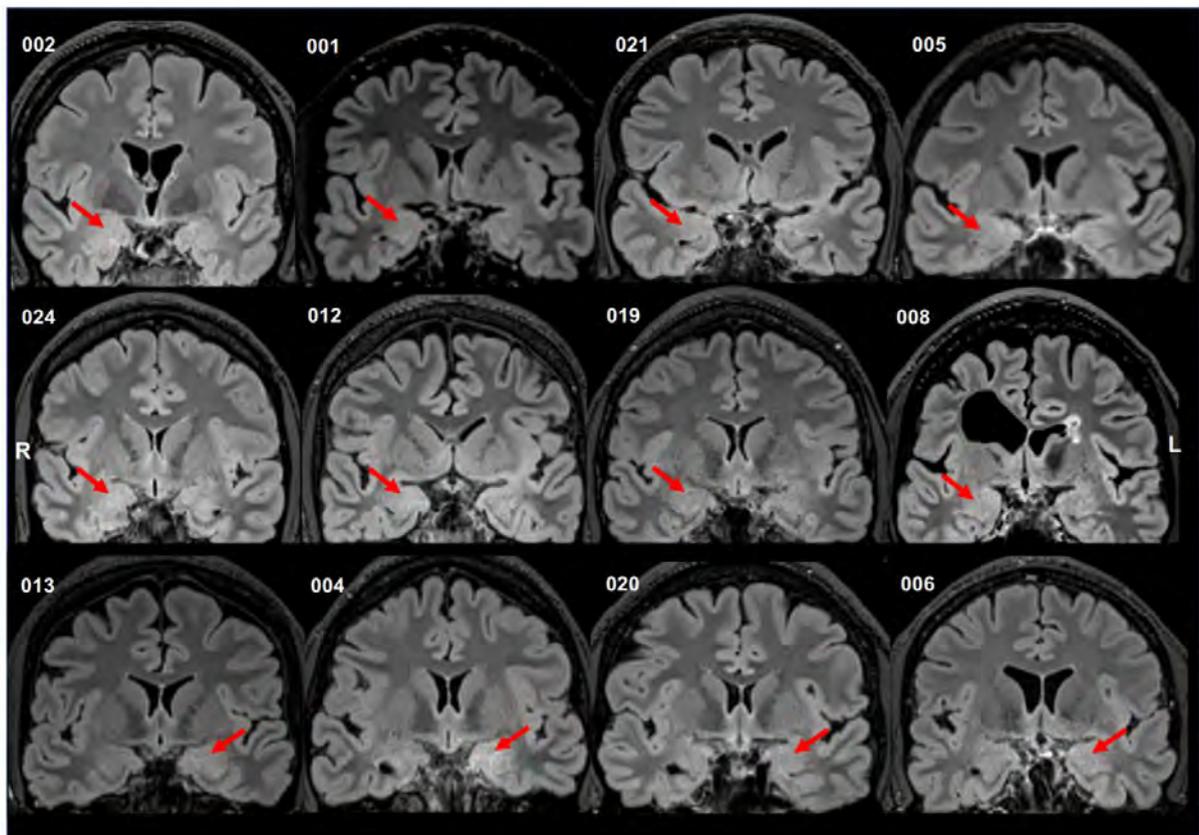


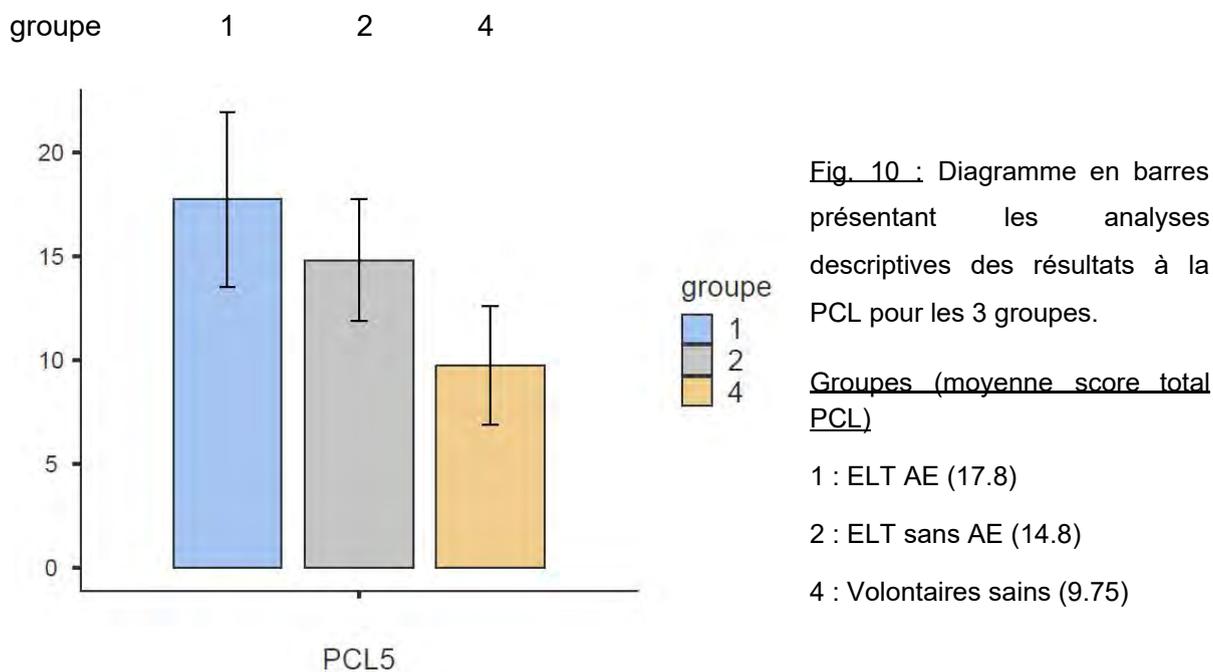
Fig. 9 : IRM en coupe coronale, séquence FLAIR, des 12 premiers patients recrutés dans le groupe ELT-AE. Les flèches indiquent l'amygdale élargie. Numéro du patient en haut à gauche de chaque image. (Rulquin, 2019)

Les analyses descriptives des différents scores sont résumées en Annexe 1.

B. Trouble du stress post-traumatique

Concernant la PCL-5, 2 sujets du groupe ELT-AE présentaient un TSPT probable d'après leurs scores ($PCL \geq 32$), un sujet dans le groupe ELT sans AE et aucun dans le groupe volontaires sains. Les différences entre groupes ne sont pas significatives.

Le nombre d'évènements traumatiques rapportés n'est pas différent entre les groupes. $F=0.989$, $ddl=33$, $p=0.383$ (cf Annexe 2)



ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p	η^2
groupe	393	2	197	1.43	0.255	0.080
Residuals	4550	33	138			

Tableau 1 : ANOVA sur scores totaux PCL5 (comparaison inter-groupes en Annexe 3)

C. Symptômes anxieux

Pas de différence entre les groupes pour les scores à la Mathys ou l'AIM.

Il n'y a pas de différence entre les groupes sur l'échelle de perception du stress PSS10. Pas de différence significative entre les groupes sur l'échelle de Tyrer, même s'il se pourrait qu'une tendance se dessine, avec un score plus élevé chez les patients épileptiques par rapport aux volontaires sains. Cela restera à vérifier avec un plus grand nombre de sujets inclus.

Fig. 11 : Diagramme en barres présentant les analyses descriptives sur scores totaux Tyrer-BAS

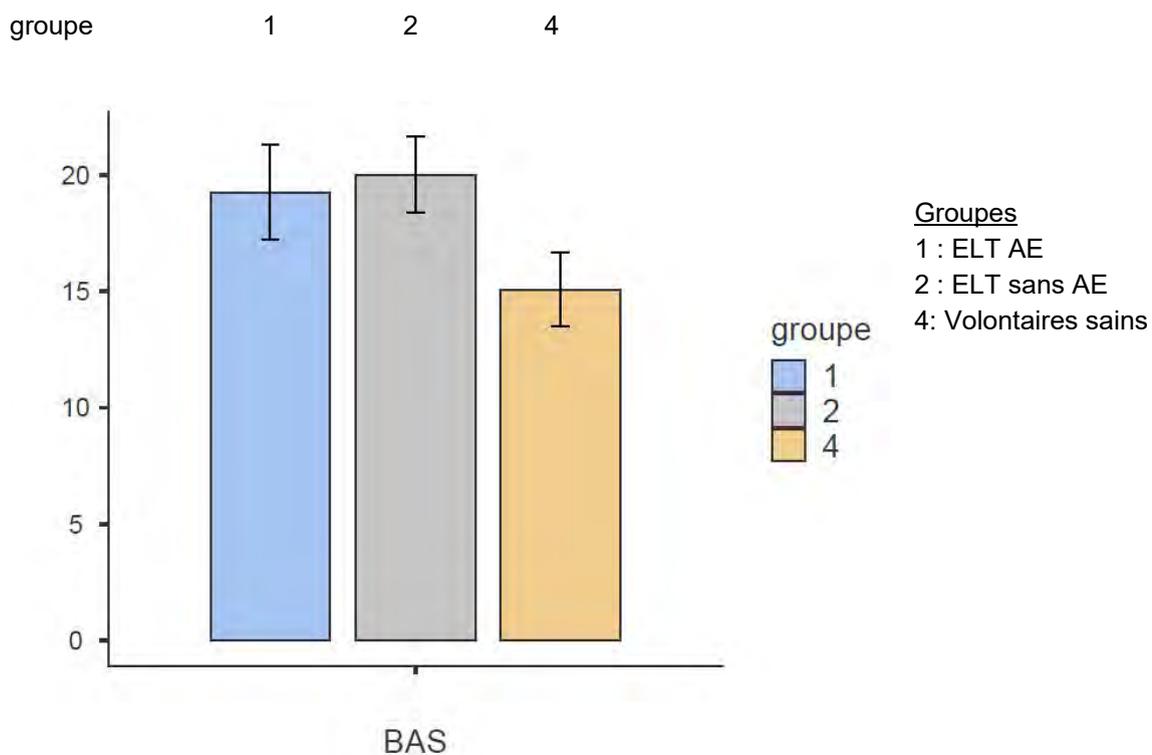


Tableau 2: ANOVA scores BAS (comparaison inter-groupes en Annexe 4)

ANOVA						
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p	η^2
groupe	168	2	84.2	2.27	0.119	0.121
Residuals	1225	33	37.1			

D. Symptômes dépressifs

Deux patients ELT-AE présentent un état dépressif caractérisé sur l'échelle de la NDDIE et confirmé par la MINI, un troisième sujet était traité par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine pour une dépression ancienne.

Dans les groupes ELT sans AE et volontaires sains, aucun état dépressif caractérisé n'a été mis en évidence. Mais deux patients du groupe ELT sans AE étaient traités au moment de l'étude pour un état dépressif ancien par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Les différences entre groupes ne sont pas significatives pour le nombre d'EDC à la NDDIE ou pour le score total à la NDDIE, même s'il semble que le score total à la NDDIE soit supérieur chez les patients épileptiques, comparativement aux volontaires sains.

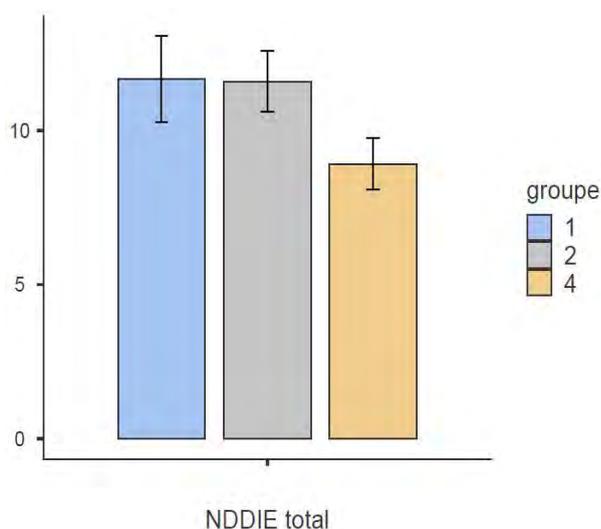


Tableau 3: Fréquences d'EDC pour chaque groupe selon la NDDIE (EDC probable si NDDIE>15) et test Chi2 pour les scores à la NDDIE.

Fig. 12: Diagramme en barres présentant les analyses descriptives des scores totaux à la NDDIE

Tableau croisé Groupe * EDC NDDIE
Effectif

	Groupe	EDC NDDIE		Total
		.00	1.00	
	1	9	3	12
	2	9	3	12
	4	12	0	12
	Total	30	6	36

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	3.600 ^a	2	.165
Rapport de vraisemblance	5.448	2	.066
Association linéaire par linéaire	3.125	1	.077
N d'observations valides	36		

a. 3 cellules (50.0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 2.00.

Nous n'avons donc pas retrouvé de différence significative entre les groupes pour un diagnostic probable de TSPT (TSPT probable pour score à la PCL \geq 32), ni pour un diagnostic probable d'EDC (NDDIE $>$ 15), ni pour le nombre d'évènements traumatiques (liste de pointage de la CAPS).

Cependant, plusieurs tendances se dessinent: le score pour l'anxiété au BAS semble plus élevé chez les patients épileptiques (groupes 1 et 2), comparativement aux volontaires sains, et les scores à la PCL et à la NDDIE semblent également plus élevés chez ces mêmes patients, comparativement aux volontaires sains, sans différence significative.

E. Association entre nombre d'événements traumatiques (sur la liste de la CAPS) et symptômes de TSPT (score à la PCL)

Nous retrouvons une association statistique entre nombre d'événements traumatiques et symptômes de stress post traumatique (PCL) dans le groupe ELT-AE mais pas dans les autres groupes. Le nombre d'événements traumatiques auxquels les patients ELT-AE sont exposés semble avoir un impact différent pour ces patients, plus particulièrement sur le développement de symptômes de stress-post-traumatique.

Fig. 13: ANOVA sur les scores à la PCL obtenus chez les sujets **ELT-AE (groupe 1)**, en fonction du nombre d'événements traumatiques rapportés. ($F=17.839$, $ddl= 11$, $p = 0.002$) cf tableau en Annexe 5 pour les deux autres groupes.

ANOVA^{a,b}

Modèle		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
1	Régression	1489.351	1	1489.351	17.839	.002^c
	de Student	834.899	10	83.490		
	Total	2324.250	11			
2	Régression	1724.064	3	574.688	7.660	.010 ^d
	de Student	600.186	8	75.023		
	Total	2324.250	11			

a. Variable dépendante : PCL5

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 1

c. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma

d. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma, Age, Sexe

Coefficients^{a,b}

Modèle		Coefficients non standardisés		Coefficients standardisés	t	Sig.
		B	Erreur standard	Bêta		
1	(Constante)	1.769	4.612		.383	.709
	Nombre_evenement_trauma	6.186	1.465	.800	4.224	.002
2	(Constante)	11.829	15.085		.784	.456
	Nombre_evenement_trauma	5.359	1.573	.693	3.406	.009
	Age	.150	.247	.113	.607	.561
	Sexe	-9.020	5.504	-.324	-1.639	.140

a. Variable dépendante : PCL5

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 1

F. Association entre nombre d'événements traumatiques (liste de la CAPS) et NDDIE:

Nous retrouvons une association entre le nombre d'événements traumatiques et les symptômes dépressifs (score à la NDDIE), dans le groupe ELT-AE et pas dans les autres groupes. Nous pourrions supposer que ces patients ont un vécu des événements traumatiques différent des patients des autres groupes, avec un effet sur leur humeur.

Fig. 14: ANOVA sur les scores à la NDDIE obtenus chez les sujets ELT-AE (groupe 1), en fonction du nombre d'événements traumatiques rapportés.

cf Annexe 6 pour les résultats des ANOVA pour les deux autres groupes.

Modèle		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
1	Régression de Student	165.827	1	165.827	18.666	.002 ^c
		88.839	10	8.884		
	Total	254.667	11			
2	Régression de Student	212.930	3	70.977	13.605	.002 ^d
		41.737	8	5.217		
	Total	254.667	11			

a. Variable dépendante : NDDIE

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 1

c. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma

d. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma, Age, Sexe

Modèle		Coefficients non standardisés		Coefficients standardisés Bêta	t	Sig.
		B	Erreur standard			
1	(Constante)	6.334	1.505		4.210	.002
	Nombre_evenement_trauma	2.064	.478	.807	4.320	.002
2	(Constante)	13.670	3.978		3.437	.009
	Nombre_evenement_trauma	1.827	.415	.714	4.405	.002
	Age	-.194	.065	-.441	-2.983	.018
	Sexe	.366	1.451	.040	.252	.807

a. Variable dépendante : NDDIE

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 1

Ainsi, outre les tendances non significatives repérées dans les scores totaux aux questionnaires d'anxiété, de symptômes dépressifs et de syndrome de stress post-traumatique; nous retrouvons des corrélations significatives entre le nombre d'événements marquants rapportés à la CAPS et le score à la PCL d'une part, mais aussi entre le nombre d'événements marquants et le score à la NDDIE, et ce, uniquement dans le groupe ELT-AE.

V. Discussion

Cette étude multidisciplinaire est toujours en cours et s'intéresse à ce nouveau sous-type d'épilepsie temporelle, ELT-AE, ayant pour particularité d'être associé à un élargissement de l'amygdale, et aux conséquences psychopathologiques en lien avec cette particularité. Nous nous sommes particulièrement intéressés au profil émotionnel et psychiatrique de ces patients. Il existe une variabilité inter-humaine intrinsèque à ces domaines, nécessitant des échantillons de sujets importants. La poursuite du recrutement des sujets pour cette étude nous permettra d'élargir notre cohorte et d'évaluer plus précisément ces paramètres.

A. Résultats de la partie neurologique

Les résultats de la partie neurologique mesurant les réactions émotionnelles et autonomes lors des extraits de films sont décrits et discutés par le Dr Florence Rulquin dans sa thèse. (Rulquin, 2019). Ils tendent à montrer une hyperémotivité chez les patients ELT-AE, comparativement aux volontaires sains, ainsi que des anomalies des paramètres du système autonome (notamment la variabilité du rythme cardiaque) par rapport aux volontaires sains, mais aussi aux ELT sans AE, ce qui encourage à explorer plus avant l'impact de cette anomalie de l'amygdale sur le système nerveux autonome.

B. Syndrome de stress post-traumatique, symptômes dépressifs et anxieux

A ce stade, aucune différence significative n'a été retrouvée sur le plan diagnostique psychiatrique. Globalement, les scores aux différents tests sont faibles.

Cependant des tendances semblent se dessiner quant à l'anxiété, les symptômes dépressifs et les réponses aux événements traumatiques qui seront à réévaluer lorsqu'un plus grand nombre de sujets sera recruté.

1. Syndrome de stress post-traumatique

Les scores obtenus à la PCL sont faibles, il y a donc probablement peu de TSPT parmi ces patients. Cependant, il semblerait que les scores chez les patients épileptiques soient tout de même plus importants que chez les volontaires sains (2 TSPT probables dans le groupe ELT-AE et 1 TSPT probable dans le groupe ELT sans AE, aucun chez les volontaires sains). Mais ces différences ne sont pas significatives, et l'effectif est trop réduit pour conclure en l'état.

La corrélation significative que nous retrouvons dans notre étude entre nombre d'évènements traumatiques et score à la PCL dans le groupe ELT-AE, et pas dans les autres groupes, est intéressante puisqu'elle suggère un lien entre élargissement de l'amygdale, nombre d'évènements traumatiques et syndrome de stress post-traumatique.

a. TSPT et patients épileptiques

Bien que la relation entre épilepsie et TSPT ait globalement été peu étudiée, les études disponibles retrouvent une association statistique entre eux. Les patients présentant un TSPT seraient plus susceptibles de développer une épilepsie (Chen et al. 2017) que ceux sans TSPT, et cette épilepsie se déclencherait plus précocement.

A l'inverse, chez les patients épileptiques, il a été démontré que la prévalence sur la vie entière d'un TSPT est significativement plus importante qu'en population générale. (Rosenberg et al. 2000, Kessler et al. 2012, Sledjeski et al. 2008). Il existerait même une relation dose-dépendante entre le nombre d'évènements traumatiques, le TSPT et le risque de développer une épilepsie (Sledjeski et al. 2008). Cela serait donc cohérent avec nos résultats.

b. Traumatisme et amygdale, vers un rôle dans le vécu des évènements marquants?

Nous l'avons vu, compte tenu des fonctions émotionnelles et mnésiques de l'amygdale, son rôle dans la physiopathologie d'un trouble tel que le TSPT est vraisemblablement majeur, bien que nous n'en ayons, pour le moment, pas encore une compréhension complète. Les études s'intéressant au volume amygdalien chez les patients présentant un TSPT ont retrouvé des résultats contradictoires, avec, selon les études, un volume diminué (Karl et al., 2006) ou augmenté (Kuo et al., 2012), ou encore pas de corrélation significative retrouvée entre volume de l'amygdale et TSPT. Des anomalies structurelles de l'amygdale ont été associées au TSPT (Klaming et al. 2019).

Il semblerait donc d'après nos résultats, que chez ces patients ELT-AE, plus le nombre d'évènements traumatiques auxquels ils sont confrontés durant leur vie augmentent, plus ils sont à risque de développer des symptômes de stress post-traumatique. Cela pourrait être en lien avec l'anomalie de volume de l'amygdale et pas seulement avec l'épilepsie, puisque cette association n'est pas retrouvée dans le groupe ELT sans AE.

Nos résultats sont donc en continuité avec les études précédentes, chez les patients épileptiques ELT AE, puisque nous retrouvons une corrélation entre nombre d'évènements traumatiques et score à la PCL, mesurant les symptômes de TSPT. Cette corrélation n'est pas retrouvée chez les volontaires sains, ce qui est également cohérent avec les résultats des études précédentes. Mais de façon plus surprenante, nous ne retrouvons pas cette corrélation chez les patients épileptiques en l'absence d'élargissement de l'amygdale.

Cela pourrait suggérer un lien entre amygdale élargie et physiopathologie du TSPT chez ces patients épileptiques.

2. Symptômes dépressifs

Nous retrouvons dans notre étude une association statistique entre le nombre d'évènements traumatiques sur la liste de pointage de la CAPS et le score à la NDDIE pour les patients ELT-AE mais pas pour les autres patients. Il n'existe cependant pas de différence entre les groupes pour le score à la NDDIE.

a. Volume amygdalien et thymie :

Le lien dépression / volume de l'amygdale est complexe et les études ne sont pas encore claires. Si les résultats de l'étude de Tebartz van Elst et al. en 1999 retrouvaient une corrélation positive entre volume de l'amygdale et dépression, ils ont cependant été remis en cause par d'autres études plus récentes, et grâce à l'évolution des techniques d'imagerie, qui ont retrouvé des résultats variés. L'association dépression/volume amygdalien, si elle existe, est probablement faible. (Daftary et al. 2019)

A noter qu'une étude en imagerie haute résolution a montré que le volume de l'amygdale est anormalement diminué chez les patients bipolaires non traités, mais plus important chez les patients traités par stabilisateurs de l'humeur. (Drevets et al, 2004a. Savitz et al. 2009). Cela pourrait contribuer aux résultats contradictoires, et sera d'autant plus à considérer dans notre étude que certains de nos patients étaient en cours de traitement par antidépresseur ISRS.

Compte tenu de la population étudiée de patients épileptiques, ainsi que la prévalence de l'EDC dans l'épilepsie et particulièrement l'ELT (4 à 5 fois plus qu'en population générale selon les études), une proportion plus importante de patients des groupes ELT avec AE et ELT sans AE présentant un EDC, est attendue, comparativement au groupe volontaires sains. De fait, à ce stade et malgré l'effectif réduit, 3 sujets ELT avec AE et 3 sujets ELT sans AE présentes des symptômes d'EDC et/ou sont en cours de traitement d'un EDC, et aucun dans le groupe volontaires sains.

b. Traumatisme, symptômes dépressifs, et amygdale :

Nous retrouvons également dans notre étude une association statistique entre le nombre d'évènements traumatiques sur la liste de pointage de la CAPS et le score à la NDDIE pour les patients ELT-AE mais pas pour les autres patients. Nos résultats suggèrent que plus les événements traumatiques vécus sont nombreux, plus le score à la NDDIE, mesurant les symptômes d'EDC est élevé chez ces patients ELT-AE, mais pas chez les autres (ELT sans AE et volontaires sains).

Nous l'avons vu, l'élargissement de l'amygdale et la dépression semblent liés dans la littérature, et dépression et épilepsie, en particulier ELT, ont également un lien fort.

Sur le plan traumatologie, l'étude de Chen et son équipe retrouve une forte association entre TSPT et dépression dans leur population (Chen et al. 2017). Cela serait concordant avec nos résultats chez les patients épileptiques ELT avec AE puisque nous retrouvons une corrélation entre nombre d'évènements traumatiques et symptômes dépressifs.

Le fait que nous ne retrouvons pas cette corrélation chez les patients ELT sans AE peut suggérer que l'élargissement de l'amygdale joue un rôle dans l'impact du vécu de ces évènements, avec un possible effet cumulatif, et le développement de symptômes dépressifs.

La question de l'impact d'un élargissement de l'amygdale, quelle qu'en soit l'étiologie, sur le "vécu" de ces évènements marquants, reste incomplètement élucidée.

Il semblerait cependant que plus le nombre d'évènements traumatiques rapportés par nos patients ELT-AE est élevé, plus leur score à la PCL est élevé, donc plus ils présentent de symptômes de stress post-traumatique et sont susceptibles de développer un TSPT.

Et plus le nombre d'évènements traumatiques est élevé, plus le score de ces patients à la NDDIE est élevé également, ils présentent donc plus de symptômes dépressifs et sont susceptibles de développer un EDC.

On ne retrouve pas cette association chez les patients ELT sans AE, ni chez les volontaires sains.

L'élargissement de l'amygdale chez les patients ELT pourrait donc modifier l'impact et le vécu d'évènements traumatiques répétés.

3. Symptômes anxieux

Nos résultats ne sont pas encore significatifs mais les tendances qui se dessinent sont en accord avec les nombreuses études précédentes sur amygdale et anxiété, ainsi qu'épilepsie et anxiété.

Les patients épileptiques rapportent en effet un niveau d'anxiété global plus important que les patients non épileptiques, avec une forte propension des facteurs de stress à favoriser une crise d'épilepsie. Une méta-analyse récente retrouvait une prévalence de l'anxiété à 20.2% chez les patients épileptiques, donc supérieure aux derniers chiffres en population générale. Un niveau d'anxiété global plus important est donc attendu chez les patients épileptiques. (Munger Clary et al. 2018; Tellez-Zenteno et al. 2007; Kanner, *Epilepsy Curr.* 2011). Dans notre population, cela ne ressort pas encore de façon significative, malgré une tendance à un score d'anxiété plus important dans les groupes ELT (avec et sans AE) que dans le groupe volontaires sains.

Compte tenu du rôle de l'amygdale dans la régulation des émotions et notamment la peur, on pourrait supposer qu'une lésion de cette structure (élargissement) pourrait avoir un impact sur l'anxiété et le stress. Les études précédentes chez les patients présentant une amygdale élargie sont peu nombreuses, puisque cette anomalie n'était pas recherchée sur les imageries jusque-là.

Cependant, il a été montré que l'amygdale, et en particulier le BLA, joue un rôle important dans la physiopathologie de l'anxiété et notamment en cas de modifications de l'équilibre inhibition/excitation synaptique, qui peuvent impacter la gestion du stress et générer de l'anxiété, voire un trouble anxieux (Wang et al. 2019). Si l'augmentation de volume de l'amygdale repérée chez nos patients implique une lésion "fonctionnelle" de cette structure, il est possible que nous retrouvions un niveau d'anxiété globale différent dans le groupe ELT-AE comparativement au groupe ELT sans AE.

S'intéressant à des patients ELT-AE, une étude a montré des réponses (physiques par la conductance cutanée et rapportées par le sujet) atténuées aux stimuli, particulièrement les stimuli anxiogènes, en comparaison aux sujets sains. Ils ont également montré une association significative entre cette diminution de la réponse et le degré d'élargissement de l'amygdale. (Holtmann et al. 2018) Cela montre un impact de l'élargissement de l'amygdale sur la réponse aux stimuli, en particulier de la lignée anxieuse. Cela nous encourage à évaluer les symptômes d'anxiété, voire la présence d'un trouble anxieux constitué chez nos patients épileptiques, et en particulier ELT.

L'exploration du profil de ces patients porteurs d'AE est donc à poursuivre en particulier sur le vécu d'évènements traumatiques, et l'apparition de symptômes de la lignée dépressive ou du trouble du stress post-traumatique, et le rôle de cette anomalie de l'amygdale dans la physiopathologie de ces troubles.

C. Limites de l'étude

Une des limites majeures de l'étude reste l'absence de définition claire et précise de l'amygdale élargie, puisque cette définition fait encore débat, de part les limites anatomiques mal définies de cette structure, de sa composition hétérogène, des diverses techniques de mesures volumétriques utilisables et parfois peu comparables.

Cette limite est bien visible dans la littérature, puisqu'on constate de nombreux résultats contradictoires parmi les études s'intéressant à l'élargissement amygdalien et son association avec diverses pathologies, notamment psychiatriques.

Pour notre étude, nous avons choisi la détection visuelle par deux radiologues expérimentés, en aveugle, mais une volumétrie automatisée sur 11 des patients du groupe ELT-AE a secondairement confirmé l'augmentation significative de volume de l'amygdale ipsilatérale au foyer épileptique (Rulquin, 2019).

De même, si nous nous sommes concentrés lors du recrutement de nos patients sur l'élargissement de l'amygdale, nous avons cependant constaté qu'une part non négligeable des sujets ELT-AE présentaient d'autres lésions visibles à l'IRM touchant des structures adjacentes. L'amygdale étant une structure hyper-connectée, une anomalie d'une structure adjacente peut avoir des conséquences majeures sur son fonctionnement, avec des effets cliniques notables sur les plans émotionnels et psychiatriques. Il conviendra donc par la suite de prendre en compte ces anomalies associées dans nos analyses. D'autant plus que les sujets du groupe "volontaires sains" n'ont pas bénéficié d'une imagerie cérébrale pour le moment, ce qui constitue un biais.

De plus, concernant les échelles psychiatriques, les sujets épileptiques de notre étude sont traités par divers antiépileptiques, traitements pouvant avoir un impact non négligeable sur la symptomatologie psychiatrique, et qui seront aussi à prendre en compte.

Si l'on considère plus précisément la partie stress post-traumatique et les événements marquants rapportés par nos patients lors de l'entretien, il est important de considérer un éventuel biais de mémorisation, bien que la liste de pointage aie été validée pour un tel usage.

Le recrutement de ce type de patients prend du temps, de part la rareté de ce type d'épilepsie, et ce d'autant plus que l'étude se déroule en monocentrique, et que l'anomalie de volume de l'amygdale n'était pas recherchée systématiquement jusqu'à il y a peu. Un plus grand effectif nous permettra possiblement de confirmer les hypothèses proposées avec plus de force statistique.

D. Perspectives

Nos résultats font questionner le rôle de l'amygdale dans le développement d'un TSPT suite à un certain nombre d'évènements traumatiques vécus chez certains patients, et la place de cet élargissement de l'amygdale dans le développement de ce trouble.

L'amygdale élargie est-elle une anomalie structurelle précédant le TSPT, comme facteur favorisant du développement de ce trouble, après exposition à de multiples évènements traumatiques par exemple ; ou cet élargissement est-il une conséquence de l'exposition aux multiples évènements traumatiques et au développement du TSPT ?

Une des impressions cliniques de nos collègues neurologues au début de cette étude étaient que les patients ELT-AE rapportaient plus souvent des évènements traumatiques précédant la survenue de la maladie épileptique, dans la petite enfance ou immédiatement avant la 1ère crise épileptique, que les autres patients épileptiques. Pour le moment, nous ne retrouvons pas de différence dans le nombre d'évènements traumatiques entre nos 3 groupes. De plus, les études sur les traumatismes précoces et leur impact sur le volume amygdalien sont contradictoires (Calem et al., 2017), ce qui nous montre bien que cette problématique est complexe. Dans le cas de nos patients épileptiques, il reste cependant intéressant d'étudier la présence d'évènements traumatiques, particulièrement précoces, puisqu'il a été montré dans la littérature que les facteurs de stress précoces peuvent également favoriser l'apparition d'une épilepsie, voire impacter le développement de certaines structures cérébrales, dont l'amygdale (van Campen et al. 2015).

Plusieurs autres pistes d'intérêt, notamment les facteurs déclenchants des crises épileptiques, comme le stress et les émotions fortes, et leurs liens avec l'amygdale élargie, sont en cours d'évaluation.

L'impact de la latéralité hémisphérique de cet élargissement amygdalien pourrait se révéler intéressant dans notre projet, pour affiner nos résultats. Dans leur étude, Lanteaume et son équipe avaient relevé une différence des réponses émotionnelles selon la latéralité de l'amygdale stimulée (Lanteaume et al. 2007).

Il serait également intéressant d'étudier les étiologies de cet élargissement de l'amygdale chez nos sujets ELT, puisque les différentes étiologies pourraient avoir différents impacts sur la psychopathologie de ces patients.

De même, une étude des sous-noyaux composant l'amygdale, en particulier le BLA, qui ne

sont pas visibles en IRM de routine serait intéressante dans cette recherche de l'étiologie de cet élargissement, afin de préciser la localisation de l'élargissement. Nous avons récemment obtenu les financements nécessaires pour faire passer une IRM "recherche" à tous nos sujets, permettant une analyse plus fine non seulement du volume des amygdales, mais d'éventuelles atteintes des structures adjacentes.

Nous prévoyons de recruter des patients présentant une épilepsie extra-temporale afin de préciser la part de l'ELT dans les particularités que nous percevons chez nos patients.

VI. Conclusion

Le sujet de cette étude pilote menée conjointement avec l'équipe de neurologie, porte sur une structure encore mystérieuse de notre cerveau : l'amygdale. Pourtant scrutée et étudiée depuis plusieurs années, de part ses fonctions fascinantes dans la gestion des stimuli sensoriels et la réponse émotionnelle, les mécanismes sous-jacents à ces fonctions restent incomplètement élucidés. Les études sur l'amygdale, et en particulier sur les anomalies de volumes la concernant, sont souvent contradictoires, ce qui ajoute encore au mystère l'entourant.

La population étudiée dans le cadre de notre projet est celle des patients épileptiques présentant une anomalie de volume de l'amygdale, constituant un nouveau sous-type d'épilepsie, au phénotype clinique singulier.

Cette étude promet d'apporter un nouvel éclairage sur les rôles de l'amygdale dans le fonctionnement du cerveau et en particulier l'expression et la compréhension des émotions chez ces patients épileptiques.

Le but premier de l'étude est de proposer une meilleure prise en charge à ces patients épileptiques, par la prise en compte d'un risque psychopathologique éventuellement plus important, et un meilleur contrôle de l'épilepsie, pour, *in fine*, une meilleure qualité de vie.

Dans un deuxième temps, l'étude de la psychopathologie de ces patients épileptiques avec amygdale élargie pourrait nous conduire à envisager des pistes de compréhension de la physiopathologie de certains troubles psychiatriques encore partiellement appréhendés.

Les résultats de cette étude pourraient aussi nous orienter vers de nouvelles pistes de recherche et ouvrir la voie à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les ressentis émotionnels, l'empathie, sujets subjectifs s'il en est, et qui sont bien connus pour être d'une importance majeure dans le développement psycho-social de tout individu vivant en société.

Faculté de Médecine
Toulouse-Rangueil
Le Doyen,
E. SERRANO
9.9.2020

Vu le président
du jury
Le 4/09/20

Professeur Christophe ARBUS
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
SERVICE UNIVERSITAIRE DE PSYCHIATRIE
ET PSYCHOLOGIE MÉDICALE
CHU TOULOUSE - 330, avenue de Grande-Bretagne
TSA 70034 - 31059 TOULOUSE CEDEX 9
N° FINISS : 31 402 507 7 - N° HPPS : 10002909538

Bibliographie

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. sept 1995;15(9):5879-91.

Adelow C, Anderson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology* 2012;78:396–401.

Altintas E, Yerdelen VD, Taskintuna N. Social Anxiety Level in Adult Patients With Epilepsy and Their First-Degree Cohabiting Relatives. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27(4):339-44.

Averill LA, Purohit P, Averill CL, Boesl MA, Krystal JH, Abdallah CG. Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: Evidence from human studies. *Neurosci Lett*. 2017 May 10;649:147-155.

Bailey C.R, Cordell E, Sobin S.M, Neumeister A. Recent progress in understanding the pathophysiology of posttraumatic stress disorder: Implications for targeted pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2013; 27(3):221–232.

Bancaud J, Brunet-Bourgin F, Chauvel P, Halgren E. Anatomical origin of déjà vu and vivid 'memories' in human temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1994 Feb; 117 (Pt 1):71-90.

Barrós-Loscertales A, Meseguer V, Sanjuán A, et al. Behavioral Inhibition System activity is associated with increased amygdala and hippocampal gray matter volume: A voxel-based morphometry study. *Neuroimage*. 2006 Nov 15;33(3):1011-5.

Barry TJ, Murray L, Fearon P, Moutsiana C, Johnstone T, Halligan SL. Amygdala volume and hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to social stress *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Nov;85:96-99.

Baur V, Hänggi J, Jäncke L. Volumetric associations between uncinate fasciculus, amygdala, and trait anxiety. *BMC Neurosci*. 2012 Jan 4;13:4.

Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Jul;3(7):563-73. Review.

Beh SMJ, Cook MJ, D'Souza WJ. Isolated amygdala enlargement in temporal lobe epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2016 Jul;60:33-41.

Bickart, K.C., Dickerson, B.C., and Barrett, L.F. The amygdala as a hub in brain networks that support social life. *Neuropsychologia* 63. 2014 , 235–248.

Bishop S. J., Duncan J., Lawrence A. D. State anxiety modulation of the amygdala response to unattended threat-related stimuli. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(46):10364–10368.

Bower SPC, Vogrin SJ, Morris K, Cox I, Murphy M, Kilpatrick CJ, et al. Amygdala volumetry in « imaging-negative » temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2003;74(9):1245-9.

Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):258-61.

Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, et al. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*. nov 1996;17(5):875-87.

Calem M, Bromis K, McGuire P, Morgan C, Kempton MJ. Meta-analysis of associations between childhood adversity and hippocampus and amygdala volume in non-clinical and general population samples. *Neuroimage Clin.* 2017 Feb 22;14:471-479.

Capizzano, A.A., Kawasaki, H., Sainju, R.K., Kirby, P., Kim, J., and Moritani, T. Amygdala enlargement in mesial temporal lobe epilepsy : an alternative imaging presentation of limbic epilepsy. *Neuroradiology* 2018.

Cassell, M. D., Gray, T. S., and Kiss, J. Z. Neuronal architecture in the rat central nucleus of the amygdala: a cytological, hodological, and immunocytochemical study. *J. Comp. Neurol.* 246, 1986 , 478–499.

Chabardès S, Kahane P, Minotti L, Tassi L, Grand S, Hoffmann D, Benabid AL. The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures. *Brain.* 2005 Aug;128(Pt 8):1818-31.

Chambers, R. A., Bremner, J. D., Moghaddam, B., et al. Glutamate and post-traumatic stress disorder: toward a psychobiology of dissociation. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 4, 1999; 274–281.

Chauveau F., Lange M. D., Jungling K., Lesting J., Seidenbecher T., Pape H. C. Prevention of stress-impaired fear extinction through neuropeptide S action in the lateral amygdala. *Neuropsychopharmacology* 37, 2012; 1588–1599.

Chen, V.C.-H., Shen, C.-Y., Liang, S.H.-Y., Li, Z.-H., Tyan, Y.-S., Liao, Y.-T., et al. Assessment of abnormal brain structures and networks in major depressive disorder using morphometric and connectome analyses. *J. Affect. Disord.* 205, 2016; 103–111.

Chen Yu-Hsiung , Han-Ting Wei, Ya-Mei Bai; et al. Risk of epilepsy in individuals with posttraumatic stress disorder: a nationwide longitudinal study. *Psychosom Med.* Jul/Aug 2017;79(6):664-669.

Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR1. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2014 Mar 13;14:75.

Corcoran K.A, Maren S. Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *The Journal of Neuroscience.* 2001;21(5):1720–1726.

Cramer JA, Blum D, Fanning K, Reed M; Epilepsy Impact Project Group. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004 Jun;5(3):337-42.

Cullen, K.R., Klimes-Dougan, B., Muetzel, R., et al. Altered White Matter Microstructure in Adolescents with Major Depression: A Preliminary Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49, 2010; 173–183.

Daftary, S., Van Enkevort, E., Kulikova, A., Legacy, M., & Brown, E. S. Relationship between depressive symptom severity and amygdala volume in a large community-based sample. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 283, 2019; 77–82.

Davis M., Rainnie D., Cassell M. Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends Neurosci.* 17, 1994; 208–214.

Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry.* 2001;6:13–34. Paxinos G. *Human Nervous System.* San Diego: Academic Press.

Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Jan;35(1):105-35. Review.

Del Arco A, Mora F. Neurotransmitters and prefrontal cortex-limbic system interactions: Implications for plasticity and psychiatric disorders. *Journal of Neural Transmission (Vienna)* 2009;116(8):941–952.

Dolcos, F., LaBar, K.S., and Cabeza, R. Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* 42, 2004; 855–863.

Drevets WC. Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004 Jun;6(2):199-216.

Duvarci S, Pare D. Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron.* 2014 Jun 4;82(5):966-80.

Eden, A.S., Schreiber, J., Anwender, A., et al. Emotion Regulation and Trait Anxiety Are Predicted by the Microstructure of Fibers between Amygdala and Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 35, 2015; 6020–6027.

Eggs, P.S., Hatton, S.N., Hermens, D.F., Hickie, I.B., Lagopoulos, J. Subcortical volumetric differences between clinical stages of young people with affective and psychotic disorders. *Psychiatry Res.* 271, 2018; 8–16.

Ehrlich, I., Humeau, Y., Grenier, F., Ciocchi, S., Herry, C., and Lüthi, A. Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. *Neuron* 62, 2009; 757–771.

Elhai JD, Gray MJ, Kashdan TB, Franklin CL. Which instruments are most commonly used to assess traumatic event exposure and posttraumatic effects?: A survey of traumatic stress professionals. *J Trauma Stress.* 2005 Oct;18(5):541-5.

Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1476–88.

Furmark Tomas, Lieuwe Appel, Åsa Michelgård, et al., « Cerebral Blood Flow Changes After Treatment of Social Phobia with the Neurokinin-1 Antagonist GR205171, Citalopram, or Placebo », *BIOL PSYCHIATRY*, vol. 58, 2005.

Friedman AR, Cacheaux LP, Ivens S, Kaufers D. Elucidating the complex interactions between stress and epileptogenic pathways. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2011: 461263.

Garavan H, Pendergrass JC, Ross TJ, Stein EA, Risinger RC. Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli. *Neuroreport.* 28 août 2001;12(12):2779-83.

Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, et al. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry.* 2009 Jul;14(7):681-95.

Gerritsen L, Rijpkema M, van Oostrom I, et al. Amygdala to hippocampal volume ratio is associated with negative memory bias in healthy subjects. *Psychol Med.* 2012 Feb;42(2):335-43.

Goldstein, M.A., and Harden, C.L. Epilepsy and Anxiety. *Epilepsy Behav.* 1, 2000; 228–234.

Gong L, Liao T, Liu D, Luo Q, et al. Amygdala Changes in Chronic Insomnia and Their Association with Sleep and Anxiety Symptoms: Insight from Shape Analysis. *Neural Plast.* 2019 Dec 1;2019:8549237.

Griffin MG, Resick PA, Mechanic MB. Objective assessment of peritraumatic dissociation: psychophysiological indicators. *Am J Psychiatry.* 1997;154:1081–1088

Hamann SB, Ely TD, Hoffman JM, Kilts CD. Ecstasy and agony: activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychol Sci.* 2002;13(2):135-41.

Hand GA, Hewitt CB, Fulk LJ, Stock HS, Carson JA, Davis JM, Wilson MA. Differential release of corticotropin-releasing hormone (CRH) in the amygdala during different types of stressors. *Brain Res.* 2002 Sep 13;949(1-2):122-30.

Hanson JL, Nacewicz BM, Sutterer MJ, et al. Behavioral problems after early life stress: contributions of the hippocampus and amygdala. *Biol Psychiatry.* 2015 Feb 15;77(4):314-23.

Haut SR, Vouyiouklis M, Shinnar S. Stress and epilepsy: a patient perception survey. *Epilepsy Behav* 2003;4(October (5)):511-4

Haut SR, Hall CB, Masur J, Lipton RB. Seizure occurrence: precipitants and prediction. *Neurology* 2007 Nov 13;69(20):1905-10.

Hayes JP, Vanelzakker MB, Shin LM. Emotion and cognition interactions in PTSD: a review of neurocognitive and neuroimaging studies. *Front Integr Neurosci.* 2012 Oct 9;6:89.

Henry, C., M'baïlara, K., Poinot, R., and Falissard, B. [Construction and validation of a dimensional scale for mood disorders: multidimensional assessment of thymic states (MATHyS)]. *Encephale.* 33, 2007; 768-774.

Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Dec;29(8):1201-13. Epub 2005 Nov 4. Review.

Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol.* févr 2008;7(2):151-60.

Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, et al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012;72:184-91.

Hingray, A. Biraben Comorbidités psychiatriques et épilepsie. *European psychiatry* Volume 30, Issue 8, Supplement, November 2015, Page S76

Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75:192-6.

Holmes A.J., Lee P.H., Hollinshead M.O., Bakst L., Roffman J.L., Smoller J.W. Individual differences in amygdala-medial prefrontal anatomy link negative affect, impaired social functioning, and polygenic depression risk. *J. Neurosci.* 2012;32:18087-18100.

Holtmann O, Schlossmacher I, Moenig C, et al. Amygdala enlargement and emotional responses in (autoimmune) temporal lobe epilepsy. *Sci Rep.* 2018;8(1):9561.

Huang Z., Liang P., Jia X., et al. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI. *European Journal of Radiology.* 2012; 81(6):1288-1295.

Hudson LP1, Munoz DG, Miller L, McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT. Amygdaloid sclerosis in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 1993 Jun; 33(6):622-31.

Inman CS, Bijanki KR, Bass DI, Gross RE, Hamann S, Willie JT. Human amygdala stimulation effects on emotion physiology and emotional experience. *Neuropsychologia.* 2018 Mar 15. pii: S0028-3932(18)30112-X.

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>

Ishizaki, T., Maesawa, S., Nakatsubo, D., et al. Anatomico-electro-clinical correlations of hypermotor seizures with amygdala enlargement: Hippocampal seizure origin identified using stereoelectroencephalography. *Epilepsy Behav. Case Reports* 11, 2019; p 10–13.

Johnston, J. B. Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. *The Journal of comparative neurology*, 1923, vol. 35, no 5, p. 337-481.

Kanner AM, Barry JJ. Is the Psychopathology of Epilepsy Different from That of Nonepileptic Patients? *Epilepsy Behav.* 2001 Jun;2(3):170-186.

Kanner AM. Depression and epilepsy : A review of multiple facets of their close relation. *Neurol Clin* 2009; 27:864-80.

Kanner AM. Depression and epilepsy: A bidirectional relation? *Epilepsia.* janv 2011;52 Suppl 1:21-7.

Kanner AM. Anxiety disorders in epilepsy: the forgotten psychiatric comorbidity. *Epilepsy Curr* 2011;11:90–91.

Kanner AM Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure.* 2017 Jul;49:79-82.

Kanner AM, Ribot R, Mazarati A. Bidirectional relations among common psychiatric and neurologic comorbidities and epilepsy: Do they have an impact on the course of the seizure disorder? *Epilepsia Open.* 2018 Nov 20;3(Suppl 2):210-219.

Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(7):1004–1031.

Kelmendi B, Adams TG, Yarnell S, Southwick S, Abdallah CG, Krystal JH. PTSD: from neurobiology to pharmacological treatments. *Eur J Psychotraumatol.* 2016 Nov 8;7:31858.

Kent J. M., Mathew S. J., Gorman J. M. Molecular targets in the treatment of anxiety. *Biol. Psychiatry* 2002; 52, 1008–1030. 10.1016/s0006-3223(02)01672-4

Kessler RC, Lane MC, Shahly V, Stang PE. Accounting for comorbidity in assessing the burden of epilepsy among US adults: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Mol Psychiatry.* 2012; 17(7):748-58.

Kimiskidis VK, Valeta T. Epilepsy and anxiety: epidemiology, classification, aetiology, and treatment. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* sept 2012; 14(3):248-56.

Kimura, Y., Sato, N., Saito, Y., Ito, K., et al. Temporal lobe epilepsy with unilateral amygdala enlargement: morphometric MR analysis with clinical and pathological study. *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging* 25, 2014; 175–183.

Klaming R, Spadoni AD, Veltman DJ, Simmons AN. Expansion of hippocampal and amygdala shape in posttraumatic stress and early life stress. *Neuroimage Clin.* 2019 Aug 13; 24:101982.

Knox D, Perrine SA, George SA, Galloway MP, Liberzon I. Single prolonged stress decreases glutamate, glutamine, and creatine concentrations in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett.* 2010 Aug 9;480(1):16-20.

- Koe AS, Jones NC, Salzberg MR. Early life stress as an influence on limbic epilepsy: an hypothesis whose time has come? *Front Behav Neurosci* 2009; 3: 16.
- Koenigs M, Grafman J. Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *Neuroscientist*. 2009 Oct;15(5):540-8. Review.
- Kotwas, I., Mcgonigal, A., Bastien-Toniazzo, M., Bartolomei, F., and Micoulaud-Franchi, J.A. Stress regulation in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 71, 2017; 39–50.
- LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci*. janv 2006;7(1):54-64.
- LaFrance WC, Kanner AM, Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:347-83.
- Lanteaume L, Khalifa S, Régis J, Marquis P, Chauvel P, Bartolomei F. Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala. *Cereb Cortex*. juin 2007;17(6):1307-13.
- LeDoux JE. Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res*. 20 déc 1993;58(1-2):69-79.
- LeDoux, J. The Emotional Brain, Fear, and the Amygdala. *Cell. Mol. Neurobiol*. 23, 2003; 727–738.
- LeDoux, J. The amygdala. *Curr. Biol*. 2007, 17, 868–874.
- Liu WJ, Yin DZ, Cheng WH, Fan MX, et al. Abnormal functional connectivity of the amygdala-based network in resting-state FMRI in adolescents with generalized anxiety disorder. *Med Sci Monit*. 2015 Feb 12;21:459-67.
- Luan Phana, Daniel A. Fitzgeraldb, Pradeep J. Nathanc, Manuel E. Tancerb, « Association between Amygdala Hyperactivity to Harsh Faces and Severity of Social Anxiety in Generalized Social Phobia », *Biological Psychiatry*, vol. 59, no 5, 2006.
- Lv R-J, Sun Z-R, Cui T, Guan H-Z, Ren H-T, Shao X-Q. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a subtype of temporal lobe epilepsy. *BMC Neurol*. 2 oct 2014;14:194.
- Lyons-Ruth K, Pechtel P, Yoon SA, Anderson CM, Teicher MH. Disorganized attachment in infancy predicts greater amygdala volume in adulthood. *Behav Brain Res*. 2016 Jul 15;308:83-93.
- Maillard L, Vignal J-P, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, et al. Semiologic and Electrophysiologic Correlations in Temporal Lobe Seizure Subtypes. *Epilepsia*. déc 2004;45(12):1590-9
- Malter MP, Widman G, Galldiks N, Stoecker W, Helmstaedter C, Elger CE, et al. Suspected new-onset autoimmune temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement. *Epilepsia*. sept 2016;57(9):1485-94.
- McDonald, A. J. Cytoarchitecture of the central amygdaloid nucleus of the rat. *J. Compar. Neurol*. 1982; 208, 401–418.
- McDonald AJ., « Is there an amygdala and how far does it extend? An anatomical perspective. », *Ann N Y Acad Sci*. 2003, vol. 985,
- McGaugh, J.L. Memory--a Century of Consolidation. *Science* 2000; (80-.). 287, 248 LP-251.
- McGaugh JL, Roozendaal B., « Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. », *Curr Opin Neurobiol*. 2002, vol. 12, no 2, p. 205-210.

- McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:1–28.
- Mehta MA, Golembo NI, Nosarti C, et al. Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian Adoptees study pilot. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009 Aug;50(8):943-51.
- Meyerhoff D.J, Mon A, Metzler T, Neylan T.C. Cortical gamma-aminobutyric acid and glutamate in posttraumatic stress disorder and their relationships to self-reported sleep quality. *Sleep.* 2014;37(5):893–900.
- Micoulaud-Franchi, J.-A., Barkate, G., Trébuchon-Da Fonseca, A., et al. One step closer to a global tool for rapid screening of major depression in epilepsy: validation of the French NDDI-E. *Epilepsy Behav.* 2015 E&B 44, 11–16.
- Minami N, Morino M, Uda T, Komori T, et al. Surgery for amygdala enlargement with mesial temporal lobe epilepsy: pathological findings and seizure outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Aug;86(8):887-94.
- Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, Takaya S, Matsumoto R, Hanakawa T, et al. Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2011;82(6):652-7.
- Munger Clary Heidi M., Beverly M. Snively, Marla J. Hamberger. Anxiety is common and independently associated with clinical features of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018 Aug; 85: 64–71.
- Morey RA, Gold AL, LaBar KS, et al. Mid-Atlantic MIRECC Workgroup Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(11):1169–1178.
- Nieuwenhuys, Voogd, van Huijzen, *The Human Central Nervous System*, Springer, 1978, 2008, 967p
- Novakova B. Harris P.R. Ponnusamy A. Reuber M. The role of stress as a trigger for epileptic seizures: a narrative review of evidence from human and animal studies. *Epilepsia.* 2013; 54: 1866-1876
- O’Doherty DCM, Chitty KM, Saddiqui S, Bennett MR, Lagopoulos J. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 30 avr 2015;232(1):1-33.
- Oshri A, Gray JC, Owens MM, et al. Adverse Childhood Experiences and Amygdalar Reduction: High-Resolution Segmentation Reveals Associations With Subnuclei and Psychiatric Outcomes. *Child Maltreat.* 2019 Nov;24(4):400-410.
- Pessoa, L. Emotion and cognition and the amygdala: from “what is it?” to “what’s to be done?” *Neuropsychologia* 2010; 48, 3416–3429.
- Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci.* févr 2008;9(2):148-58.
- Petersen A.V. et Jean-François Perrier. Serotonin prevents temporal lobe epilepsy by inhibiting bursting neurons from the subiculum. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 727–729
- Pham, T., Sauro, K.M., Patten, S.B., et al. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58, e107–e110.

Phelps, E.A., and LeDoux, J.E. Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48, 175–187.

Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol.* 2004 Apr;14(2):198-202. Review.

Pitkanen, A., Savander, V., and LeDoux, J.E. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci.*1997; 20, 517–523.

Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat. Rev. Neurosci.*2012; 13, 769–787.

Pruessner JC, Dedovic K, Pruessner M, et al. Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations - 2008 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2010 Jan;35(1):179-91. Review.

Qiao J, Li A, Cao C, Wang Z, Sun J, Xu G. Aberrant Functional Network Connectivity as a Biomarker of Generalized Anxiety Disorder. *Front Hum Neurosci.* 2017 Dec 19;11:626.

Qing Fang, Zhe Li, Geng-Di Huang, Huan-Huan Zhang, et al. Traumatic Stress Produces Distinct Activations of GABAergic and Glutamatergic Neurons in Amygdala. *Front Neurosci.* 2018; 12: 387.

Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):423-33. Review.

Rosenberg HJ, Rosenberg SD, Williamson PD, Wolford GL. A comparative study of trauma and posttraumatic stress disorder prevalence in epilepsy patients and psychogenic nonepileptic seizure patients. *Epilepsia.* 2000;41(4):447-52.

Rulquin, Florence (2019) Réponses émotionnelles dans l'épilepsie du lobe temporal avec amygdale élargie comparativement à des épilepsies du lobe temporal sans amygdale élargie et à des volontaires sains : étude pilote. Th. D., Médecine spécialisée , Université Toulouse III - Paul Sabatier. 2019-06-03T12:13:46Z

Sadler, R.M. Failure of surgery for temporal lobe epilepsy: a review of selected aspects. *Adv. Neurol.* 2006; 97, 97–104.

Sah P., E. S. L. Faber, M. Lopez De Armentia, and J. Power, « The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology », *Physiol Rev*, vol. 83, 2003, p. 803-834.

Sander, D.; Grafman, J.; Zalla, T., « The human amygdala: An evolved system for relevance detection », *Reviews in the Neurosciences*, vol. 14, no 4, 2003, p. 303-316.

Sanjuan, P.M., Thoma, R., Claus, E.D., Mays, N., and Caprihan, A. Reduced white matter integrity in the cingulum and anterior corona radiata in posttraumatic stress disorder in male combat veterans: A diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res. - Neuroimaging* 2013; 214, 260–268.

Savitz J, Nugent AC, Bogers W, Liu A, et al. Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: the impact of medication. *Neuroimage.* 2010 Feb 15;49(4):2966-76.

Schienle A, Ebner F, Schäfer A. Localized gray matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Jun;261(4):303-7.

- Seethalakshmi R, Krishnamoorthy ES. Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management. *Epileptic Disord*. 2007 Mar;9(1):1-10. Review.
- Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. nov 1998;51(5):1256-62
- Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry*. 15 janv 2007;61(2):198-209.
- Singh P, Kaur R, Saggar K, Singh G, Aggarwal S. Amygdala Volumetry in Patients with Temporal Lobe Epilepsy and Normal Magnetic Resonance Imaging SPol J Radiol. 2016 May 5;81:212-8.
- Sledjeski EM, Speisman B, Dierker LC. Does number of lifetime traumas explain the relationship between PTSD and chronic medical conditions? Answers from the National Comorbidity Survey-Replication (NCS-R). *Journal of behavioral medicine*. 2008;31(4):341-9.
- Sone D, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, Yokoyama K, et al. White matter abnormalities in patients with temporal lobe epilepsy and amygdala enlargement: Comparison with hippocampal sclerosis and healthy subjects. *Epilepsy Res*. nov 2016;127:221-8.
- Sven-Åke Christianson, *The Handbook of emotion and memory*, Routledge, 1992, 507 p.
- Swanson LW and Kuypers HG. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex, and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods. *J Comp Neurol* 194: 555–570, 1980.
- Swanson, L. W., and Petrovich, G. D. What is the amygdala? *Trends Neurosci*. 1998; 21, 323–331. doi: 10.1016/S0166-2236(98)01265-X
- Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, Matsumoto R, Inouchi M, Namiki C, et al. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a morphologic and functional study. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. févr 2014;24(1):54-62.
- Tang S, Lu L, Zhang L, Hu X, et al. Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adults and adolescents with major depressive disorder: A comparative meta-analysis. *EBioMedicine*. 2018 Oct;36:436-445.
- Tebartz van Elst, L., Woermann, F.G., Lemieux, L., and Trimble, M.R. (1999). Amygdala enlargement in dysthymia--a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biol. Psychiatry* 46, 1614–1623.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336–44.
- Thomas KM, Drevets WC, Dahl RE, et al. Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Nov;58(11):1057-63.
- Tillfors M, Furmark T, Ekselius L, Fredrikson M. Social phobia and avoidant personality disorder as related to parental history of social anxiety: a general population study. *Behav Res Ther*. 2001 Mar;39(3):289-98.
- Tottenham N, Hare TA, Quinn BT, et al. Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev Sci*. 2010 Jan 1;13(1):46-61.

Tyrer, P., Owen, R.T., and Cicchetti, D. V (1984). The brief scale for anxiety : a subdivision of the comprehensive psychopathological rating scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1984; 47:970-975.

Van Campen J.S. Jansen F.E. Pet M.A. et al. Relation between stress-precipitated seizures and the stress response in childhood epilepsy. *Brain*. 2015; 138: 2234-2248

Via E., Cardoner N., Pujol J., et al. Amygdala activation and symptom dimensions in obsessive–compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2014; 204(1):61–68.

Wang S, Shi W, Zhang G, et al. Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Basolateral Amygdala GABAergic Neuron Injury Is Associated With Stress-Induced Mental Disorders in Rats *Front Cell Neurosci*. 2019 Nov 14;13:511.

Wen DJ, Poh JS, Ni SN, et al. Influences of prenatal and postnatal maternal depression on amygdala volume and microstructure in young children. *Transl Psychiatry*. 2017 Apr 25;7(4):e1103.

Wolf HK, Aliashkevich AF, Blümcke I, et al. Neuronal loss and gliosis of the amygdaloid nucleus in temporal lobe epilepsy. A quantitative analysis of 70 surgical specimens. *Acta Neuropathol*. 1997 Jun; 93(6):606-10.

Wolfgang Muhlhofer, Yee-Leng Tan, Susanne G. Mueller, and *Robert Knowlton, Epilepsia,.MRI-negative temporal lobe epilepsy What do we know? 58(5):727–742, 2017.

Woon FL, Hedges DW. Amygdala volume in adults with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21(1):5–12.

Wright Anthony, Ph.D., Department of Neurobiology and Anatomy, McGovern Medical School. Neuroscience Online, Section 4: Homeostasis and Higher Brain Functions, Chapter 6: Limbic System: Amygdala. (fig. x et y)

Yilmazer-Hanke, D., O’Loughlin, E., and Mcdermott, K. Contribution of amygdala pathology to comorbid emotional disturbances in temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci. Res*. 2016; 94, 486–503.

Zijlmans M, van Campen JS, de Weerd A. Post traumatic stress-sensitive epilepsy. *Seizure*. 2017 Nov;52:20-21.

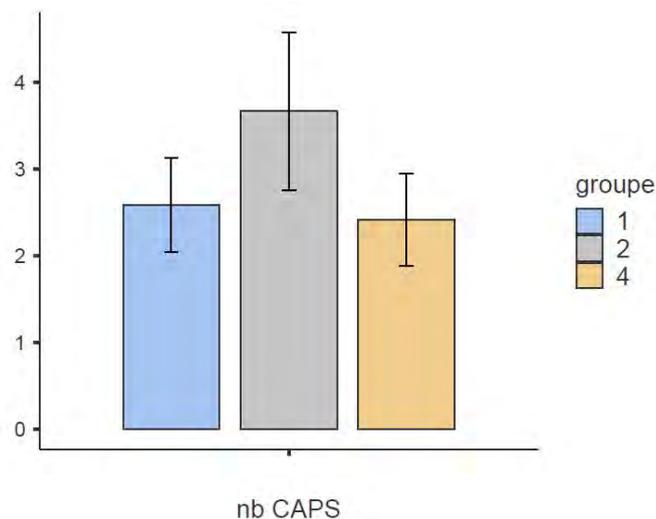
Annexes

Annexe 1: Analyses descriptives des divers questionnaires psychiatriques:

Descriptives

	groupe	Age	BAS	nb CAPS	PCL5	NDDIE total	MATHYS total	AIM
N	1	12	12	12	12	12	12	12
	2	12	12	12	12	12	12	12
	4	12	12	12	12	12	12	12
Mean	1	37.4	19.3	2.58	17.8	11.7	109	61.3
	2	37.8	20.0	3.67	14.8	11.6	104	59.5
	4	36.3	15.1	2.42	9.75	8.92	114	64.4
Median	1	38.5	19.5	2.00	16.5	11.0	108	65.0
	2	43.0	20.5	2.00	14.0	11.0	108	58.5
	4	33.5	15.5	2.00	7.00	8.50	111	65.5
Standard deviation	1	10.9	7.01	1.88	14.5	4.81	11.7	16.3
	2	11.4	5.69	3.14	10.2	3.45	11.1	16.0
	4	10.5	5.47	1.83	9.90	2.84	14.2	16.3
Minimum	1	18	8.00	1	0	6	90	25
	2	19	11.0	0	0	7	78	26
	4	19	6.00	1	0	6	93	41
Maximum	1	60	30.0	6	45	19	130	80
	2	55	29.0	12	32	18	120	82
	4	60	25.0	7	29	15	149	90

Annexe 2: Diagramme en barres des analyses descriptives nombre d'événements marquants à la liste de pointage de la CAPS:



Et ANOVA sur le nombre d'événements marquants rapportés, comparaison inter-groupes:

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
groupe	11.1	2	5.53	0.989	0.383
Residuals	184.5	33	5.59		

Post Hoc Comparisons - groupe

Comparison		Mean Difference	SE	df	t	p	Pbonferroni
groupe	groupe						
1	- 2	-1.083	0.965	33.0	-1.122	0.270	0.810
	- 4	0.167	0.965	33.0	0.173	0.864	1.000
2	- 4	1.250	0.965	33.0	1.295	0.204	0.613

Annexe 3: Analyse intergroupe Post hoc sur les score totaux à la PCL.

Post Hoc Comparisons - groupe

Comparison		Mean Difference	SE	df	t	p	Pbonferroni
groupe	groupe						
1	- 2	2.92	4.79	33.0	0.608	0.547	1.000
	- 4	8.00	4.79	33.0	1.669	0.105	0.314
2	- 4	5.08	4.79	33.0	1.060	0.297	0.890

Annexe 4: Analyse intergroupe Post hoc sur les score totaux à la BAS.

Post Hoc Comparisons - groupe

Comparison		Mean Difference	SE	df	t	p	Pbonferroni
groupe	groupe						
1	- 2	-0.750	2.49	33.0	-0.302	0.765	1.000
	- 4	4.167	2.49	33.0	1.675	0.103	0.310
2	- 4	4.917	2.49	33.0	1.977	0.057	0.170

Annexe 5: ANOVA chez les groupes 2 et 4, pour score total à la PCL et nombre d'événements traumatiques.

- ANOVA sur les scores à la PCL obtenus chez les sujets **ELT sans AE (groupe 2)**, en fonction du nombre d'événements traumatiques rapportés à la liste de pointage de la CAPS.

ANOVA^{a,b}

Modèle		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
1	Régression	19.826	1	19.826	.159	.700 ^c
	de Student	1124.174	9	124.908		
	Total	1144.000	10			
2	Régression	177.975	3	59.325	.430	.738 ^d
	de Student	966.025	7	138.004		
	Total	1144.000	10			

a. Variable dépendante : PCL5

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 2

c. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma

d. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma, Age, Sexe

Coefficients^{a,b}

Modèle		Coefficients non standardisés		Coefficients standardisés	t	Sig.
		B	Erreur standard	Bêta		
1	(Constante)	16.489	5.032		3.277	.010
	Nombre_evenement_trauma	-.431	1.082	-.132	-.398	.700
2	(Constante)	8.302	21.251		.391	.708
	Nombre_evenement_trauma	-.276	1.296	-.084	-.213	.838
	Age	.308	.333	.342	.926	.385
	Sexe	-2.657	7.810	-.130	-.340	.744

a. Variable dépendante : PCL5

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 2

- ANOVA sur les scores à la PCL obtenus chez les **volontaires sains (groupe 4)**, en fonction du nombre d'événements traumatiques rapportés sur la liste de la CAPS.

ANOVA^{a,b}

Modèle		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
1	Régression	36.999	1	36.999	.355	.566 ^c
	de Student	937.547	9	104.172		
	Total	974.545	10			
2	Régression	281.718	3	93.906	.949	.467 ^d
	de Student	692.827	7	98.975		
	Total	974.545	10			

a. Variable dépendante : PCL5

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 4

c. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma

d. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma, Age, Sexe

Coefficients^{a,b}

Modèle		Coefficients non standardisés		Coefficients standardisés Bêta	t	Sig.
		B	Erreur standard			
1	(Constante)	13.063	5.103		2.560	.031
	Nombre_evenement_trauma	-.953	1.599	-.195	-.596	.566
2	(Constante)	33.261	13.908		2.391	.048
	Nombre_evenement_trauma	.236	1.733	.048	.136	.896
	Age	-.309	.300	-.342	-1.029	.338
	Sexe	-7.818	6.442	-.414	-1.214	.264

a. Variable dépendante : PCL5

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 4

Annexe 6: ANOVA chez les 3 différents groupes, sur le score à la NDDIE et le nombre d'événements marquants rapportés.

- ANOVA sur les scores à la NDDIE obtenus chez les sujets **ELT sans AE (groupe 2)**, en fonction du nombre d'événements traumatiques rapportés à la liste de pointage de la CAPS.

ANOVA^{a,b}

Modèle		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
1	Régression	7.732	1	7.732	.566	.471 ^c
	de Student	122.995	9	13.666		
	Total	130.727	10			
2	Régression	15.441	3	5.147	.313	.816 ^d
	de Student	115.286	7	16.469		
	Total	130.727	10			

a. Variable dépendante : NDDIE

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 2

c. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma

d. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma, Age, Sexe

Coefficients^{a,b}

Modèle		Coefficients non standardisés		Coefficients standardisés Bêta	t	Sig.
		B	Erreur standard			
1	(Constante)	12.475	1.664		7.495	.000
	Nombre_evenement_trauma	-.269	.358	-.243	-.752	.471
2	(Constante)	12.582	7.341		1.714	.130
	Nombre_evenement_trauma	-.294	.448	-.265	-.656	.533
	Age	.047	.115	.155	.410	.694
	Sexe	-1.225	2.698	-.177	-.454	.663

a. Variable dépendante : NDDIE

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 2

- ANOVA sur les scores à la NDDIE obtenus chez les **volontaires sains (groupe 4)**, en fonction du nombre d'évènements traumatiques rapportés sur la liste de la CAPS.

ANOVA^{a,b}

Modèle		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
1	Régression de Student	1.755	1	1.755	.181	.680 ^c
	Total	87.154	9	9.684		
		88.909	10			
2	Régression de Student	42.606	3	14.202	2.147	.183 ^d
	Total	46.303	7	6.615		
		88.909	10			

a. Variable dépendante : NDDIE

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 4

c. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma

d. Prédicteurs : (Constante), Nombre_evenement_trauma, Age, Sexe

Coefficients^{a,b}

Modèle		Coefficients non standardisés		Coefficients standardisés	t	Sig.
		B	Erreur standard	Bêta		
1	(Constante)	9.438	1.556		6.065	.000
	Nombre_evenement_trauma	-.208	.488	-.140	-.426	.680
2	(Constante)	6.404	3.596		1.781	.118
	Nombre_evenement_trauma	-.464	.448	-.314	-1.037	.334
	Age	-.064	.078	-.233	-.821	.439
	Sexe	3.872	1.665	.678	2.325	.053

a. Variable dépendante : NDDIE

b. Sélection exclusive des observations pour lesquelles Groupe = 4

Résumé en anglais - Abstract

Psychopathological consequences of temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement

This study focuses on a new temporal lobe epilepsy subtype, whose specificity is the association with an enlarged amygdala.

We aimed to study the psychopathological consequences of that pathology, as our neurologist colleagues notice semiological particularities in those patients, particularly on hyperemotivity and traumatic experiences areas.

We studied 3 groups of patients: one group of patients with temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement (ELT-AE), one group of patients with temporal lobe epilepsy without amygdala enlargement (ELT sans AE), and one groupe of healthy subjects.

We conducted a psychiatric evaluation on all subjects using validated scales to assess their anxiety, depressive symptoms, past traumatic experiences, and potential PTSD.

Interestingly, our results show a possible link between amygdala enlargement and how subjects experience traumatic events. The number of traumatic events was significantly associated with PTSD score and with NDDI-E score. These results were only found in the ELT-AE group.

The study is still on-going and promises interesting results, with potential new highlights on psychopathology of these epileptic patients, and the role played by amygdala in it.

Key-words: amygdala, temporal lobe epilepsy, post-traumatic stress, depression, anxiety

Conséquences psychopathologiques de l'épilepsie temporale avec élargissement de l'amygdale

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Ce projet neuro-psychiatrique s'intéresse à un nouveau type d'épilepsie temporale, associée à un élargissement de l'amygdale. L'amygdale est reconnue pour son rôle dans le traitement des stimuli, la réponse émotionnelle qui en découle ainsi que dans la mémoire. Dans ce contexte, son rôle dans la physiopathologie de troubles psychiatriques tels que les troubles anxieux, le trouble de stress post-traumatique ou la dépression est à étudier.

Objectif : En nous basant sur la littérature et l'impression clinique de nos collègues épileptologues prenant en charge ces patients, nous avons cherché à montrer que ces patients présentent un vécu émotionnel différent, et des symptômes psychiatriques particuliers, notamment vis à vis de l'anxiété, et plus particulièrement du vécu des événements traumatiques, et de la dépression.

Nous avons comparé un groupe de patients épileptiques avec amygdale élargie avec un groupe de patients épileptiques sans amygdale élargie et un groupe de volontaires sains. Ces sujets ont bénéficié de divers tests, et pour notre partie, d'un entretien psychiatrique avec passation de questionnaires s'intéressant au symptôme dépressif, anxieux, aux événements traumatiques vécus ainsi qu'aux symptômes de stress post-traumatiques en lien, mais aussi à la labilité émotionnelle de ces patients.

Même si le projet est encore en cours, nous retrouvons déjà une tendance à l'anxiété et à la dépression pour les patients épileptiques, et surtout une association statistique entre le nombre d'événements traumatiques vécus et les scores aux questionnaires de trouble de stress post-traumatique et de dépression, uniquement chez les patients avec amygdale élargie. Cela suggérerait un impact de ces événements traumatiques différent en cas d'élargissement de l'amygdale.

TITRE EN ANGLAIS : Psychopathological consequences of temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : amygdale, épilepsie temporale, stress post-traumatique, dépression, anxiété, émotions

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Antoine YRONDI