



HAL
open science

Trouble de stress post-traumatique dans les épilepsies pharmaco-résistantes de l'adulte : Vers un modèle multidimensionnel de la psychoépileptogénèse

Lisa Dounia Soncin

► **To cite this version:**

Lisa Dounia Soncin. Trouble de stress post-traumatique dans les épilepsies pharmaco-résistantes de l'adulte : Vers un modèle multidimensionnel de la psychoépileptogénèse. Psychologie. Université Côte d'Azur, 2024. Français. NNT : 2024COAZ2012 . tel-04645733

HAL Id: tel-04645733

<https://theses.hal.science/tel-04645733>

Submitted on 12 Jul 2024

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

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

THÈSE DE DOCTORAT

Trouble de Stress Post-Traumatique
Dans les épilepsies pharmaco-résistantes de l'adulte :
Vers un modèle multidimensionnel de la psychoépileptogénèse

Lisa Dounia SONCIN

LAPCOS, Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie

Cliniques, Cognitives et Sociales (UPR 7278)

INS, Institut de Neurosciences des systèmes, INSERM (1106)

**Présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en Psychologie
d'Université Côte d'Azur**

Dirigée par : Pr Sylvane Faure/Pr Fabrice
Bartolomei

Soutenue le : Vendredi 5 Avril 2024

Devant le jury, composé de :

Fabrice Bartolomei, Professeur des universités-Praticien
Hospitalier, Université Aix-Marseille

Francis Eustache, Professeur des universités, Université de
Caen

Sylvane Faure, Professeure des universités, Université
Côte d'Azur

René Garcia, Professeur des universités, Université Côte
d'Azur

Sonia Lupien, Professeure des universités, Université de
Montréal

Miranda Olf, Professeure des universités, Université
d'Amsterdam

Sylvain Rheims, Professeur des universités-Praticien
Hospitalier, Université de Lyon



Trouble de Stress Post-Traumatique
Dans les épilepsies pharmaco-résistantes de l'adulte :
Vers un modèle multidimensionnel de la psychoépileptogénèse

Président du jury :

Francis Eustache, Professeur des universités, Examineur, Université de Caen

Rapporteurs :

Sonia Lupien, Professeure des universités, Rapportrice, Université de Montréal

Sylvain Rheims, Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Rapporteur,
Université de Lyon

Examineurs :

René Garcia, Professeur des universités, Examineur, Université Côte d'Azur

Miranda Olf, Professeure des universités, Examinatrice, Université d'Amsterdam

Direction :

Sylvane Faure, Professeure des universités, Directrice, Université Côte d'Azur

Fabrice Bartolomei, Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Co-Directeur,
Université Aix-Marseille

RÉSUMÉ

L'épilepsie est associée à des troubles psychiatriques comorbides, parmi lesquels le trouble anxieux généralisé et la dépression, qui impactent encore plus négativement la qualité de vie que les crises elles-mêmes. Il a été montré que l'épilepsie à elle seule ne peut expliquer le niveau de comorbidité psychiatrique qui serait associé à des expositions traumatiques dans l'enfance. L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier l'exposition traumatique et les symptômes de trouble de stress post-traumatique (TSPT) chez les patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante (EPR). Cinq études ont été menées afin de répondre à nos objectifs. (1) Nous décrivons que les patients avec une EPR rapportent significativement plus de symptômes de TSPT comparativement à des participants contrôles. Puis nous documentons la spécificité du tableau clinique du TSPT et du traumatisme psychologique dans l'épilepsie, nous objectivons notamment une association entre ces symptômes et les manifestations sémiologiques subjectives vécues au cours des crises d'épilepsie. (2) la deuxième étude a cherché à établir si cette prévalence du TSPT est liée à l'épilepsie ou plutôt au fait de vivre avec une maladie chronique. Nous avons comparé l'exposition traumatogène, le TSPT, les comorbidités psychiatriques, la qualité de vie, la régulation émotionnelle entre les patients avec une épilepsie et les participants de deux groupes atteints d'une autre maladie chronique : le diabète de type 1 (DT1) et la fibrillation auriculaire (FA). Nous montrons que les patients avec une épilepsie rapportent plus de symptômes de TSPT, d'anxiété, de dépression, de dissociation, ainsi qu'une moins bonne qualité de vie et davantage de difficultés de régulation émotionnelle que les deux autres groupes. Nous avons également étudié la capacité de contrôle volontaire que les patients peuvent exercer sur les symptômes de leur maladie, et dans quelle mesure cette capacité peut être influencée par TSPT, et favorisée par la capacité à réguler ses émotions. (3) Pour tenter de rendre compte de l'association TSPT-EPR, outre la sémiologie, nous avons étudié dans une troisième étude les aspects cognitifs associés, notamment l'aspect de contrôle perçu des crises d'épilepsie. Nous mettons en évidence l'implication du contrôle cognitif et du contrôle perçu qui sont influencés par les symptômes de TSPT et de dissociation. Nous montrons notamment que l'hypervigilance favorise le contrôle des crises et que les patients EPR avec un TSPT rapportent mieux réussir à éviter leurs crises que ceux sans TSPT. (4) Pour étudier l'association TSPT-EPR sur le plan cérébral, nous avons analysé les différences de réponses métaboliques en Tomographie par émission de positrons (TEPScan) chez les patients avec une épilepsie temporale pharmaco-résistante (EtPR) selon qu'ils présentent un passé psychotraumatique (de nature complexe) et/ou des symptômes de TSPT, ou non. Les résultats ont montré un hypométabolisme temporel polaire interne droit chez les patients avec un passé traumatique et des symptômes de TSPT. (5) Enfin, nous avons analysé la connectivité fonctionnelle à partir d'enregistrements Stéréoelectroencéphalographiques (SEEG) chez les patients avec une épilepsie temporale pharmaco-résistante (EtPR), avec et sans TSPT, et nous montrons chez les patients avec un TSPT seulement une augmentation de la connectivité dans l'hémisphère où se situe la zone épileptogène ce qui suggère une association physiologique entre le TSPT et l'épilepsie. Les résultats de ce travail de thèse sont originaux et pionniers concernant le TSPT associé à l'épilepsie. Nous proposons un modèle du TSPT dans l'épilepsie en synthèse de ce travail de recherche, en présentant le concept de psychoépileptogène qui désigne l'association entre le stress intense (TSPT) et l'épilepsie en intégrant les aspects sémiologiques, cognitifs et cérébraux qui soutiennent cette association.

Mots clés : Trouble de Stress Post-Traumatique ; Epilepsie pharmaco-résistante ; Maladies chroniques ; Contrôle Cognitif ; Métabolisme cérébral

ABSTRACT

Epilepsy can give rise to various comorbid psychiatric disorders, notably generalized anxiety disorder and depression, which exert a more detrimental impact on quality of life than the seizures themselves. It has been demonstrated that epilepsy alone cannot fully account for the extent of psychiatric comorbidity, primarily associated with early traumatic exposures. The primary objective of this PhD was to investigate traumatic exposure and symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD) in patients with drug-resistant epilepsy (DRE). Five studies were conducted to achieve these goals: (1) We report, for the first time, that patients with DRE exhibit significantly more PTSD symptoms compared to control participants. Subsequently, we describe the specificity of the clinical presentation of PTSD and psychological trauma in epilepsy, emphasizing an association between these symptoms and the subjective symptoms experienced during epileptic attacks. (2) As a follow-up to the initial study, we sought to determine whether the prevalence of PTSD is linked to epilepsy or living with a chronic disease. We compared traumatic exposure, PTSD, psychiatric comorbidities, quality of life, and emotional regulation between patients with epilepsy and two groups with other chronic diseases: type 1 diabetes (1TD) and atrial fibrillation (AF). Patients with epilepsy reported significantly more PTSD symptoms, anxiety, depression, dissociation, as well as poorer quality of life and greater difficulties with emotional regulation than both other groups. Additionally, we explored the voluntary capacity (perceived control) that patients can exert over their disease symptoms and investigated the extent to which these capacities may be impacted by psychiatric symptoms and PTSD, as well as fostered by the ability to regulate one's emotions. (3) To further understand the PTSD-DRE association, we examined associated cognitive aspects, particularly focusing on the perceived control of epileptic seizures. We demonstrate the involvement of cognitive control and perceived control influenced by PTSD and dissociation symptoms. Notably, hypervigilance was found to promote seizure control with patients having PTSD reporting better success in avoiding seizures than those without PTSD. (4) To explore the PTSD-DRE association at the cerebral level, we studied metabolic changes using Positron Emission Tomography (PETScan) from patients with drug-resistant temporal epilepsy (tDRE). Our data revealed right medial temporal hypometabolism in patients with a complex traumatic history and PTSD symptoms. (5) Subsequently, we analyzed functional connectivity (FC) using Stereoelectroencephalography (SEEG) in patients with tDRE (temporal drug-resistant epilepsy) with and without PTSD, showing an increase in FC in patients with PTSD in the hemisphere where the epileptogenic zone is located. This suggests a physiological association between PTSD and epilepsy. The results of this PhD work are groundbreaking and original in understanding PTSD associated with epilepsy and potentially extend to a broader understanding of chronic diseases. We propose a model of PTSD in the DRE as a synthesis of all this research work, introducing the concept of psychoepileptogenesis, which encompass the association between intense stress (PTSD) and epilepsy by integrating semiological, cognitive, and cerebral aspects supporting this association.

Keywords: Post-Traumatic Stress Disorder; Drug-resistant epilepsy; Chronic diseases; Cognitive Control; Brain Metabolism.

RÉSUMÉ VULGARISÉ

L'épilepsie peut entraîner divers problèmes psychiatriques concomitants, tels que le trouble anxieux généralisé et la dépression, qui ont un impact plus négatif sur la qualité de vie que les crises épileptiques elles-mêmes. Il a été observé que l'épilepsie seule ne peut expliquer pleinement le niveau élevé de problèmes psychiatriques concomitants, qui sont aussi principalement associés à des expériences traumatiques précoces.

Cette thèse a pour but d'examiner l'exposition traumatique et les symptômes de Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) chez les personnes souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante (EPR). Cinq études ont été menées dans le but de répondre à ces objectifs.

Dans la première étude, les patients atteints d'EPR ont signalé significativement plus de symptômes de stress post-traumatique par rapport à un groupe de participants qui ne sont pas malades, et une association a été identifiée entre ces symptômes (de TSPT) et les expériences subjectives vécues par les patients pendant leurs crises d'épilepsie.

La deuxième étude visait à comparer l'exposition traumatique, le TSPT, les problèmes psychiatriques concomitants, la qualité de vie et la régulation émotionnelle entre les patients atteints d'EPR, de diabète de type 1 et de fibrillation auriculaire. Les résultats ont montré que les patients épileptiques, n'ont pas été plus exposés à des événements traumatiques, mais ils présentent plus de symptômes de TSPT, d'anxiété, de dépression, de dissociation, une moins bonne qualité de vie et des difficultés de régulation émotionnelle, comparativement aux patients atteints d'une autre maladie chronique.

La troisième étude a examiné les aspects cognitifs, notamment les capacités de contrôle cognitif liées à l'association entre le TSPT et l'EPR, en mettant l'accent sur le contrôle perçu des crises d'épilepsie, c'est-à-dire la capacité volontaire de certains patients à réduire l'intensité ou à éviter une crise. Les résultats ont révélé l'implication du contrôle cognitif dans le contrôle perçu des crises, modulé par le TSPT et la dissociation. Les patients avec une EPR et un TSPT présentent un meilleur contrôle de l'attention et une meilleure capacité à éviter leurs crises.

Les quatrième et cinquième étude ont exploré les aspects cérébraux de l'association entre le TSPT et l'épilepsie en utilisant des techniques d'imagerie cérébrale et de mesures d'électrophysiologie cérébrale. Les patients atteints d'EPR avec des antécédents traumatiques et des symptômes de TSPT dus à des traumatismes répétés dans l'enfance montrent un métabolisme cérébral et une connectivité cérébrale différents de ceux des patients sans TSPT. Cela suggère une influence et une association sur le plan cérébral entre le TSPT et l'épilepsie.

Dans l'ensemble, cette thèse propose un modèle novateur du TSPT associé à l'EPR, intégrant les aspects sémiologiques, cognitifs et cérébraux pour définir le concept de "psychoépileptogénèse". Ce modèle suggère une association sur les plans psychologiques et neurophysiologiques entre le TSPT et l'épilepsie.

Mots clés : Trouble de Stress Post-Traumatique ; Epilepsie pharmaco-résistante ; Maladies chroniques ; Contrôle Cognitif ; Métabolisme cérébral

POPULAR ABSTRACT

Epilepsy can lead to several concomitant psychiatric problems, such as generalised anxiety disorder and depression, which have a more negative impact on quality of life than the epileptic seizures themselves. It has been observed that epilepsy alone cannot fully explain the high level of concurrent psychiatric problems, which are mainly associated with early traumatic experiences. The aim of this PhD is to examine traumatic exposure and symptoms of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) in people with drug-resistant epilepsy (DRE). Five studies were conducted to address these objectives.

In the first study, patients with DRE reported significantly more post-traumatic stress symptoms compared to a group of participants without the condition, and an association was identified between these symptoms (of PTSD) and the subjective experiences the patients had during their epileptic seizures.

The second study compared traumatic exposure, PTSD, concurrent psychiatric problems, quality of life and emotion regulation between patients with DRE, type 1 diabetes and atrial fibrillation. The results showed that patients with DRE were more exposed to traumatic events, had more symptoms of PTSD, anxiety, depression, dissociation, poorer quality of life and difficulties with emotion regulation compared with patients with other chronic illnesses.

The third study examined cognitive aspects, in particular cognitive control performance linked to the association between PTSD and DRE, focusing on perceived seizure control. In other words: the voluntary ability of some patients to reduce the intensity or avoid a seizure. The results revealed the involvement of cognitive control in perceived seizure control, modulated by PTSD and dissociation. Patients with DRE and PTSD reported better control of attention and better ability to avoid their seizures.

The fourth and fifth studies explored the brain aspects of the association between PTSD and epilepsy, using brain imaging techniques and brain electrophysiology measurements. DRE patients with a childhood history of trauma and symptoms of PTSD show different metabolic and brain connectivity than patients without PTSD. This suggests a cerebral influence and the association between PTSD and epilepsy.

Overall, this PhD presents an innovative model of PTSD associated with DRE, integrating semiological, cognitive and cerebral aspects to define the concept of 'psychoepileptogenesis'. This model suggests a psychological and neurophysiological association between PTSD and epilepsy.

Keywords: Post-Traumatic Stress Disorder; Drug-resistant epilepsy; Chronic diseases; Cognitive Control; Brain Metabolism.

Undos est primatera



Isaïe 6-8- **J'entendis la voix du Seigneur, disant :**
Qui enverrai-je, et qui marchera pour nous ?
Je répondis : Me voici, envoie-moi.

Seigneur, fais de moi un instrument de ta paix,

Là où est la haine, que je mette l'amour.

Là où est l'offense, que je mette le pardon.

Là où est la discorde, que je mette l'union.

Là où est l'erreur, que je mette la vérité.

Là où est le doute, que je mette la foi.

Là où est le désespoir, que je mette l'espérance.

Là où sont les ténèbres, que je mette la lumière.

Là où est la tristesse, que je mette la joie.

O Seigneur, que je ne cherche pas tant à être consolé qu'à consoler, à être compris qu'à comprendre, à être aimé qu'à aimer.

Car c'est en se donnant qu'on reçoit, c'est en s'oubliant qu'on se retrouve, c'est en pardonnant qu'on est pardonné, c'est en mourant qu'on ressuscite à l'éternelle vie ».

Saint-François d'Assise,
Prière du Sacré Cœur, 1916

Je dédie l'intégralité de ce travail de thèse à mon père,

Jacques Claude Henri SONCIN.

« Ni rire, ni pleurer, mais comprendre ».

B, Spinoza

Hommage aux défunts



À celles et ceux qui sont partis pendant mes années de
doctorat.

À Jacques Claude Henri SONCIN, dit « Papa » (28 Juillet 1946 – 29 Mars 2023)

À Richard MARTIN (30 Octobre 1943 – 16 Octobre 2023)

À mon amie, Marion CANDOTTI (9 Mars 1993 – 12 Février 2020)

À mon oncle, Hachemi OUARI (19 Février 1963 – 15 Décembre 2020)

À mon neveu Orso M'SA LEMOINE (8 Mars 2023)

À Michel, Claude et Octave BARTOLOMEI...

*À mes grands-parents paternels et maternels, Josette Jeanne Marie PREVOST SONCIN,
Claude Henri Jacques SONCIN, Zohra GUERNAÏA OUARI et Saïd OUARI.*

À Roxane.



Remerciements

Ce travail de doctorat est le résultat d'une étroite collaboration entre différents professionnels de la santé et de la recherche qui m'ont aidée et permis à conceptualiser et à développer mes recherches dans les meilleures conditions possibles.

Dans ce cadre, je tiens à remercier, le Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cliniques, Cognitives et Sociales (Université Côte d'Azur), l'Institut de Neurosciences des Systèmes (Aix-Marseille Université) ainsi que l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, qui sont les institutions qui m'ont accueillie et qui ont mis à ma disposition toutes les ressources intellectuelles et matérielles qui ont favorisé l'ensemble de ce travail tant le cadre de ma formation de chercheuse.

A Sylvane Faure et Fabrice Bartolomei, *merci.*

Aux membres de mon jury : Francis Eustache, Sonia Lupien, Miranda Olf, René Garcia et Sylvain Rheims, merci de me faire l'immense honneur d'examiner mon travail.

A mes collègues, mes ami.es, ma famille et à mes merveilleux parents, *merci.*

A tous les patients qui m'ont accordé leur temps pour mes recherches, en espérant que ce travail contribuera humblement à améliorer votre bien-être...

LISTE DES ABREVIATIONS

ARM	Acide ribonucléique messager	ILAE	International League Against Epilepsy
CC	Cortex cingulaire	TE	Traumagenic Events
CCA	Cortex Cingulaire Antérieur	PNES	Psychogenic Non Epileptic Seizure
CNEP	Crise Psychogène Non Epileptique	GAD-7	Generalized Anxiety Disorder-7 items
CPF	Cortex Pré-Frontal	NDDI-E	Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy
CPFm	Cortex Pré-Frontal médian	PDS-5	Posttraumatic stress Disorder Diagnostic Scale for DSM-V
CPFvm	Cortex Pré-Frontal ventro-médian	PCL-5	Post-traumatic stress Disorder Checklist for DSM-5
DT1	Diabète de Type 1	BAI	Beck Anxiety Inventory
EEG	ElectroEncéphaloGramme	CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
EPR	Epilepsie Pharmaco-Résistante	BECK-BDI-FR	Beck Depression Inventory-Fast Screen-France
EtPR	Epilepsie temporale Pharmaco-Résistante	SF-12	Study Short-Form General Health Survey
FA	Fibrillation Atrial	PTSD-E	Posttraumatic Stress Disorder for Epilepsy
FE	Fonctions Exécutives	SCS	Seizure Control Scale
IRM/IRMf	Imagerie à Résonance Magnétique/fonctionnelle	HRCS	Heart Rhythm Control Scale
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine, ISRS (antidépresseurs)	IDD-C	Insulin Dependent Diabetes-Control
ISRSNA	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (antidépresseurs)	IDD-PTSD	Insulin Dependant Diabetes-PTSD
PAN	Partie Apparemment Normale	tVNS	Transcutaneous Vagus Serve Stimulation
PE	Partie Emotionnelle	TNS	Trigeminal Nerve Stimulation
PLT	Potentialisation à Long Terme	TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
RC	Réponse Conditionnelle	tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
RI	Réponse Inconditionnelle	VNS	Vagus Nerve Stimulation
RN	Réponse Neutre	DBS	Deep Brain Stimulation
SC	Stimulus Conditionné	RNS	Responsive Seurostimulation

SEEG	StéréoElectroEncéphaloGramme	CSCS	Chronic Subthreshold Cortical Stimulation
SI	Stimulus Inconditionnel	LOC	Locus Of Control
SN	Stimulus Neutre	HHS	Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
SNC	Système Nerveux Central	HHT	Hypothalamo-Hypophyso-Thyroïdien
SNP	Système Nerveux Périphérique	SG	Stress Generation Model
TCC	Thérapie Cognitive et Comportemental	EF	Executive Function
TEPSCAN	Tomographie par Emission de Positrons Scanner	EMDR	Eye Movement Desensitization and Reprocessing
TSPT	Trouble de Stress Post-Traumatique	CAS	Cognitive Attentional Syndrome
		ANB	Attention-To-Breath
		BLA	Basolateral nucleus of the Amygdala
		LTP	Long Term Potentiation
		CeA	Central nucleus of the Amygdala
		VAM	Verbally Accessible Memory
		SAM	Situationally Accessible Memory
		SG	Stress generation
		WHO	World Health Organization
		BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
		CRF	Corticotropin Releasing Factor
		ATB	Attention-To-Breath
		MDMA	MethyleneDioxyMethAmphetamine
		T1D	Type 1 Diabetes
		EEG	Electroencephalography
		DRE	Drug Resistant Epilepsy
		tDRE	Temporal Drug Resistant Epilepsy
		AF	Atrial fibrillation
		SEEG	Stereoelectroencephalography
		PETSCAN	Positron Emission Tomography Scanner
		PTSD	Posttraumatic Stress Disorder

INDEX DES FIGURES

PARTIE 1

CHAPITRE 1

Figure 1. « *Operational classification of seizure types* » : Classification opérationnelle des types de crises, ILAE (Fisher *et al.*, 2017) – [Page 28].

Figure 2. Symptômes d’alerte permettant d’anticiper les crises, en fonction de la période péri-ictale (Kotwas, 2018) – [Page 32].

Figure 3. Illustration schématique des relations entre anticipation des crises, contrôle perçu, fréquence des crises et qualité de vie (Kotwas, *Thèse de doctorat*, 2018) – [Page 34].

CHAPITRE 2

Figure 4. Définitions théoriques des composantes du contrôle cognitif, basées sur la revue de Braem *et al.* (2019) – [Page 41].

CHAPITRE 3

Figure 5. Schéma de l’échec du rétro-contrôle fonctionnel dans le TSPT – [Page 66].

Figure 6. Modèle cérébral de la sous-modulation émotionnelle (reviviscences) et la sur-modulation (dissociation) de Lanius *et al.* (2010) – [Page 69].

PARTIE 3

Figure 1 : Récapitulatif des différentes dimensions du TSPT dans les EPR : modèle multidimensionnel du TSPT dans les EPR – [Page 213].

Figure 2. Attention divisée, vigilance psycho-somatique et sensorielle dans la dissociation associée au TSPT dans les EPR – [Page 215].

Figure 3. Hypothèse du réseau de la psychoépileptogénèse dans les EPR – [Page 219].

Figure 4. Modèle intégratif du contrôle perçu des crises, de la régulation émotionnelle du TSPT et des crises, et de leur impact sur les comorbidités psychiatriques et la qualité de vie chez les patients avec une EPR – [Page 223].

INDEX DES TABLEAUX

PARTIE 1

CHAPITRE 3

Tableau 1. - Résumé de la définition clinique des symptômes de trouble de stress post-traumatique selon le DSM-5 (309-81 F43.10, American Psychiatric Association, 2013) – [Page 52].

Tableau 2. Synthèse des modèles théoriques présentés dans la revue de Brewin *et al.* (2003) – [Pages 56 à 59].

Tableau 3. Synthèse des modèles théoriques sous forme de catégories présentés dans la revue de Liberzon *et al.* (2016) – [Pages 60 à 61].

PARTIE 3

Tableau 1. Proposition du tableau clinique du trouble de stress post-traumatique dans les épilepsies pharmaco-résistantes – [Page 216].

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	3
ABSTRACT	4
RÉSUMÉ VULGARISÉ	5
POPULAR ABSTRACT	6
Hommage aux défunts	10
Remerciements	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INDEX DES FIGURES	14
INDEX DES TABLEAUX	15
TABLE DES MATIERES	16
INTRODUCTION GENERALE	21
PARTIE 1 PANORAMA SCIENTIFIQUE	26
CHAPITRE 1 : EPILEPSIE ET COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES	27
1. Les épilepsies : définitions.....	27
2. Les épilepsies pharmaco-résistantes.....	29
3. Le contrôle perçu des crises d'épilepsie.....	31
4. Les comorbidités psychiatriques et le stress associés à l'épilepsie pharmaco-résistante.....	34
CHAPITRE 2 : LE CONTROLE COGNITIF ET LA REGULATION EMOTIONNELLE	38
1. Le contrôle cognitif.....	39
2. L'émotion et les marqueurs somatiques.....	43
3. La régulation émotionnelle.....	44
4. Le contrôle cognitif et la régulation émotionnelle : un facteur transdiagnostique en psychiatrie.....	47
CHAPITRE 3 : LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (TSPT) – <i>POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER</i> (PTSD)	49
1. Définition et historique.....	49
2. La typologie des traumatismes : traumatisme simple et traumatisme complexe...54	
3. Les modèles cognitifs et cérébraux.....	55
4. Anatomie et physiologie cérébrale d'intérêt dans le TSPT.....	62
5. Contrôle cognitif, le stress et le TSPT.....	63
6. Dissociation et contrôle cognitif.....	67
CHAPITRE 4 : TROUBLES DE STRESS POST-TRAUMATIQUE DANS L'EPILEPSIE	70
1. Les modèles animaux.....	71

2. Comorbidités psychiatriques et TSPT dans l'épilepsie	72
3. Relation temporelle	73
4. Symptômes de TSPT spécifiques à l'épilepsie	74
OBJECTIFS, HYPOTHESES ET METHODOLOGIE GENERALE	77
1. Objectifs et hypothèses générales des études.....	77
2. Les cinq études de la thèse :	78
PARTIE 2 ETUDES DE LA THESE	81
ETUDE 1 Post-traumatic stress disorder (PTSD) in patients with epilepsy	82
Résumé	83
Abstract.....	84
1. Introduction.....	85
2. Materials and Methods	86
3. Results.....	89
4. Discussion	93
5. Conclusion.....	97
6. Limitations.....	97
Declaration of Competing Interest	97
Acknowledgements	97
Funding source declaration	97
References.....	98
Appendix A. Supplementary data	102
ETUDE 2 Posttraumatic stress disorder (PTSD), emotion regulation and perceived symptoms control in patients with drug-resistant epilepsy (DRE), atrial fibrillation (AF,) and type 1 diabetes (T1D).....	104
Résumé	105
Abstract.....	107
1. Introduction.....	109
2. Method.....	110
3. Results.....	116
4. Discussion	128
5. Conclusion.....	132
6. Limits	133
Funding details and ethical considerations	133
Conflicts of interest.....	133
References.....	134
Supplementary files	139

ETUDE 3 Post-traumatic stress disorder (PTSD), cognitive control, and perceived seizure control in patients with epilepsy: An exploratory study	140
Résumé	141
Abstract	143
1. Introduction	144
2. Material and methods	146
3. Results	151
4. Discussion	157
5. Conclusion	161
Funding details	162
Data Availability Statement	162
Declaration of Competing Interest	162
Acknowledgements	162
Reference	163
Appendix A. Supplementary data	167
ETUDE 4 Correlation between fluorodeoxyglucose positron emission tomography brain hypometabolism and posttraumatic stress disorder symptoms in temporal lobe epilepsy	168
Résumé	169
Abstract	170
1. Introduction	171
2. Materials and methods	172
3. Results	175
4. Discussion	177
5. Conclusions	178
Author contributions	178
Acknowledgment	178
Conflict of interest	178
References	179
Supporting information	180
ETUDE 5 Functional connectivity in patients with drug resistant epilepsy (DRE) and Posttraumatic stress disorder (PTSD)	181
Résumé	182
Abstract	183
1. Introduction	184
2. Material and Methods	186
3. Results	190

4. Discussion	195
5. Conclusion.....	198
Declaration of competing interest.....	198
Author contributions.....	198
Acknowledgements.....	198
References.....	199
Supplementary Tables	203
PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE	204
1. Modèle du Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) dans les épilepsies pharmaco-résistantes (EPR) : association multidimensionnelle du TSPT et des EPR .	205
2. Proposition du tableau clinique du trouble de stress post-traumatique dans les épilepsies pharmaco-résistantes de l'adulte	216
3. Hypothèse d'une psychoépileptogénèse	217
4. Et après ? Dépistage et prise en charge du psycho-trauma dans les épilepsies réfractaires.....	220
5. Perspectives de recherche.....	225
CONCLUSION	227
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	228
ANNEXES	244
Annexe 1 Study Short-Form General Health Survey (SF-36)	244
Annexe 2 Difficulties in Emotion Regulation Scale	246
Annexe 3 Seizure Control Scale (SCS)	248
Annexe 4 Insulin Dependent Diabetes Control (IDDC).....	249
Annexe 5 Heart Rhythm Control Scale (HRCS).....	251
Annexe 6 Beck Anxiety Inventory (BAI).....	253
Annexe 7 Beck Depression Inventory-Fast Screen-France (BECK BDI FS-FR).....	254
Annexe 8 Dissociative Experience Scale (DES).....	256
Annexe 9 Posttraumatic Stress Disorder for Epilepsy (PTSD-E).....	260
Annexe 10 Insulin Dependent Diabetes for PTSD (PTSD).....	262
Annexe 11 Post-traumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5).....	265
Annexe 12 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ).....	267
Annexe 13 Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E).....	269
Annexe 14 Generalized Anxiety Disorder (GAD-7).....	270
Le serment des docteurs relatif à l'intégrité scientifique.....	271

*I*NTRODUCTION

GENERALE

Etymologie : XIII^e siècle, *epilence* ; refait au XVI^e siècle. Emprunté, par l'intermédiaire du bas latin *epilepsia*, du grec *epilēpsia*, « arrêt soudain, épilepsie »¹.

L'épilepsie est une maladie neurologique qui touche selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 50 millions de personnes dans le monde, et entre 500 000 et 750 000 en France.

De nombreux moyens pharmacologiques antiépileptiques ont été développés dans le but de supprimer les crises. Cependant, il est estimé que 30% des patients sont réfractaires aux traitements courants, ce sont les épilepsies pharmaco-résistantes (EPR). Outre les troubles cognitifs, au sein de la population atteinte d'épilepsie, les comorbidités psychiatriques sont également très fréquentes, en majorité il s'agit de troubles anxieux et dépressifs.

Les objectifs de cette thèse se basent sur le fait que nous postulons que l'épilepsie à elle seule ne peut pas expliquer la prévalence des troubles psychiatriques associés, et que des antécédents psycho-traumatiques dans l'enfance font partie des déterminants de la survenue de troubles psychiatriques chez les patients avec une EPR. La littérature scientifique chez l'humain et les modèles animaux ont permis de mettre au jour des liens comportementaux et physiologiques entre le stress et l'épilepsie. Pour autant, les relations entre l'exposition à des événements traumatiques, le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) et l'EPR sont restés longtemps négligés mais commencent à être étudiés et pris en compte notamment grâce aux études de cette thèse.

Notre objectif est d'étudier l'association entre le TSPT et les EPR, en développant à partir des études de la thèse, une approche théorique multidimensionnelle qui comprend la sémiologie clinique, la cognition et les mécanismes cérébraux qui sous-tendent l'association du TSPT et l'épilepsie. C'est avec cette approche que ce travail s'oriente sur l'hypothèse d'une psychoépileptogénèse, qui correspond au lien causal entre le stress et l'épilepsie.

Nous étudions particulièrement le contrôle cognitif, pour explorer les liens entre le TSPT et l'épilepsie. En effet, nous postulons que le contrôle cognitif et plus largement la régulation émotionnelle, que nous allons définir, sont impliqués dans la capacité volontaire de certains patients à contrôler leurs crises (tenter de réduire leurs intensités ou les éviter). Par ailleurs,

¹ <https://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9E2229>

une majorité des modèles qui tentent de rendre compte des mécanismes cognitifs et cérébraux qui sous-tendent le développement et le maintien de la symptomatologie du TSPT propose qu'il s'agisse d'un échec de la modulation de la réponse émotionnelle de peur, échec qui se traduit sur le plan cognitif par une altération des fonctions exécutives et attentionnelles et sur le plan cérébral par un déficit de rétro-contrôle émotionnel fonctionnel du cortex pré-frontal. C'est ainsi que, dans le cadre de ce travail, le contrôle cognitif et la régulation émotionnelle sont considérés comme points de convergence théorique entre ces deux affections pour mieux étudier leur association.

Dans cette démarche, nous étudions les différents types de traumatismes psychologiques associés à l'épilepsie, puis décrivons le tableau clinique du TSPT dans cette population sur les plans clinique, cognitif et cérébral dans le cadre de l'approche multidimensionnelle. Pour répondre à ces objectifs, nous étudions le rapport subjectif des patients sur les manifestations de symptômes de TSPT durant la période de leur crise (période inter- et péri-ictale). Nous étudions également la prévalence de l'exposition traumatique, du TSPT et des comorbidités psychiatriques chez les EPR comparativement à des participants sains et à des patients atteints d'une autre maladie chronique. Sur le plan cognitif, nous étudions les liens entre le contrôle cognitif et la régulation émotionnelle et leur implication dans le contrôle volontaire des crises d'épilepsie, et comment ces capacités de contrôle peuvent être influencées par le TSPT et les comorbidités psychiatriques dans les EPR. Enfin, nous étudions les modifications cérébrales associées au TSPT dans les EPR.

Ce travail de thèse est encadré par les Pr Sylvane Faure et Pr Fabrice Bartolomei et s'inscrit dans la lignée de plusieurs programmes de recherches menés dans les équipes de cette direction : les thèses de Psychologie des Dr Iliana Kotwas (2018, sous la direction des Pr Mireille Bastien et Fabrice Bartolomei) et Dr Laura Lanteaume (2008, sous la direction des Pr Mireille Bastien et Fabrice Bartolomei) qui ont étudié les comorbidités psychiatriques et le contrôle volontaire des crises dans les épilepsies pharmaco-résistantes et leur prise en charge thérapeutique ; et celles des Dr Sara Belquaid (2023, sous la direction des Pr Sylvane Faure et Michel Benoît) et Dr Ophélie Nachon (2013, sous la direction des Pr Sylvane Faure et René Garcia) qui ont travaillé sur les outils de dépistage, le lien entre le TSPT et le contrôle cognitif ainsi que le conditionnement à la peur comme modèle cognitif et cérébral du TSPT.

La partie 1 expose le panorama scientifique du sujet de la thèse :

Le *Chapitre 1* porte sur les épilepsies pharmaco-résistantes (EPR) et les comorbidités psychiatriques associées, ainsi que sur le contrôle perçu des crises d'épilepsie. Le *Chapitre 2* aborde les bases théoriques en psychologie du contrôle cognitif et de la régulation émotionnelle et des aspects pathologiques de ces fonctions, notamment la dissociation. Ensuite, le *Chapitre 3* présente des définitions sémiologiques, cognitives et cérébrales du TSPT. Le *Chapitre 4*, propose une revue de la littérature sur les liens entre le stress, le TSPT et l'épilepsie. En fin de cette partie, nous exposons les objectifs et les hypothèses ainsi que les méthodes des cinq études de la thèse.

Le terme « traumatique » qualifie un événement qui a déclenché le développement d'un TSPT. Nous préférons utiliser le terme « traumatogène » dans le cadre des études de cette thèse afin d'évoquer un événement potentiellement traumatique. Aucun événement n'étant en soi traumatisant, nous utiliserons l'expression "événements potentiellement traumatogènes", car c'est la réponse que la personne apporte qui peut, ou non, être qualifiée de trauma. Ainsi les deux termes seront employés pour évoquer cette distinction lorsque nécessaire (Canini, El-Hage, Garcia *et al.*, 2017; *Collectif de l'association ABC des Psychotraumas*).

La partie 2 présente l'ensemble des études de la thèse : trois articles sont publiés et deux sont en cours de soumission.

Pour les aspects sémiologiques, le *premier article* - Soncin *et al.* Post-traumatic stress disorder (PTSD) in patients with epilepsy, *Epilepsy & Behavior* (2021) - compare la prévalence du TSPT et de l'exposition traumatique entre les patients avec une épilepsie et des participants sains contrôles, et explore les symptômes de TSPT spécifiques à l'épilepsie, grâce à la création d'un questionnaire original qui évalue les symptômes de TSPT inter- et péri-ictaux. Puis, le *second article* - Soncin *et al.* Posttraumatic stress disorder (PTSD), emotion regulation and perceived symptoms control in patients with drug-resistant epilepsy (DRE), atrial fibrillation (AF,) and type 1 diabetes (T1D), En préparation, (2024) - compare la prévalence de l'exposition traumatique, des symptômes psychiatriques et de TSPT ainsi que les capacités de contrôle perçu des symptômes chez des patients souffrant d'EPR et des patients qui souffrent d'une autre maladie chronique, non neurologique : le diabète de type 1 et la fibrillation auriculaire. Le but est d'évaluer si, dans quelle mesure et comment, dans les EPR, l'exposition traumatique relativement fréquente et les troubles psychiatriques

souvent sévères sont principalement liés à la maladie épilepsie ou plutôt au fait de vivre avec une maladie chronique.

Sur le plan cognitif, le *troisième article* - Soncin *et al.* Post-traumatic stress disorder (PTSD), cognitive control, and perceived seizure control in patients with epilepsy: An exploratory study, *Epilepsy & Behavior*, (2023) - évalue les capacités de contrôle cognitif chez les patients qui présentent à la fois une épilepsie et un TSPT en comparaison aux patients EPR sans TSPT et à un groupe de participants sains contrôles. Nous étudions également l'implication du contrôle cognitif dans la perception qu'ont les patients de leur capacité à contrôler leurs crises.

Puis, sur le plan de la physiologie et l'anatomie cérébrale, le *quatrième article* - Soncin *et al.* Correlation between fluorodeoxyglucose positron emission tomography brain hypometabolism and posttraumatic stress disorder symptoms in temporal lobe epilepsy, *Epilepsia*, (2022) - inclut des patients avec une épilepsie temporale avec et sans TSPT dû à des traumatismes répétés, notamment dans l'enfance (traumatisme complexe), ainsi qu'un échantillon contrôle de patients avec une épilepsie temporale sans TSPT, pour comparer les réponses métaboliques des régions cérébrales associées au TSPT au moyen du TEPscan (tomographie par émission de positrons). Puis, le *cinquième article* - Soncin *et al.* Functional connectivity in patients with drug resistant epilepsy (DRE) and Posttraumatic stress disorder (PTSD). En préparation, (2024) - porte sur l'étude de la connectivité fonctionnelle entre le réseau épileptogène et les régions cérébrales associées au TSPT grâce aux données recueillies au cours d'un examen SEEG (Stéréoélectroencéphalogramme) chez les patients avec une épilepsie temporale avec et sans TSPT complexe.

Dans la **Partie 3**, l'ensemble des articles sont discutés en fonction de l'objectif de la thèse afin de proposer un modèle intégratif et multidimensionnel du TSPT dans l'épilepsie et du concept de psychoépileptogénèse. Pour cela nous faisons une analyse synthétique de ces résultats et de la littérature en prenant en compte les facteurs sémiologiques, cognitifs et cérébraux. Des pistes concernant les méthodes de dépistage et de prise en charge des patients avec une EPR et un TSPT sont aussi proposées. Enfin les perspectives de recherches qui font suite à ce travail sont également présentées.

*P*ARTIE 1

*P*ANORAMA

*S*CIENTIFIQUE

CHAPITRE 1 : EPILEPSIE ET COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES

1. Les épilepsies : définitions

L'épilepsie est une des maladies neurologiques les plus fréquentes, elle résulte d'une altération des rythmes cérébraux qui provoque de façon transitoire des crises d'épilepsie.

Selon Fisher *et al.* (2005), l'épilepsie est « *le nom d'un trouble cérébral caractérisé principalement par des interruptions récurrentes et imprévisibles de la fonction cérébrale normale, appelées crises d'épilepsie* » (p.470). Il existe de nombreuses étiologies possibles : lésionnelle (traumatique, vasculaire, tumorale, malformative), développementale, inflammatoire, infectieuse, métabolique ou encore génétique, et il existe de nombreux patients avec une épilepsie dont l'étiologie n'est pas connue (Scheffer *et al.*, 2017).

Une crise d'épilepsie est définie par la commission de l'ILAE (*International League Against Epilepsy*) comme « *Une apparition transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau* » (Fisher *et al.*, 2017, p.523).

Les classifications actuelles distinguent deux types d'épilepsie : les épilepsies généralisées et les épilepsies focales. Les épilepsies généralisées sont caractérisées par une décharge paroxystique qui concerne l'ensemble du cortex cérébral. Ces types d'épilepsies sont d'emblée étendues, bilatérales cortico-sous-corticales, symétriques, et peuvent provoquer différents types de crises : absences, crises myocloniques, cloniques, atoniques, toniques et tonico-cloniques. La plupart des épilepsies généralisées sont liées à une prédisposition génétique (épilepsies généralisées idiopathiques). Les épilepsies focales sont, elles, caractérisées par une origine relativement localisée des crises (*Figure 1. Classification de l'ILAE, Fisher et al., 2017*).

La notion de réseaux épileptogènes a été progressivement introduite pour tenter de mieux comprendre la complexité et la dynamique des crises focales pharmaco-résistantes. En effet, il a été proposé d'observer l'activité épileptique en tant que réseau épileptogène, ce qui constitue certainement une façon plus valide de qualifier la dynamique épileptique (Bartolomei *et al.*, 2017).

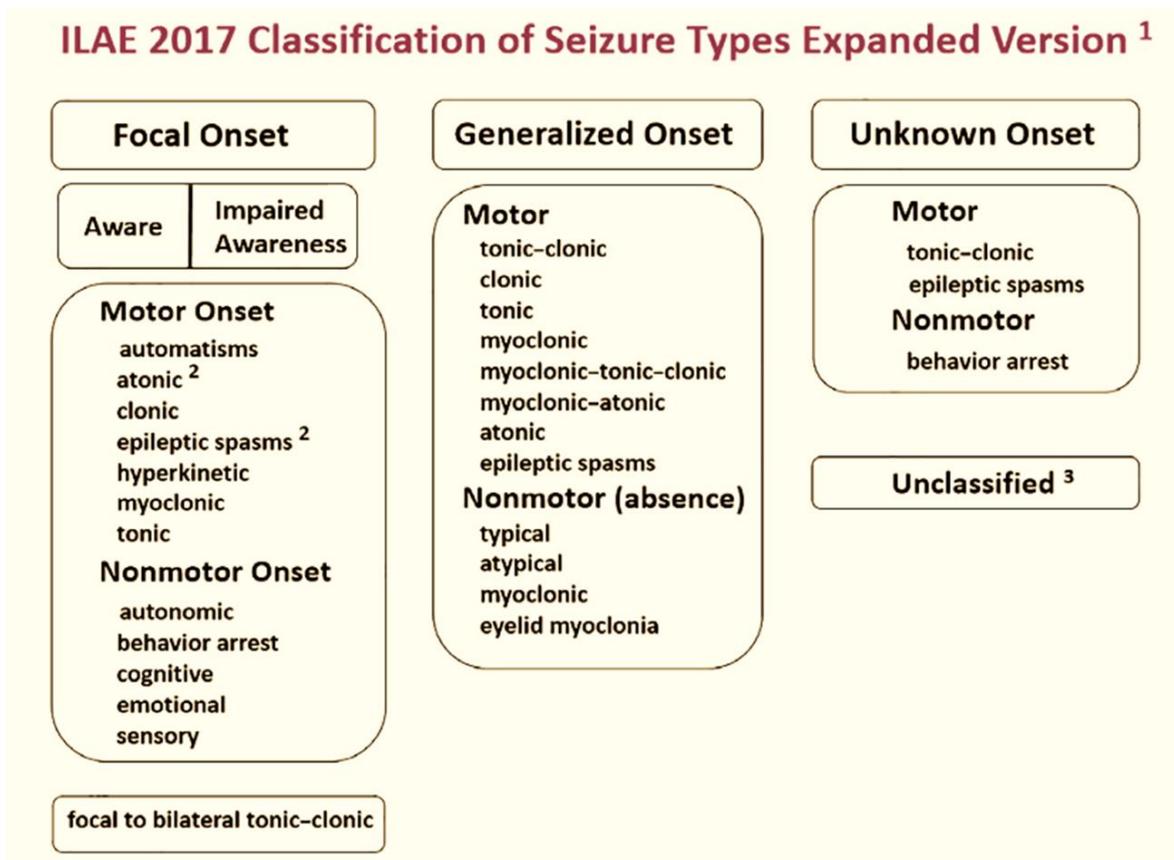


Figure 1. « Operational classification of seizure types » : Classification opérationnelle des types de crises, ILAE (Fisher *et al.*, 2017)

1.1. Les phases d'une crise d'épilepsie

La crise d'épilepsie est constituée de plusieurs phases. La *phase pré-ictale* correspond à la phase prodromique ou certains patients ont la capacité de sentir qu'une crise va survenir, et ce quelques minutes, quelques heures, voire quelques jours avant qu'elle se déclenche. Il est important de noter que ce ne sont pas tous les patients qui connaissent cette phase et que certains n'ont aucun signe précurseur qui leur permette d'anticiper une crise. Les symptômes pré-ictaux vont dépendre du foyer épileptogène et du type d'épilepsie.

La *phase ictale* correspond à la crise, c'est-à-dire entre le premier symptôme et la fin de l'activité de la crise. Les premiers symptômes peuvent être ressentis en pleine conscience représentant l'aura de la crise. Cette phase se traduit par la survenue de manifestations paroxystiques qui s'enchaînent et modifient le comportement de l'individu, s'accompagnant éventuellement d'une perte de conscience. La crise d'épilepsie peut occasionner des

troubles de la conscience, du comportement, des troubles moteurs ou du langage. Les symptômes sont transitoires et très variables selon la région cérébrale touchée par ce dysfonctionnement.

La *phase post-ictale* survient après la crise, il s'agit de la phase de récupération, au cours de laquelle les effets physiques et psychologiques de la crise vont se faire sentir. La localisation cérébrale de l'origine de la crise va déterminer les symptômes de cette phase ainsi que le temps nécessaire pour que la personne revienne à son état « normal ».

L'ensemble des phases pré-, post- et ictale est désigné comme la période *péri-ictale*. Enfin, la *phase inter-ictale* correspond à la phase en dehors des crises, lorsque la personne est dans son état « normal ».

2. Les épilepsies pharmaco-résistantes

Depuis une vingtaine d'années, de nombreux moyens pharmacologiques antiépileptiques ont été développés et prescrits aux patients pour traiter l'épilepsie, dans le but de supprimer les crises et permettre de réduire au maximum les conséquences de la maladie. Cependant, il est estimé que 30% des patients sont insensibles aux traitements antiépileptiques courants qui restent inopérants: malgré plusieurs essais de traitement les crises sont toujours présentes, et détériorent la qualité de vie du patient (Fattorusso *et al.*, 2021). On parle d'épilepsie pharmaco-résistante (EPR).

L'ILAE a présenté un rapport en 2010 sur un consensus de la définition de la pharmaco-résistance de l'épilepsie (Kwan *et al.*, 2010). L'ILAE définit l'épilepsie pharmaco-résistante comme : « L'échec d'essais adéquats de deux schémas d'anti-épileptiques tolérés et convenablement choisis et utilisés (que ce soit en monothérapie ou en association) pour obtenir une absence durable de crises » (Kwan *et al.*, 2010).

Le concept de pharmaco-résistance n'implique pas seulement le caractère réfractaire des crises, mais aussi la pathogénèse sous-jacente qui est responsable de changements structurels et neurobiochimiques qui provoquent des troubles cognitifs, psychiatriques et psycho-sociaux (Kwan et Brodie, 2002). Par ailleurs, le traitement médicamenteux est complexe tant il y a de différences individuelles quant à la tolérance des patients sur la dose optimale efficace, la fréquence d'administration et les comorbidités associées à la maladie. Par ailleurs, les effets secondaires de ces traitements peuvent être conséquents et

extrêmement variables selon les patients : troubles neurologiques et cognitifs, perturbations biologiques, troubles psychiatriques, *etc.* (Fattorusso *et al.*, 2021).

Enfin, certains cliniciens évitent de multiplier les essais de traitements pharmacologiques chez les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement chirurgical ou d'autres méthodes thérapeutiques de neuromodulation dans ces centres spécialisés (pour revue, Guery et Rheims, 2021). En effet, pour les patients avec une épilepsie réfractaire, la chirurgie constitue la meilleure alternative lorsqu'elle est possible car elle représente la seule solution curative. Il est donc crucial d'identifier rapidement les patients candidats potentiels à une intervention, notamment ceux dont l'épilepsie focale est causée par une lésion cérébrale qui peut être résécable, comprenant la sclérose hippocampique et la dysplasie corticale focale, et surtout lorsque les lésions observées à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sont concordantes avec les symptômes des crises (Barba *et al.*, 2020; Simasathien *et al.*, 2013). Cependant il est nécessaire d'améliorer l'évaluation pré-chirurgicale des patients, en particulier pour ceux présentant des caractéristiques normales à l'IRM, afin de promouvoir les meilleures pratiques et de générer des preuves de haut niveau pour guider la chirurgie de l'épilepsie (Ryvlin *et al.*, 2014).

Cependant, chez un nombre important de patients, la zone épileptogène ne peut pas être identifiée ou traitée chirurgicalement en raison de sa localisation dans un tissu cérébral fonctionnel (Fattorusso *et al.*, 2021). Pour ces patients, les méthodes de neuro-stimulation visant à stabiliser la dynamique du réseau épileptogène sont de plus en plus utilisées pour soigner l'épilepsie ou en complément des anti-épileptiques. La neuro-stimulation peut être non-invasive (*Transcutaneous vagus nerve stimulation*, tVNS ; *Trigeminal nerve stimulation*, TNS ; *Transcranial magnetic Stimulation*, TMS ; *Transcranial direct current stimulation*, tDCS) ou nécessiter une procédure chirurgicale (*Vagus nerve stimulation*, VNS ; *Deep brain stimulation*, DBS ; *Responsive neurostimulation*, RNS ; *Chronic subthreshold cortical stimulation*, CSCS, Barba *et al.*, 2020; pour revue, Fattorusso *et al.*, 2021; Ryvlin *et al.*, 2021; Simasathien *et al.*, 2013).

Enfin, comme cela a déjà été mentionné, certains patients en période pré-ictale et surtout en cas d'aura identifiable sont capables d'anticiper la survenue de leurs crises (grâce aux prodromes, aux auras et aux facteurs déclencheurs). Les alternatives non-médicamenteuses, psychologiques, sont ainsi admises comme importantes et nécessaires pour le contrôle des crises (Kotwas *et al.*, 2016; Saxena et Nadkarni, 2011). Notamment, l'utilisation de certaines stratégies cognitives, émotionnelles et comportementales, permet

de réduire l'intensité des crises, voire d'éviter leur survenue (Kotwas *et al.*, 2016). La prise en charge psychologique qui propose un ensemble de méthodes permettant de favoriser le contrôle psychologique a donc montré son efficacité pour la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie (Kotwas *et al.*, 2016). A notre connaissance, il n'y a pas eu d'autres travaux qui portent sur le contrôle volontaire des crises d'épilepsie depuis la revue de synthèse de Kotwas *et al.* (2016).

3. Le contrôle perçu des crises d'épilepsie

Le concept de contrôle perçu des crises a été largement étudié et documenté par le travail de thèse de Kotwas (2018) afin de proposer des approches thérapeutiques non-médicamenteuses aux patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante (Kotwas, Iliana, *Thèse de doctorat*, 2018).

Malgré le caractère imprévisible des crises d'épilepsie, de nombreux patients rapportent qu'ils sont capables d'anticiper une crise en identifiant certains signes d'alerte (pour revue, Kotwas *et al.*, 2016).

À partir de ces indices d'alerte, certains patients parviennent à développer plusieurs stratégies afin de contrôler leurs crises (*Figure 2*, présentée dans Kotwas *et al.*, 2016). Parmi les signes d'alerte, on inclut les auras, les prodromes et les facteurs déclencheurs. Les auras sont les premières caractéristiques sémiologiques subjectives de la crise. Elles précèdent les manifestations objectives de la crise de quelques secondes à quelques minutes et correspondent aux premières modifications électriques de la crise. Les auras peuvent être vécues par 45% à 65% des personnes atteintes d'une épilepsie focale (Lohse *et al.*, 2015). Les prodromes se caractérisent par diverses manifestations cliniques, ils n'entraînent pas de modifications EEG et peuvent apparaître quelques heures, voire quelques jours avant la crise et peuvent durer plusieurs heures. Ils sont moins fréquents et sont rapportés par 6,9% à 39% des patients (Hughes *et al.*, 1993). Un facteur déclencheur est défini comme « un facteur dont la présence est associée à une probabilité accrue de crise sur une période relativement brève » (Haut *et al.*, 2010 p.1906). Par ailleurs, 60 à 70% des patients (Frucht *et al.*, 2000) rapportent au moins un facteur déclencheur potentiel. Parmi ceux-ci, le stress et les événements stressants (Temkin et Davis, 1984) sont les plus rapportés. Par ailleurs, les

patients avec un niveau élevé de stress sont plus susceptibles de prédire leurs crises que les patients avec un niveau de stress plus faible (Privitera *et al.*, 2014)

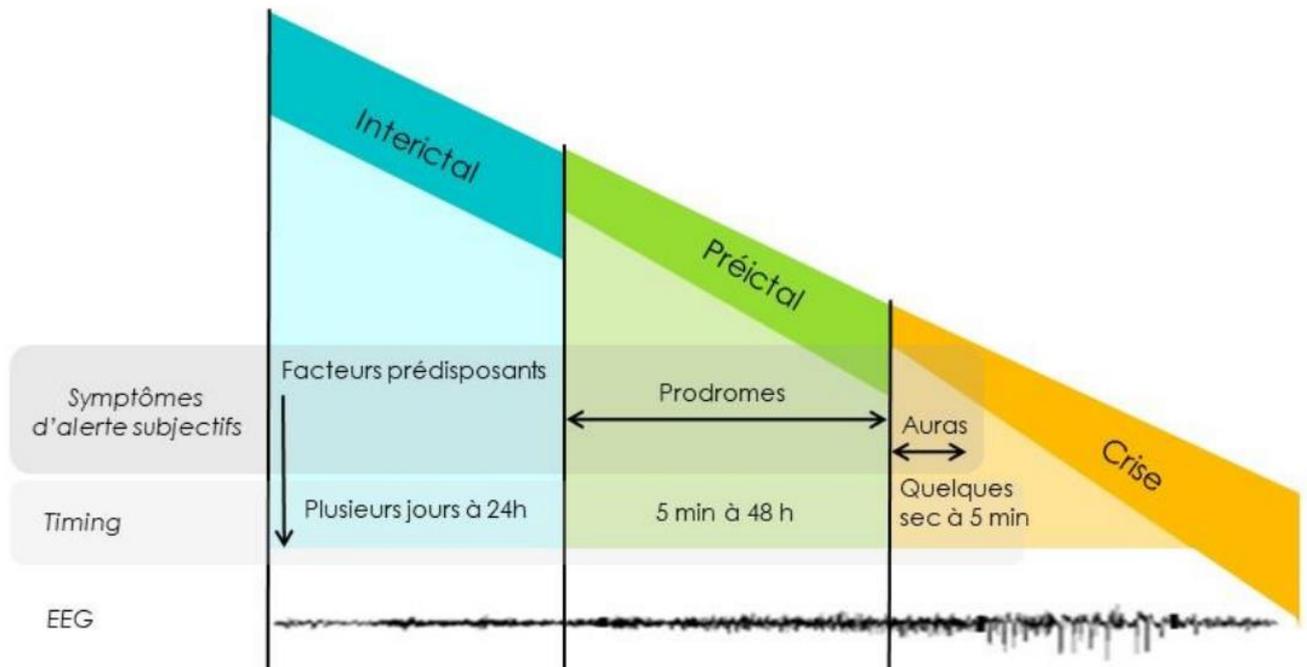


Figure 2. Symptômes d'alerte permettant d'anticiper les crises, en fonction des périodes inter- et péri-ictale (Kotwas, 2018)

Compte tenu du délai variable entre les différents symptômes d'alerte et la survenue de la crise, les patients peuvent utiliser des stratégies préventives ou des stratégies de contrôle. Les stratégies préventives vont correspondre aux actions mise en œuvre pour se protéger physiquement voire psychologiquement de la crise (s'isoler, s'allonger, *etc.*) et cela va avoir pour objectif de garantir sa sécurité sans tenter d'éviter la crise. Les stratégies de contrôle, correspondent à des stratégies qui ont pour objectifs de tenter de réduire l'intensité d'une crise et surtout d'essayer de l'éviter. Le type de stratégie mis en place par le patient pour essayer de contrôler sa crise semble dépendre du type de symptôme d'alerte qu'il reconnaît. Malgré le fait que cela ne concerne qu'un nombre limité de patients, le délai d'alerte des prodromes est le plus propice pour mettre en œuvre des stratégies de contrôle de la manière la plus efficace possible. Près de 80% des patients avec des prodromes tentent de prévenir ou d'arrêter leurs crises en utilisant des stratégies personnelles (comportementales, cognitives ou émotionnelles) et rapportent le faire avec succès (Lee et

No, 2005). L'efficacité de ces stratégies de contrôle sur les crises peut donc s'avérer particulièrement intéressante pour les patients atteints d'une EPR.

Selon le travail de Kotwas (2018), la capacité à contrôler volontairement les crises est à étudier à partir du concept de contrôle perçu, car elle est subjective au patient. Le contrôle perçu est un concept psychologique défini comme une croyance de l'individu dans le fait que ses capacités propres et ses actions peuvent influencer son environnement, sa situation ou un résultat escompté (Wallston *et al.*, 1987). Le concept de contrôle perçu prend son origine dans celui de *Locus of Control* (LOC) de Julian Rotter (1954) et est proche du sentiment d'auto-efficacité théorisé par Albert Bandura (1985; 1997). Le LOC correspond à une évaluation a priori de ce qui détermine le succès ou l'échec d'une action. Lorsque des personnes croient que leur capacité de réussite ou d'échec dépend d'elles-mêmes, elles correspondent à un profil de LOC interne. À l'inverse, croire que le résultat de ses actions dépend majoritairement de facteurs externes déterminés correspond plutôt à un LOC externe. Il a été théorisé que l'anticipation et le contrôle perçu sont influencés par le LOC (Kotwas *et al.*, 2016).

L'étude des capacités de contrôle volontaire des crises, comme contrôle perçu, notamment par le travail de Kotwas (2018), montre que ces caractéristiques psychologiques de contrôle perçu vont être influencées par, et influencer, les aspects psycho-émotionnels associés à la maladie épileptique. En effet, plus les patients vont avoir le sentiment de contrôler leurs crises (LOC interne) et moins ils présenteront de signes d'anxiété ou de dépression. À l'inverse, des patients peuvent avoir un faible sentiment d'auto-efficacité s'ils considèrent que leurs émotions sont trop envahissantes pour qu'ils puissent exercer un quelconque contrôle sur leurs crises (LOC externe). Dans l'EPR, la capacité à contrôler ses crises efficacement va donc exercer une influence considérable sur la fréquence des crises, et donc favoriser un meilleur sentiment d'auto-efficacité et diminuer les symptômes anxio-dépressifs (et inversement, *Figure 3*, d'après Kotwas *et al.*, 2016).

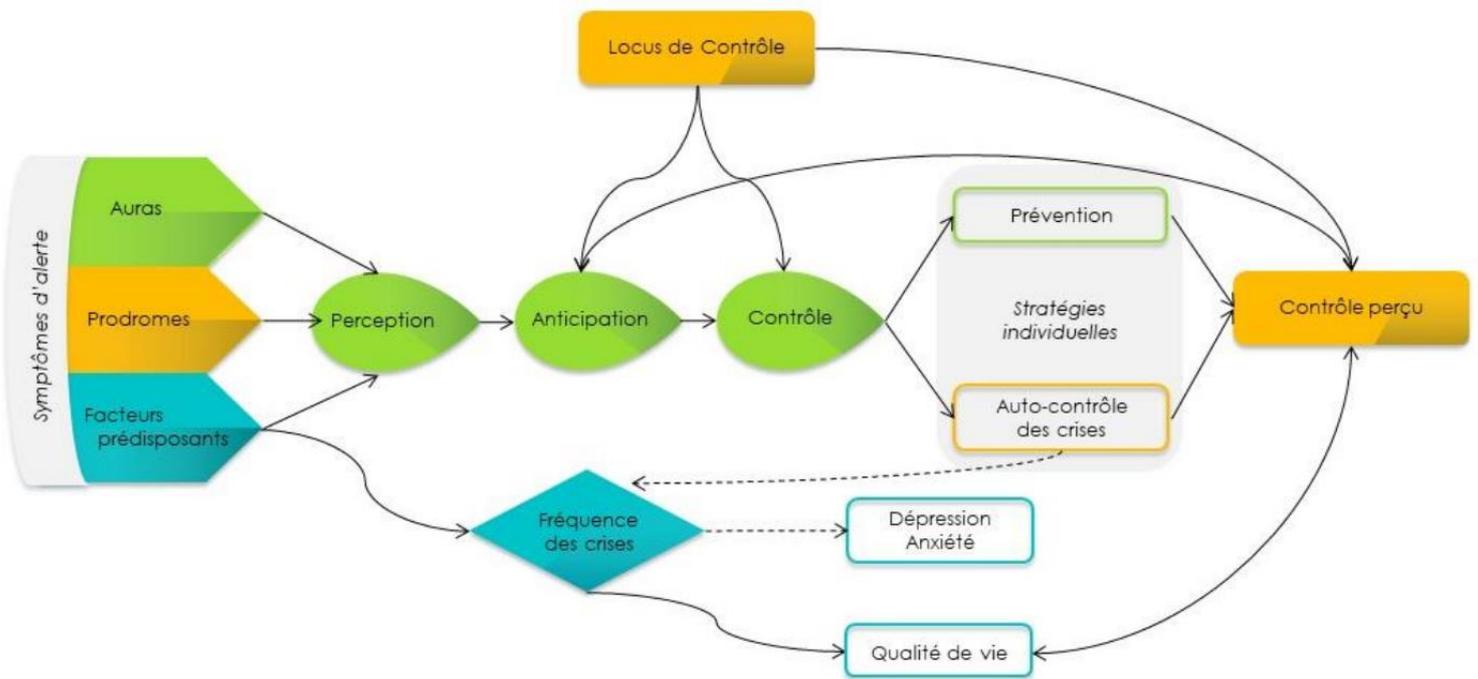


Figure 3. Illustration schématique des relations entre anticipation des crises, contrôle perçu, fréquence des crises et qualité de vie (Kotwas, *Thèse de doctorat*, 2018).

4. Les comorbidités psychiatriques et le stress associés à l'épilepsie pharmaco-résistante

L'épilepsie, comme beaucoup d'autres maladies chroniques, est associée à de multiples comorbidités. Tout d'abord, de nombreux patients sont sujets à des troubles cognitifs associés à l'activité épileptique cérébrale ou à des facteurs iatrogènes, troubles qui vont avoir des conséquences négatives sur la qualité de vie de ces personnes (Lenck-Santini et Scott, 2015). Les troubles cognitifs dans l'épilepsie vont dépendre de la localisation de la zone épileptogène qui va perturber la fonction cérébrale normale (e.g. une épilepsie temporale gauche va être associée à des troubles de mémoire verbale et du langage (Powell *et al.*, 2007). La littérature sur la neuropsychologie de l'épilepsie est dense et ne fera pas l'objet d'une présentation théorique plus avancée, mais il s'agit d'un facteur qui doit être pris en compte (pour revue Forthoffer *et al.*, 2020; Novak *et al.*, 2022; Samson, 2022), notamment concernant les fonctions exécutives qui seront abordées dans le cadre de cette thèse, notamment dans la troisième étude.

Outre les troubles cognitif, les comorbidités psychiatriques sont également très fréquentes. En effet, selon l'étude récente de Jansen *et al.* (2018), 52,9% des patients

présenteraient un trouble psychique associé à leur épilepsie, dont au premier plan le trouble anxieux généralisé (34,4%), les troubles dysphoriques inter-ictaux (21,8%) et le trouble de dépression majeure (16,1%).

Ces données sont importantes au regard des nombreux facteurs susceptibles d'influencer la fréquence des crises d'épilepsie. En effet, certains facteurs environnementaux et/ou psychoaffectifs semblent déterminants dans le déclenchement des crises (*c.f.* Chapitre 1 – 4. Les comorbidités psychiatriques et le stress associés à l'épilepsie pharmaco-résistante).

Comme cela a été mentionné (*c.f.* Chapitre 1 – 3. Le contrôle perçu des crises d'épilepsie), Temkin et Davis (1984) ont notamment montré qu'un niveau de stress élevé et des événements stressants apparaissent associés à des crises plus fréquentes chez beaucoup de patients. Par ailleurs, il a été montré que la survenue d'un événement traumatisant dans la vie d'une personne atteinte d'épilepsie augmente la fréquence des crises (Swinkels *et al.*, 1998). Dans une vaste étude ($N=1677$), le stress a été mis en évidence comme le facteur de risque prédominant, rapporté par 23,7 % des patients souffrant d'épilepsie généralisée et 24,5% des patients atteints d'épilepsie focale (Nakken *et al.*, 2005). Ce facteur déclencheur a été signalé deux fois plus souvent que les autres (11,6% pour la privation de sommeil et 9,35% pour la fatigue).

Lang *et al.* (2018), à partir du discours des patients, ont signalé que ceux-ci soulignaient considérablement l'importance du stress et son influence sur les crises d'épilepsie. Pour les auteurs, le stress semble être sous-estimé dans la prise en charge de l'épilepsie car considéré comme « subjectif » ou difficilement quantifiable par les médecins. Pourtant, le stress s'avère être largement rapporté par les patients. En outre, les données de Lang *et al.* (2018) suggèrent que le stress émotionnel peut amplifier l'activité cérébrale épileptique mesurée par l'EEG. Enfin, de nombreux patients avec une épilepsie pharmaco-résistante décrivent un nombre accru de crises en période de stress et, qu'à l'inverse, cette fréquence régresse en période de bien-être et de stabilité.

Sur le plan cérébral, de nombreuses données concernant le stress et l'épilepsie révèlent l'influence des hormones du stress sur l'excitabilité neuronale et donc la susceptibilité aux crises (Maguire et Salpekar, 2013). Le taux de cortisol serait globalement plus élevé chez les patients atteints d'épilepsie (Culebras *et al.*, 1987). Il semblerait que le stress, les troubles anxieux et dépressif partagent avec l'épilepsie des anomalies neuroendocriniennes et, plus précisément, un dysfonctionnement de l'axe Hypothalamo-

Hypophyso-Surrénalien (HHS). Ceci suggère l'existence potentielle de caractéristiques physiopathologiques communes (Pariante et Lightman, 2008; Zobel *et al.*, 2004).

D'autres travaux ont montré que la perception subjective de l'influence du stress sur la fréquence des crises s'accompagnait de biais dans l'attention dirigée vers des stimuli avec un contenu négatif. Ces biais attentionnels étaient associés à une altération du métabolisme cérébral au repos dans les structures mésio-temporales, incluant l'amygdale (Lanteaume *et al.*, 2009, 2012).

Pris ensemble, ces résultats mettent en avant le fait que les liens entre l'épilepsie et les troubles psychiatriques sont bidirectionnels et complexes. En effet, l'épilepsie et les troubles anxio-dépressifs entretiendraient des liens bidirectionnels, régis par les mécanismes du stress. Plus les patients sont stressés, plus ils ont un risque de faire des crises, et plus ils vont faire de crises plus cela va augmenter le stress et aggraver les troubles psychiatriques comorbides qui vont ensemble être associés à des troubles cognitifs et majorer l'impact négatif sur la qualité de vie (*cf. Figure 3*).

Par ailleurs, les patients qui souffrent d'épilepsie pharmaco-résistante peuvent ressentir une peur quotidienne persistante ou une inquiétude excessive à l'idée de faire une crise. Il s'agit de l'anxiété anticipatrice des crises. Cette anxiété anticipatrice est une dimension spécifique de l'anxiété et peut être liée à des antécédents psycho-traumatiques, mais apparemment pas à la gravité objective des crises ni à leur fréquence (Ertan *et al.*, 2021; Tarrada *et al.*, 2022). L'anxiété anticipatrice peut, par ailleurs, renforcer l'implication de l'amygdale et augmenter l'activité des réseaux émotionnels dans les crises temporales (Ertan *et al.*, 2021; Tarrada *et al.*, 2022).

En ce sens, il est à noter que le tableau clinique de l'anxiété est différent de la sémiologie classique telle que définie par le DSM-5 chez les patients qui souffrent d'épilepsie. Une échelle a été spécifiquement créée pour mesurer les symptômes typiques de l'anxiété associée uniquement à l'épilepsie, l'« *Epilepsy Anxiety Survey Instrument* » (EASI), validée en sa version courte en français : brEASI (Micoulaud-Franchi *et al.*, 2016, 2022; Scott *et al.*, 2019). De la même façon, en ce qui concerne la dépression : Blumer *et al.* (2004) et Kanner (2009) ont montré que la dépression dans l'épilepsie ne correspondait pas complètement aux critères diagnostiques d'un trouble dépressif majeur tel que défini par la 4^{ème} édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV, 1994). Blumer *et al.* (2004) et Kanner (2009) ont défini une terminologie relative aux troubles dysphoriques inter-ictaux : ils utilisent l'expression « *Interictal Dysphoric Disorder* » afin de mieux décrire cette

symptomatologie atypique liée à l'épilepsie. Une échelle de dépistage rapide de la dépression chez les patients avec une épilepsie a par ailleurs été validée en français : « *Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy* » (NDDI-E, Gilliam *et al.*, 2006; Micoulaud-Franchi *et al.*, 2022).

Ces différences sémiologiques de troubles psychiatriques que plusieurs auteurs ont relevées chez les patients qui souffrent d'une épilepsie encouragent l'étude du TSPT dans l'épilepsie dans cette même lignée théorique. Nous étudions dans le cadre de ce travail, les spécificités du tableau clinique du TSPT chez les patients avec une EPR afin d'en relever les différences vis-à-vis de la sémiologie classique. De plus, il s'agit également d'étudier comment l'effet cumulatif des symptômes de TSPT de l'épilepsie se manifeste, ceci dans l'objectif de mieux décrire et comprendre les liens multidimensionnels qui associent le TSPT et l'épilepsie.

CHAPITRE 2 : LE CONTROLE COGNITIF ET LA REGULATION

EMOTIONNELLE

Les études qui portent sur le contrôle volontaire des crises dans l'épilepsie restent peu nombreuses. En effet, contrôler ses crises revient à user volontairement de certaines facultés cognitives, comme diriger son attention, ou à inhiber certains stimuli émotionnels. C'est ainsi, que nous en venons à introduire les cadres théoriques du contrôle cognitif et de régulation émotionnelle, que nous considérons pertinents pour l'étude du contrôle perçu des crises d'épilepsie.

En effet, tenter de contrôler une crise d'épilepsie renvoie au fait de l'anticiper et de mettre ensuite en œuvre des stratégies afin d'y faire front. Cela correspond tout d'abord à un processus métacognitif, d'identification des signaux intéro- et extéroceptifs qui indiquent la survenue d'une crise et ensuite à la mise en œuvre de traitements attentionnels et de fonctions cognitives volontaires et coûteuses afin d'atteindre l'objectif de réduire l'intensité d'une crise ou même d'éviter qu'elle ne survienne. Comme l'épilepsie est associée aux troubles anxio-dépressifs, et comme le fait de faire une crise n'est pas un événement de vie anodin, cela inclut dans tous ces efforts, une composante émotionnelle indéniable qui peut aider ou contraindre cette volonté de contrôle.

C'est ainsi que nous en venons à introduire le contrôle cognitif et la régulation émotionnelle afin de proposer un cadre théorique pour mieux étudier le contrôle perçu des crises d'épilepsie. En effet, qu'en est-il de la relation entre l'entité « contrôle cognitif » et celle de « contrôle/régulation émotionnel », et comment différencier ces deux concepts ? Quels processus cognitifs sont donc impliqués concrètement dans la régulation ou le contrôle des émotions pour anticiper et contrôler les crises ? Nous proposons ici, dans notre cadre théorique, que les liens entre contrôle cognitif et régulation émotionnelle sont impliqués dans la vigilance et le contrôle psychologique quotidien des crises d'épilepsie.

1. Le contrôle cognitif

Le contrôle cognitif est un concept théorique confus qui n'est pas toujours clairement défini. Il concerne les fonctions exécutives et l'attention. Plus précisément, le contrôle cognitif fait référence à la coordination de processus de haut niveau qui désigne la coopération des fonctions attentionnelles, mnésiques et exécutives, pour diriger, corriger et rediriger un comportement en fonction d'objectifs internes dans un contexte donné (Braem *et al.*, 2019 ; Hutchison *et al.*, 2014).

Le concept de contrôle cognitif renvoie aux fonctions attentionnelles des fonctions exécutives. Il prend son origine dans l'observation de cas cliniques princeps, comme le cas de Phineas Gage, et plus largement dans l'analyse des troubles comportementaux liés à la pathologie du lobe frontal. Ainsi, la corrélation entre une altération physiologique et un dysfonctionnement comportemental a permis de définir les processus intellectuels des lobes frontaux, qui sous-tendent les processus de haut niveau et les fonctions exécutives (Meulemans *et al.*, 2004). Selon, Miyake *et al.* (2000), il faut de façon centrale distinguer dans les fonctions exécutives, la mise à jour (*updating* ; impliquant la mémoire de travail) du contenu perceptif en fonction de sa pertinence, et la flexibilité cognitive (*shifting*) entre différents traitements ou stimuli et l'inhibition. Des auteurs ajoutent également l'attention exécutive (l'attention divisée ou soutenue) et la planification (Meulemans *et al.*, 2004).

Un aspect important à prendre en compte dans la définition du contrôle cognitif est la gestion du conflit, qui correspond au recrutement de processus adaptatifs dans le but de résoudre un conflit ou d'empêcher la survenue d'un conflit ultérieur lorsqu'il a été détecté (Braem *et al.*, 2019). Les processus de contrôle attentionnels et exécutifs (contrôle cognitif) permettent d'ajuster de façon dynamique la sélectivité du traitement en fonction des changements internes ou externes (Braem *et al.*, 2019, *Figure 4*).

Le contrôle cognitif pourrait opérer selon un mode proactif et réactif (Braver *et al.*, 2007). Le contrôle proactif consiste à maintenir son attention de manière volontaire et accessible vers des stimuli pertinents tout en éloignant les distracteurs externes et internes pour répondre à un objectif. Il correspond aux conceptualisations classiques du contrôle cognitif en tant que processus de haut niveau, *top-down* (Posner et Snyder, 1975; Shiffrin et Schneider, 1977). Le contrôle réactif est lui automatiquement déclenché par la cible, sur un mode *bottom-up*, et consiste en la récupération, à partir d'un stimulus, d'informations contextuelles stockées antérieurement en mémoire à long terme.

Le contrôle proactif et volontaire serait associé à l'activité du réseau cérébral attentionnel antérieur (Posner et Rothbart, 2000). Ce réseau exécutif, ou de « contrôle cognitif », est complexe. Il n'est pas considéré comme homogène sur le plan fonctionnel, et serait impliqué dans plusieurs fonctions cognitives distinctes : les fonctions exécutives (inhibition, flexibilité, mise à jour *etc.*). Son activité sous-tend les capacités de contrôle cognitif, qui permettent de moduler volontairement les réponses automatiques et d'agir en orientant l'attention de façon volontaire, ainsi que de moduler l'activité émotionnelle négative.

En effet, les stimuli émotionnels, et particulièrement ceux qui ont une composante menaçante, ont tendance à être prioritaires dans la compétition des ressources attentionnelles. Ce traitement émotionnel primaire peut épuiser les ressources exécutives limitées. Par ailleurs, ces stimuli désagréables ont un accès prioritaire, notamment aux réseaux attentionnels latéraux de l'hémisphère cérébral droit (Hartikainen, 2021). Comme cela a déjà été mentionné, de nombreuses études en neuropsychologie clinique auprès de patients cérébrolésés ont montré que des lésions localisées dans les régions préfrontales étaient associées à des difficultés de régulation émotionnelle et à des troubles du comportement. Ces difficultés seraient particulièrement dues à une difficulté à retenir l'information pertinente pour le contrôle en mémoire de travail et d'inhibition des réponses émotionnelles. Les troubles exécutifs sont ainsi directement liés à des difficultés de régulation émotionnelle car ce sont les mécanismes de contrôle cognitif qui sont directement impliqués dans la régulation des émotions (Van Der Linden, 2004).

Contrôle adaptatif : il s'agit ici de processus de contrôle ou de fonctions exécutives qui ajustent dynamiquement la sélectivité du traitement en réponse à des changements dans l'environnement ou à des signaux de contrôle internes (performance, *e.g.* gestion du conflit).

Contrôle cognitif : ce terme (également appelé "fonctions exécutives") est généralement utilisé pour décrire un ensemble de processus d'ordre supérieur (pas toujours bien définis) censés diriger, corriger et réorienter le comportement en fonction des objectifs internes et du contexte actuel.

Conflit (cognitif) : on pense qu'un conflit dans le traitement de l'information se produit lorsque deux ou plusieurs représentations de stimulus mutuellement incompatibles et/ou tendances de réponse sont déclenchées par un stimulus, comme un stimulus incongru dans la tâche de Stroop (invokant par exemple à la fois le "BLEU" et le "ROUGE").

Adaptation au conflit : processus adaptatifs qui sont supposés être déclenchés à la suite de la détection d'un conflit et qui sont recrutés dans le but de résoudre ce conflit ou de prévenir des conflits ultérieurs. Ce terme est parfois également utilisé pour désigner spécifiquement l'effet de séquence de congruence.

Figure 4. Définitions théoriques des composantes du contrôle cognitif, basées sur la revue de Braem *et al.* (2019)

Le concept de contrôle cognitif et celui des fonctions exécutives nous semblent particulièrement pertinents pour étudier le contrôle simultané des crises épileptiques et des symptômes de TSPT chez les patients avec une EPR et un TSPT. Plus précisément, nous pouvons suggérer que la gestion du conflit et l'adaptation au conflit correspondent à l'anticipation à la survenue d'une crise. Elles peuvent également correspondre à la vigilance des symptômes de TSPT qui peuvent majorer l'anxiété anticipatrice, et de ce fait le risque de faire une crise, puisque pour les patients le stress est le premier facteur déclencheur. Par ailleurs, le contrôle réactif peut correspondre à une capture attentionnelle plus ou moins brutale causée par les auras, les prodromes et les facteurs déclencheurs potentiels. Les formes de contrôle proactif et de contrôle adaptatif pourraient, elles, plutôt, correspondre aux stratégies que le patient va mettre en place pour tenter d'éviter la survenue d'une crise. Ce contrôle implique nécessairement les capacités d'inhibition, de mise à jour, et de flexibilité dans le traitement des stimuli émotionnels et sensoriels, et de désengagement depuis les stimuli menaçants vers des stimuli plus sécuritaires. C'est cette vision qui motive

la démarche de recherche dans le cadre de cette thèse concernant l'association du TSPT et des crises d'épilepsie sur le plan cognitif. Cependant, la prise en compte de la composante émotionnelle du contrôle cognitif est indispensable au présent travail de recherche, pour explorer les fonctions cognitives associées au contrôle des crises, qui est lié aux émotions et donc plus largement à la régulation émotionnelle.

2. L'émotion et les marqueurs somatiques

« *Nous ne pleurons pas parce que nous sommes tristes. Nous sommes tristes parce que nous pleurons* ». Eugenio d'Ors Y Rovira, *Au grand Saint-Christophe* (1932)

Le terme « émotion » désigne une « constellation de réponses de forte intensité qui comportent des manifestations expressives physiologiques et subjectives typiques » (Rimé, 1997).

Les théories pionnières sur l'émotion, telles que celles de William James (en 1884) et Carl Lange (en 1885), mettent en avant le rôle de l'activation physiologique dans le déclenchement émotionnel, suggérant que la perception des changements physiologiques provoqués par un feedback viscéral provoque l'émotion ressentie et pensée (Lang, 1994). Cependant, Walter Bradford Cannon conteste cette perspective en 1927, proposant que les émotions résultent de l'excitation du thalamus et que les réponses physiologiques sont une conséquence plutôt qu'une cause de l'émotion, donnant lieu à des débats entre les conceptions périphériques et centralistes de l'émotion (Cannon, 1927).

L'évolution de la compréhension de l'émotion s'est consolidée avec l'utilisation croissante d'outils de mesure physiologique et de neuro-imagerie, mettant en évidence une contribution simultanée de processus cognitifs et physiologiques. Dans les années 90, la *Théorie des marqueurs somatiques et de l'inscription corporelle des émotions* d'Antonio Damasio remet en question le dualisme cartésien, affirmant que la raison est intrinsèquement liée à l'émotion. Selon Damasio, les marqueurs somatiques, appris par le biais de la socialisation, sont essentiels au processus décisionnel, soulignant que les émotions jouent un rôle central dans les fonctions cognitives complexes. Les émotions constitueraient « un système de support sans lequel l'édifice de la raison ne pourrait fonctionner correctement ». Selon A. Damasio, dans *L'erreur de Descartes* (1994, p, 144-145), il ajoute que « l'absence d'émotions serait aussi défavorable à la rationalité que l'excès d'émotions » (Damasio, 1994, p.144). Des lésions du cortex préfrontal, en particulier ventromédian, sont associées à des troubles dans la prise de décision et la régulation des émotions. Ainsi, ces régions jouent un rôle essentiel dans l'inhibition émotionnelle. Précisément, le CPFvm permettrait d'associer une réaction somatique liée à une expérience antérieure négative ou positive à différents types de situations complexes. Ainsi, les marqueurs somatiques permettent d'anticiper les événements à venir et influencent la prise de décision en fournissant des indications sur la désirabilité des options et leurs conséquences futures, tant de manière consciente qu'inconsciente (Bechara *et al.*, 1994; Eslinger et Damasio, 1985; Kahneman *et al.*, 1974).

3. La régulation émotionnelle

3.1 Définition et mise en contexte

D'un point de vue théorique, le contrôle cognitif n'intègre pas obligatoirement les composantes émotionnelles, mais la régulation émotionnelle renvoie nécessairement au contrôle cognitif en y insérant les émotions. Parmi les nombreux modèles qui abordent les stratégies de contrôle et de régulation émotionnelle, la conception théorique de Gross et ses collaborateurs (1995, 2007) nous a semblé la plus pertinente pour étudier ces aspects dans l'épilepsie et le TSPT. Nous nous sommes également basé sur les travaux de Martial Van der Linden sur les fonctions exécutives et la régulation émotionnelle (Meulemans, Colette et Van der Linden, 2004).

Selon ces auteurs, la régulation émotionnelle renvoie à l'ensemble des stratégies qui sont utilisées afin d'accroître, maintenir, ou réduire, une ou plusieurs réponses émotionnelles. Ces capacités sont associées un ensemble de processus intrinsèques et extrinsèques responsables du contrôle, de l'évaluation et de la modification des réactions émotionnelles, en particulier des caractéristiques d'intensité et de temporalité, dans le but de parvenir à un objectif concret et adaptatif. De manière parfaitement analogue, dans l'épilepsie il s'agit d'anticiper à partir de signes perceptibles la survenue d'une crise qui va provoquer des réactions émotionnelles de différentes natures. Puis, de parvenir à mettre en place des stratégies afin de réduire, maintenir ou accroître des émotions présentes ou de rechercher des alternatives afin de faire face à ces réactions émotionnelles et physiologiques. Tout cela dans un processus intrinsèque et extrinsèque de contrôle et de modification de l'intensité, voire de réduction totale des effets néfastes de la crise qui s'impose au départ comme incoercible.

Les processus de régulation émotionnelle sont recrutés afin de gérer et modifier si, quand et comment, on ressent des émotions, des états motivationnels et physiologiques liés à ces émotions, et ainsi adapter la manière dont les émotions peuvent s'exprimer dans un comportement adapté (Thompson et Goodman, 2010). Ainsi, afin de parvenir à une régulation appropriée des émotions, il faut être capable de comprendre, d'accepter et de moduler ses émotions, afin d'adapter son comportement en réponse à différents types de situations. Les stratégies émotionnelles et les stratégies de contrôle émotionnel sont proactives et volontaires, coûteuses et laborieuses, mais elles permettent d'inhiber la détresse émotionnelle en réaction aux stimuli menaçants et de sélectionner les stimuli qui favorisent et restaurent un équilibre émotionnel sécuritaire.

On distingue les stratégies de régulation émotionnelle automatiques et réactives, « *bottom-up* », de celles qui sont plus volontaires et proactives, « *top-down* » (Derryberry et Reed, 2002). Cette conceptualisation est analogue à la distinction entre contrôle réactif et proactif du contrôle attentionnel (Braver *et al.*, 2007, *c.f.* Chapitre 2 - 1. Le contrôle cognitif). Par ailleurs, une stratégie émotionnelle automatique est une réaction rapide de désengagement attentionnel d'un stimulus menaçant et de réengagement envers un stimulus sécurisant (Fan et Posner, 2004; Posner et Petersen, 1990).

A titre d'exemple et de manière plus précise que précédemment, chez les patients qui souffrent d'épilepsie, cela pourrait correspondre au fait de spontanément désengager son attention des stimuli intéroceptifs ou extéroceptifs qui sont associés à la menace d'une crise (facteurs déclencheurs, auras, *etc.*). Puis, d'être en capacité pro-active de réengager son attention vers des stimuli plus sécurisants afin d'abaisser le sentiment de menace et de détresse, et de diminuer le risque d'une crise ou son impact émotionnel. Les stratégies de régulation émotionnelle sont fondamentalement pertinentes dans le cadre du contrôle des crises d'épilepsie, et peuvent correspondre par exemple, après avoir anticipé la menace émotionnelle, à générer volontairement des comportements ou des pensées émotionnellement positives ou neutres pour diminuer le risque ou l'impact de la crise (Kotwas *et al.*, 2016, 2017). Cependant, il est à noter que l'anxiété favorise l'engagement attentionnel envers les stimuli menaçants et que l'anxiété anticipatrice est très fréquente chez les patients atteints d'une EPR (Ertan *et al.*, 2021; Tarrada *et al.*, 2022). Ceci est décrit dans la littérature en termes de biais attentionnel précoce, avec un désengagement tardif de ces stimuli menaçants. L'ensemble souligne que l'existence de biais attentionnels négatifs dans les EPR doit être mieux prise en compte dans la mesure où ceux-ci sont fréquents et entretiennent la vulnérabilité des patients à la survenue d'une crise (Lanteaume *et al.*, 2012; Lanteaume *et al.*, 2009).

3.2 Substrats cérébraux de la régulation émotionnelle

Sur le plan cérébral, plusieurs structures sont impliquées dans la dynamique complexe de la régulation émotionnelle : les régions pré-frontales, le cortex cingulaire antérieur, le précunéus, l'amygdale et l'insula. L'activité des régions pré-frontales est associée aux fonctions exécutives et au contrôle émotionnel (Friedman et Robbins, 2022; Funahashi et Andreau, 2013). Le cortex cingulaire antérieur (CCA) est impliqué dans la détection et la résolution de conflit (Milham *et al.*, 2001; Ruff *et al.*, 2001). Le précunéus est

quant à lui impliqué dans la réflexion sur les états émotionnels et dans la régulation des réponses émotionnelles (Ferri *et al.*, 2016). Enfin, l'amygdale est impliquée dans la réponse et la mémoire de la peur (Davis, 1992; Garcia, 2017) et l'insula dans la conscience intéroceptive des états émotionnels (Craig, 2009).

Selon les modèles récents, le CCA est subdivisé en deux parties : une partie affective serait liée à la portion rostrale et une partie cognitive à la portion dorsale. La partie affective (connectée à l'amygdale, au noyau accumbens, à l'hypothalamus, à l'insula antérieur, à l'hippocampe et au cortex orbito-frontal) permet de détecter et d'évaluer la saillance émotionnelle et motivationnelle. La partie cognitive (connectée au CPF latéral, au lobe pariétal ainsi qu'aux aires pré-motrices et motrices supplémentaires), quant à elle, permet d'identifier les réponses non-congruentes et de détecter les conflits afin d'anticiper les exigences cognitives. Elle jouerait en quelque sorte une forme de rôle pré-exécutif (Bush *et al.*, 2000).

Par ailleurs, le cortex pré-frontal ventro-médian (CPFvm) joue un rôle crucial dans l'évaluation et la régulation émotionnelles (*c.f.* Chapitre 2 – 2. L'émotion et les marqueurs somatiques), permettant la diminution des émotions négatives, notamment liées à la peur (Garcia *et al.*, 1999; Quirk *et al.*, 2006). Les patients avec des lésions préfrontales ventro-médianes, comme illustré par l'étude de Damasio sur le patient EVR, présentent des difficultés à s'ajuster dans la vie quotidienne et à adapter leurs comportements sociaux en raison d'une altération des réponses émotionnelles physiologiques (Eslinger et Damasio, 1985). Le CPFvm joue un rôle essentiel dans le processus d'évaluation et de régulation émotionnelles, dans la mesure où il associe une réaction somatique liée à une expérience antérieure négative ou positive à différents types de situations complexes. Tandis que l'amygdale relie les stimuli perçus à l'état somatique adéquat, le CPFvm déterminerait la capacité à utiliser ces marqueurs somatiques afin d'adopter le comportement adéquat et de ressentir l'émotion adaptée à la situation (par exemple : Faut-il s'inquiéter si un ours souhaite nous approcher ?) (Allain, 2013; Bechara *et al.*, 1994).

4. Le contrôle cognitif et la régulation émotionnelle : un facteur transdiagnostique en psychiatrie

Nous savons que les difficultés de contrôle cognitif sont associées à des altérations neuro-anatomiques ou physiologiques des régions frontales et pré-frontales du cerveau, qui sont impliquées dans la capacité de régulation émotionnelle.

La prise en compte des altérations des capacités de contrôle cognitif est d'une importance cruciale en psychopathologie, car une altération des fonctions exécutives serait associée à une majorité de trouble mentaux, et constitue un facteur de risque de développement et également de maintien des troubles psychopathologique, considéré alors comme un facteur transdiagnostique (Snyder *et al.*, 2015).

Martial Van Der Linden (2004) propose qu'un trouble de l'auto-régulation désigne une incapacité à réguler un comportement en fonction d'un but ou de contraintes internes. Ce défaut de régulation proviendrait du fait de ne pas être capable de maintenir « en temps réel », c'est-à-dire en mémoire de travail, une représentation mentale qui permette d'inhiber des réponses émotionnelles en fonction du contexte. Le fait de réguler des émotions ne correspond pas à les inhiber mais à engager des capacités exécutives (de flexibilité, de coordination, d'attention divisée, *etc.*) pour diminuer la détresse émotionnelle ou du moins la rendre cohérente afin qu'elle soit plus intégrée et que les émotions s'inscrivent dans un sens logique et non exacerbées. Par exemple, le fait de pleurer après avoir vécu un accident traumatisant est parfaitement adapté et même nécessaire. Mais par la suite, se sentir en détresse, sur-réagir et ressasser l'expérience à la perception d'un stimulus associé au souvenir correspond à une difficulté cognitive exécutive de contextualiser les stimuli extérieurs (flexibilité) ou de désengager son attention pour l'orienter vers des stimuli plus sécurisants (inhibition et flexibilité).

Selon *The Self-Regulatory Executive Function Model* de Wells et Matthews (1994), la relation entre métacognition et psychopathologie pourrait être associée à un ensemble de processus psychologiques qui renvoient au contrôle attentionnel et à la flexibilité cognitive du réseau exécutif. Le traitement d'autorégulation, par exemple, est un traitement exécutif : via les capacités d'attention divisée, il permet d'effectuer d'une part, une évaluation de l'importance des événements externes et des signaux du corps. Ce traitement a, d'autre part, une fonction métacognitive consistant à évaluer la signification personnelle des pensées et à guider la cognition ultérieure. Le traitement d'autorégulation est exécuté dans un système de traitement des fonctions exécutives, qui sont à capacité limitée et reposent sur une attention

volontaire et coûteuse cognitivement. Par exemple, la capacité à désengager volontairement son attention de stimuli négatifs pour la réorienter vers des stimuli positifs implique de pouvoir diviser les ressources attentionnelles (*i.e.* l'attention divisée qui est une capacité exécutive) des informations externes vers une signification volontaire moins pénible. Le fait de pas en être capable, sous-tendrait le processus pathogène et serait à l'origine de la génération de pensées négatives, ruminatoires et intrusives. Ce processus forme le syndrome d'attention cognitive (CAS : *Cognitive Attentional Syndrome*, Fisher et Wells, 2009; Wells, 2005). Par exemple chez les patients avec une EPR, des erreurs métacognitives, comme le fait de focaliser son attention sur des signaux corporels, peut activer la peur de faire une crise, et occasionner une fausse interprétation, qui via le stress peut concrètement provoquer une crise. Cela peut ainsi créer entre l'anxiété des crises et leur fréquence, une boucle de rétro-action négative.

Il a d'ailleurs été théorisé qu'un contrôle cognitif pathologique créerait une boucle de rétroaction négative : *The Stress Generation Model* (SG, Conway *et al.*, 2012; Snyder et Hankin, 2016). L'hypothèse centrale est que des événements de vie négatifs engendrent naturellement des symptômes de dépression, mais la dépression en elle-même favorise la survenue de tels événements car un faible contrôle cognitif va favoriser la génération de stressseurs. Ainsi, selon le SG, un style cognitif pathologique va constituer un facteur de risque de troubles psychiatriques.

Cette vision théorique du contrôle cognitif et de la régulation émotionnelle est un des points fondamentaux de l'étude des troubles mentaux dans le cadre de ce travail de thèse. La perception du contrôle des crises dans l'épilepsie et les modèles de modulation émotionnelle altérés dans le TSPT font du contrôle cognitif et de la régulation émotionnelle un point de convergence centrale dans le cadre de cette recherche. Sur le plan cognitif, c'est par ce chemin théorique que nous étudions l'association du TSPT et de l'épilepsie. Plus précisément, nous nous intéressons aux altérations ou du moins aux potentielles modifications des capacités de régulation émotionnelle comme elles sont observées dans le TSPT. Nous nous intéressons également à l'influence que le TSPT pourrait avoir sur la capacité de contrôler les crises épileptiques. Cet angle d'approche est original et pionnier tant dans le domaine de l'épilepsie que celui du TSPT et des maladies chroniques de façon générale. En effet, aborder les EPR et le TSPT par l'angle du contrôle émotionnel permet de mieux comprendre les intrications entre ces deux affections et, prioritairement, de s'inscrire dans une démarche multidimensionnelle : sémiologique, cognitive et cérébrale.

CHAPITRE 3 : LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (TSPT) – POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD)

1. Définition et historique

Traumatisme : du grecque trauma, « τραύμα » blessure, altération of trōma ; titrōskein
« action de percer » (Kolaitis et Olff, 2017)

En 1871, Gaston Da Costa propose le concept de "*cœur irritable*": « un dysfonctionnement neurovégétatif somatoforme affectant le système cardiovasculaire, et dont les troubles sont attribués à une atteinte physique par le patient » (Da Costa, 1871). Le terme "traumatisme" en psychologie apparaît en français en 1900, bien que les souffrances liées à la guerre aient été observées avant. Les soldats, exposés aux horreurs des champs de bataille, sont les premiers à être identifiés comme des cas de "traumatisme psychique" au XIX^{ème} siècle. Pendant la guerre de Crimée (1854-1856), les médecins russes nomment la "maladie de l'âme" pour identifier les troubles affectifs et comportements dus à l'exposition à la guerre (Canini, El-Hage, Garcia *et al.*, 2017; *Collectif de l'association ABC des Psychotraumas*). C'est pendant la première guerre mondiale (1914-1918) qu'apparaissent les premières discussions sur les liens entre le stress physique et psychologique, ce qui a créé une confusion dans l'utilisation du mot « traumatisme » faisant référence d'une part aux lésions cérébrales traumatiques et d'autre part à l'impact psychique. Le contexte de guerre qui inclut la violence émotionnelle et physique, la confrontation à sa propre mort, celle de ses proches, le manque de sommeil et d'alimentation ainsi que les mutilations ou les handicaps définitifs, constitue le paroxysme de la violence humaine. C'est face à cela qu'émergent les premières classifications sur le stress post-traumatique. Selon Nancy Cooper Andreasen, avant que le diagnostic n'existe, ont été décrits dans la littérature « *The Red Badge Courage* », « *The Shell Shock* » ou encore le « *Combat Fatigue* » pour désigner les réactions observées chez les jeunes hommes envoyés sur le front durant la Première Guerre mondiale et revenus traumatisés.

Ainsi, la reconnaissance des troubles psychologiques liés au traumatisme précède la terminologie spécifique. Après la Première Guerre mondiale, Freud identifie la "*névrose de guerre*" au cours du V^{ème} Congrès international de psychanalyse qui est notamment consacré à ce sujet, auprès de Karl Abraham et Sandor Ferenczi en 1918. Aux États-Unis, après la Première Guerre mondiale, la nouvelle nosographie du traumatisme apparaît comme une

tentative de décharger la société américaine de sa culpabilité envers sa cruauté pendant la guerre, en exonérant le soldat de sa responsabilité officielle et même des éventuelles exactions qu'il aurait pu induire ou permettre. Ainsi, cette maladie psychique "émergente" n'apparaît pas de manière fortuite, mais plutôt comme le reflet du contexte sociétal dans lequel elle a émergé. Le terme "Gross Stress Reaction" apparaît au cours de cette période d'après-guerre et paraît dans la première édition du DSM I en 1952, puis cette description sémiologique disparaît du DSM II en 1968. C'est dans le contexte d'une étude auprès de patients grands brûlés, après la guerre du Vietnam, que Nancy Cooper Andreasen, en tant que membre du groupe de travail sur le DSM III, est désignée pour décrire et définir ce qu'elle va nommer finalement « *The Posttraumatic Stress Disorder* » en 1980 (American Psychiatric Association, 1968; Andreasen, 2004; Auxemery, 2013).

Actuellement, le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) suscite un vif intérêt en dehors des théâtres de guerre, se focalisant sur les expériences traumatiques multiples qui compromettent la santé mentale. Une abondante littérature scientifique s'attache à élaborer des modèles explicatifs pour appréhender les mécanismes cognitifs, physiologiques, biologiques et cérébraux impliqués dans l'émergence et la persistance des symptômes du TSPT, ainsi que dans l'identification des facteurs de vulnérabilité et de résilience.

La lettre présentée à la page suivante, illustre-le ressenti émotionnel associé à l'exposition répétée aux traumatismes psychologiques. Mais également à l'intensité psychotraumatique et sa traduction sur l'émotion, l'humeur et la perception sensorielle. Il s'agit d'une lettre écrite par un soldat de l'armée française, Pierre, qui s'adresse à son épouse Edith en 1916, durant la première guerre mondiale.

Pierre, 22 septembre 1916, Verdun²

« Ma chère Édith, La vie ici est très dure. Dans les tranchées, l'odeur de la mort règne. Les rats nous envahissent, les parasites nous rongent la peau ; nous vivons dans la boue, elle nous envahit, nous ralentit et arrache nos grolles. Le froid se rajoute à ces supplices.

Ce vent glacial qui nous gèle les os, il nous poursuit chaque jour. La nuit, il nous est impossible de dormir. Être prêt, à chaque instant, prêt à attaquer, prêt à tuer. Tuer, ceci est le maître-mot de notre histoire. Ils nous répètent qu'il faut tuer pour survivre, je dirais plutôt vivre pour tuer. C'est comme cela que je vis chaque minute de cet enfer. Sans hygiène. Sans repos. Sans joie. Sans vie.

Cela n'est rien comparé au trou morbide où ils nous envoient. Sur le champ de bataille, on ne trouve que des cadavres, des pauvres soldats pourrissant sur la terre imprégnée de sang. Les obus, les mines, détruisent tout sur leur passage. Arbres, maisons, et le peu de végétation qu'il reste. Tout est en ruine. L'odeur des charniers, le bruit des canons, les cris des soldats... L'atmosphère qui règne sur ce champ de carnage terroriserait un gosse pour toute sa vie. Elle nous terrorise déjà.

Lundi, je suis monté au front. Ils m'ont touché à la jambe. Je t'écris cette lettre alors que je devrais être aux côtés des autres, à me battre pour ma patrie. Notre patrie, elle ne nous aide pas vraiment. Ils nous envoient massacrer des hommes, alors qu'eux, ils restent assis dans leurs bureaux ; mais en réalité, je suis sûr qu'ils sont morts de peur.

Ah ! Ce que j'aimerais recevoir une lettre. Cette lettre, celle qu'on attend tous, pouvoir revenir en perme. Ce que j'aimerais te revoir, ma chère épouse ! Retrouver un peu de confort, passer du temps avec notre petit garçon... Est-ce que tout le monde va bien ? Ne pensez pas à toutes ces horreurs. Je ne veux pas que vous subissiez cela par ma faute. Prends bien soin de toi, de notre fils, et de mes parents. Et, même si je ne reviens pas, je veillerai toujours sur toi. Je pense à vous tous les jours, et la seule force qui me permet encore de survivre, c'est de savoir que j'ai une famille qui m'attend, à la maison.

J'espère être à vos côtés très prochainement,

À bientôt ma belle Édith,

Je t'aime.

Pierre »

² <https://www.ouest-france.fr/bretagne/amanlis-35150/amanlis-les-habitants-rassemble-au-dessus-des-tranchees-6053042>

Le TSPT est une forme d'anxiété sévère qui résulte d'une exposition de l'individu à au moins un événement psycho-traumatique. La littérature abondante sur ce sujet a apporté progressivement de nombreuses définitions des symptômes. De nombreux modèles théoriques ont été développés et tentent de rendre compte des mécanismes et des dysfonctionnements en mémoire pour comprendre la formation et le maintien des symptômes du TSPT. Ces avancées dans la compréhension de cette pathologie s'accompagnent aussi de progrès en neurobiologie et en neuro-imagerie fonctionnelle, qui ont permis de caractériser certains dysfonctionnements cérébraux associés aux altérations cognitives et émotionnelles. Depuis l'intégration de l'entité « TSPT » dans le DSM-III, les critères diagnostiques du TSPT ont été plusieurs fois modifiés. Le DSM-5 a apporté il y a dix ans de nouvelles modifications. Cette critériologie (Tableau 1) s'applique aux adultes, adolescents et aux enfants de plus de 6 ans.

Critère A	Exposition
Critère B	Symptômes d'intrusions
Critère C	Conduites d'évitement aux stimuli associés à l'évènement
Critère D	Altération des cognitions et de l'humeur qui ont commencé ou ont empiré après l'évènement
Critère E	Profondes modifications de l'état d'éveil et la réactivité associés à un ou plusieurs évènements traumatisants, ayant commencé ou empiré après l'exposition
Critère F	La perturbation dure plus d'un mois
Critère G	La perturbation entraîne une souffrance significative et envahissante des dimensions sociales, professionnelles ou toute autre dimension importante du fonctionnement
Critère H	La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (médicament, alcool...)

Tableau 1. – Résumé de la définition clinique des symptômes de trouble de stress post-traumatique selon le DSM-5 (309-81 F43.10, American Psychiatric Association, 2013)

La prévalence de l'exposition traumatique au cours de la vie est estimée à 70.4% dans le monde et à 72.2% en France. Le développement d'un TSPT est cependant beaucoup moins fréquent : 5.6% (Husky *et al.*, 2015; Kessler *et al.*, 2017). Une enquête de 2009 de la « Santé

mentale en population générale » (SMPG) a révélé sur plus de 36 000 personnes interrogées une prévalence instantanée de 0,7% pour un TSPT complet, avec une répartition quasi-égale entre hommes (45%) et femmes (55%) (Vaiva *et al.*, 2008). Il est à noter que les femmes ont un risque plus élevé de développer un TSPT, avec des prévalences vie entière de 10 à 12% chez les femmes et de 5 à 6% chez les hommes, souvent associées à des traumatismes plus intenses, comme les traumatismes sexuels. Les femmes présentent des réponses subjectives plus élevées en phase aiguë, recherchent davantage de soutien social et bénéficient plus de la psychothérapie que les hommes. Les réactions psychobiologiques, y compris l'implication de l'ocytocine, diffèrent entre les sexes, soulignant l'importance de la recherche sensible au genre pour comprendre et traiter le TSPT (Olf, 2017).

En 2013, le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) intègre à la nosographie du TSPT, le sous-type « dissociatif », (*The dissociative PTSD Subtype*) qui est un TSPT caractérisé par le développement de symptômes de déréalisation et de dépersonnalisation. Précisément, les symptômes de la personne répondent aux critères de trouble de stress post-traumatique et, de plus, en réaction à l'événement stressant, la personne présente les symptômes persistants ou récurrents de l'un ou l'autre des états suivants. La *dépersonnalisation* renvoie à l'expérience persistante ou récurrente de se sentir détachée de soi-même comme si la personne ne faisait qu'observer de l'extérieur ses processus mentaux ou son corps (*e.g.* sentiment que son corps n'est pas réel ou détaché, que tout se passe au ralenti). La *déréalisation* est un sentiment persistant ou récurrent que l'environnement n'est pas réel (*e.g.* Le monde environnant ne semble pas réel, la personne a l'impression d'être dans un rêve ou se sent distante de la réalité).

Le sous-type dissociatif permet de rendre compte de l'hétérogénéité du TSPT. Il serait associé à un TSPT plus précoce, un émoussement affectif, des reviviscences plus fortes et plus fréquentes, plus de symptômes amnésiques, un risque suicidaire plus élevé et des symptômes d'hypervigilance moins fréquents et moins intenses. Ce sous-type du TSPT est également associé à un profil psychiatrique poly-comorbide et davantage de trouble attentionnel (Choi *et al.*, 2017; Lanius *et al.*, 2010).

L'organisation mondiale de la santé (*World Health Organization* : WHO) recommande que les interventions psychologiques pour le TSPT comprennent la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) individuelle et collective, la désensibilisation et le retraitement par les mouvements oculaires (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing* : EMDR), ainsi

que la gestion du stress et la psycho-éducation pour le TSPT de l'adulte dans les établissements de soins non spécialisés. Il n'existe actuellement aucun consensus sur l'efficacité de l'EMDR ou des traitements pharmacologiques entre les différents guides de pratique clinique. Pour les interventions pharmacologiques, la recherche de données probantes s'est limitée aux traitements les plus susceptibles d'être disponibles aujourd'hui ou dans les prochaines années dans les établissements de soins non spécialisés des pays à revenu faible ou intermédiaire (antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ISRS, et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ISRSNA : American Psychiatric Association, 2013; Samhsa, 2014).

2. La typologie des traumatismes : traumatisme simple et traumatisme complexe

En 1991, la psychiatre américaine Lenore Terr a proposé une première typologie des traumatismes (Terr, 1991). Il y aurait deux types de traumatismes : le type I et le type II. Le traumatisme de type I concerne une exposition à un traumatisme unique, limité dans le temps avec un début et une fin précise (par exemple : agression, accident, *etc.*). Le traumatisme de type II, quant à lui, concerne des expositions répétées, c'est-à-dire, lorsque la menace à l'origine du traumatisme a été présente constamment ou s'est reproduite plusieurs fois durant une longue période (violences domestiques, abus sexuels intrafamiliaux, faits de guerre, *etc.*).

Par la suite, la psychologue américaine Eldra Solomon et Kathleen Heide, criminologue, proposent une troisième catégorie : le traumatisme de type III (Solomon et Heide, 1999). Cette typologie propose de décrire les conséquences d'événements multiples, envahissants et violents débutant à un âge précoce et durant une longue période de vie. Les abus physiques et sexuels et les diverses maltraitances causés à des enfants sont les exemples typiques de ce type de traumatisme.

Aujourd'hui les termes « trauma simples et complexes » sont principalement utilisés par les psychologues et les psychiatres plutôt que cette distinction entre types I, II et III. En effet, c'est en 1992 que Judith Herman, Professeure à Harvard, propose de catégoriser les traumatismes comme simples ou complexes (Herman, 1992). Le trauma simple correspond à la définition de Lenore Terr concernant le type I, c'est-à-dire une exposition unique, dont les conséquences sont liées à un événement unique et ponctuel de la vie. Le trauma complexe, lui, désigne le résultat d'une exposition traumatique en tant que victime, qui a été

chronique, répétée. Dans ces situations, la victime a été vulnérable et dépendante de l'objet de sa menace pendant une longue période, et captive des actes traumatogènes qui ont été perpétrés sans une possibilité de contrôle de sa part. La classification des traumas complexes est à rapprocher des types II de Leonore Terr et III de Eldra Solomon et Kathleen Heide. Il est important de mentionner que l'exposition répétée à des événements ponctuels graves et menaçants, sans qu'il y ait de rapport direct entre ces événements, peut, par leur succession rapide, générer des troubles assimilables au traumatisme complexe (Tarquinio, Brennsthul, Delucci, Josse *et al.*, 2017).

3. Les modèles cognitifs et cérébraux

Le TSPT a constitué le sujet de nombreuses théories pour expliquer le développement et le maintien des symptômes. Les tableaux 2 et 3 regroupent un résumé synthétique des principaux modèles intégratifs du TSPT ainsi que leur classification selon les synthèses de deux revues sur ce sujet, celles de Brewin et Holmes (2003) et Liberzon et Abelson, (2016) dont les auteurs ont à cette occasion proposé leurs propres conceptions théoriques du TSPT.

La revue de Brewin et Holmes (2003) est un article incontournable sur les différents modèles du TSPT publiés de 1960 à 2001 et proposés pour comprendre et expliquer la symptomatologie du TSPT (Tableau 2). Les auteurs décrivent par la suite leur modèle théorique très connu de la double représentation : « *Dual representation theory* ».

Brewin et Holmes (2003)
<p>« <i>Conditionning theory</i> » : Mowrer's (1960) ; Keane et al. (1985)</p> <p>Le maintien et le développement des symptômes résulteraient d'un apprentissage des réponses de peur par des mécanismes d'apprentissage classique et opérant.</p> <p>Au moment de l'événement traumatique, les stimuli neutres (relatifs au contexte par exemple) acquièrent des propriétés aversives par une association avec les stimuli inconditionnels (qui regroupent des éléments de situation traumatique qui suscite directement la peur). Selon Zimring et Caddell (1985), l'association d'un ensemble de stimuli avec les réponses de peur s'effectue par processus de généralisation du stimulus. Le sujet va alors avoir recours à des conduites d'évitement afin de réduire les réponses émotionnelles de peur liées au traumatisme. Selon les auteurs, c'est, au contraire, l'exposition répétée aux stimuli qui permettrait l'extinction de la peur.</p>
<p>« <i>Stress response theory</i> » : Horowitz (1976, 1986)</p> <p>Horowitz est un des pionniers dans les travaux sur le traumatisme. Il le décrit tout d'abord par une outrance ressentie par le sujet face à une situation traumatique. Celui-ci va essayer premièrement d'assimiler ces nouvelles informations avec des connaissances antérieures, mais l'intégration en mémoire va créer une surcharge d'information. Ceci génère une tension, et face à cette tension, le sujet va développer des mécanismes de défense psychologique qui se manifestent par des formes de déni, des émoussements affectifs et des conduites d'évitement. Cependant, le besoin fondamental de consolider ces informations traumatiques en mémoire épisodique va subsister et provoquer le retour de ces informations sous la forme de flash-back, de phénomène d'intrusions et de cauchemars. L'échec à traiter cette information maintient des réactions post-traumatiques du fait que celles-ci restent actives en mémoire et continuent de s'imposer et à être évitées.</p>
<p>« <i>Emotional processing theory</i> » : Foa et al. (1989); Foa et Riggs (1993); Foa et Rothbaum (1998)</p> <p>Ce modèle fait partie des théories du traitement de l'information. Les auteurs ont désigné à nouveau l'importance de l'impact négatif du traumatisme sur les bases de sécurité antérieures, en mettant l'accent sur les perceptions internes. Ils encouragent le développement d'une théorie qui, au-delà du conditionnement classique, puisse représenter les significations subjectives auxquelles les individus accordent de l'importance et qui contribuent à ce que le traumatisme soit représenté en mémoire de manière différente à une expérience quotidienne et puisse rendre difficile son intégration. Les auteurs ont constaté que les personnes qui ont des convictions fortes et rigides seraient plus vulnérables au développement du TSPT. En effet, ceux qui se représentent un « soi » extrêmement compétent et un monde extrêmement sûr auraient des convictions contredites par le traumatisme. Ceux qui ressentent un « soi » extrêmement incompetent et un monde extrêmement dangereux auraient des croyances confirmées par le traumatisme. Dans les deux cas, ces convictions favorisent la mise en place des symptômes du TSPT. Pour les auteurs, les évaluations négatives effectuées <i>a posteriori</i> du traumatisme vont également influencer la symptomatologie.</p> <p>Ainsi, ce modèle met l'accent sur l'effet des croyances présentes avant, pendant et après le traumatisme, qui peuvent rendre difficile l'intégration des informations traumatiques en mémoire. Pour Foa et Rothbaum (1988) c'est l'exposition qui va moduler les symptômes de TSPT. Ils définissent plusieurs mécanismes qui sont impliqués dans le traitement thérapeutique par</p>

l'exposition : **1.** Le phénomène d'habituation par une exposition répétée devrait réduire les réponses de peur et réduire le sentiment d'anxiété permanente. **2.** L'exposition empêche de renforcer les conduites d'évitement du traumatisme. **3.** L'exposition thérapeutique permet d'intégrer de nouvelles informations de sécurité à la mémoire traumatique. **4.** L'exposition permet de distinguer l'événement traumatique d'autres événements menaçants, ce qui réduit un processus de généralisation et de croyances négatives sur le soi ou le monde. **5.** L'exposition permet de renforcer un sentiment d'auto-efficacité en développant un sentiment de contrôle et de courage face aux défis. **6.** Par l'exposition, les patients peuvent réfléchir sur certains détails du souvenir et supprimer les idées négatives. **7.** L'exposition permet de réorganiser l'intégration du souvenir en mémoire en redéfinissant le sens du souvenir afin qu'il trouve une place compatible avec des croyances sécuritaires et positives. Cet effet permet de réduire efficacement les symptômes dissociatifs, notamment de dépersonnalisation. *In fine*, l'exposition thérapeutique permet de manière d'abord quasi immédiate une réduction de l'anxiété, et de modifier les structures de la mémoire. À plus long terme, ce travail permet de façon stratégique de réévaluer les informations liées aux actions et à l'événement de façon positive.

« *Anxious apprehension model* » : John et Barlow (1990)

Selon ce modèle, l'étiologie et le maintien du trouble panique serait lié au TSPT par une relation entre les reviviscences et les attaques de panique. Les symptômes résulteraient d'un processus cognitif qui génère un sentiment d'appréhension et d'anticipation de stimuli émotionnels qui va produire de l'anxiété. Les patients atteints de TSPT concentrent leur attention et sont hypervigilants aux informations contextuelles potentiellement associées au traumatisme, pourtant sans danger. Cette vigilance intense est ciblée sur les aspects cognitif et physiologique ressentis au moment du traumatisme. Les patients vont en permanence être attentifs à leur état afin d'éviter le plus possible la détresse associée au souvenir traumatique. Cette anxiété permanente résulterait d'une boucle de rétroaction négative entre les signaux réels (vécus au moment du trauma), l'hypervigilance et les signaux perçus. Ce modèle suggère un dysfonctionnement du traitement de l'information dans le TSPT et cible les stratégies de coping et le soutien social afin de moduler l'expression symptomatique du TSPT.

« *Theory of shattered assumptions* » : Janoff-Bulman (1992)

Il s'agit d'un modèle basé sur la perception du « monde », ce qui aide les individus à être motivés, à surmonter les difficultés et à planifier leur avenir dans leur vie quotidienne. Ce modèle socio-cognitif est basé sur trois faits définis par les auteurs, qui vont influencer les réactions face au traumatisme : (1) le monde est bienveillant, (2) il a un sens et (3) le « soi » est digne. Selon les auteurs, ces règles sont des principes fiables qui permettent aux individus d'anticiper leurs comportements et leurs conséquences et de se développer en se considérant bons, moraux et bien intentionnés. C'est pourquoi le fait d'être attaqué, menacé ou d'être dans une situation qui met leur vie en péril bouleverse ces hypothèses. Pour agir, les individus ont besoin d'avoir la conviction qu'ils sont suffisamment compétents, que le monde est suffisamment prévisible et qu'il est en mesure de répondre à leur besoin de façon satisfaisante. Les incidents traumatiques sont quant à eux, imprévisibles, douloureux et produisent un sentiment d'impuissance intense qui remet en cause ces croyances nécessaires à l'action. Ceci crée des conflits internes intenses qui remettent en question la réalité puisque le traumatisme remet en question toute vérité fondamentale qui selon postuleraient que des événements aussi difficiles ne pourraient jamais

arrivée (Bolton et Hill, 1996). Pour les auteurs, les reviviscences et les conduites d'évitement permettent une mise à jour de ces hypothèses (Horowitz, 1986) de façon à réfléchir sur le traumatisme afin de lui accorder une place plus cohérente avec ces valeurs. Ce modèle, comme celui de la réponse au stress, décrit davantage l'importance d'un ajustement du souvenir à la suite d'un traumatisme plutôt que son impact sur l'individu ou la manière dont il est représenté en mémoire. Ce modèle est centré sur l'identification des schémas relatifs aux rôles du contexte social et interpersonnel dans le processus de représentation du traumatisme, avec l'objectif de placer ce dernier dans un cadre positif en réconciliant les valeurs internes avec le souvenir traumatique.

« *The cognitive model of PTSD* » : Ehlers et Clark (2000)

A partir des travaux de Foa et Rothbaum (1998) et de Jones et Barlow (1990), Ehlers et Clark ont défini un ensemble de mécanismes psychologiques que mettent en place les individus atteints de TSPT. Il s'agit de mécanismes qui correspondent à des réactions pathologiques liées à l'événement traumatique qui vont contribuer à un mauvais traitement de l'information. Ce mauvais traitement se fait en faisant émerger un sentiment de menace interne ou externe en permanence et constitue une anxiété persistante face à l'avenir. Pour les auteurs, l'un des principaux facteurs qui enclenche ce processus d'évaluation négatif et ce qu'ils nomment « la défaite mentale ». Les individus réagissent en pensant qu'ils sont incapables d'influencer leur destin, ce qui génère le sentiment d'être faible, inefficace ou incapable de se protéger. Comme le modèle du conditionnement et de réponse au stress (Mowrer's, 1960 ; Keane et al., 1986 ; Horowitz, 1976, 1986), les auteurs caractérisent les symptômes du TSPT par une mauvaise intégration en mémoire qui va générer les symptômes de reviviscence et les conduites d'évitement par l'association et un processus de généralisation. Mais pour Ehlers et Clark, les stratégies comportementales inadaptées et l'altération du traitement de l'information expliquent principalement le maintien des symptômes.

« *Dual representation theory* » : Brewin et al. (1996, 2001)

Brewin et ses collaborateurs (1996, 2001) ont à la suite de cette revue de modèles dont ce tableau fait la synthèse, développé le modèle de la double représentation pour intégrer les aspects cognitifs et perceptifs afin d'expliquer les défaillances de la mémoire dans le TSPT, en particulier les reviviscences. Selon cette théorie, deux systèmes de mémoire fonctionnent en parallèle. L'aspect descriptif et narratif du souvenir dépend du fonctionnement d'un système de mémoire dit accessible verbalement, « *Verbally Accessible Memory* » (VAM), et correspond aux représentations contextuelles : le souvenir s'intègre dans un système de mémoire autobiographique qui peut être récupéré de façon volontaire. Un autre système de mémoire, qui n'est pas accessible verbalement, « *Situationally Accessible Memory* » (SAM), encode les informations perceptives et sensorielles ainsi que les informations physiologiques et émotionnelles associées : ce système correspond aux représentations sensorielles du souvenir dans le cadre du fonctionnement normal. Ces deux systèmes coopèrent afin que l'accès aux représentations sensorielles soit possible par l'intermédiaire des représentations contextuelles associées, sous le contrôle de l'individu. Les reviviscences correspondent à un déséquilibre entre ces deux systèmes qui provoque une récupération d'information de façon automatique et involontaire, par une stimulation en provenance du contexte. Dans le TSPT, le système des représentations sensorielles (SAM) n'est plus sous le contrôle des représentations contextuelles

(VAM) car au cours de l'événement ces informations ont été très fortement encodées en raison de l'intense réponse émotionnelle. Les informations contextuelles sont, par ailleurs, peu encodées ou non-associées aux représentations sensorielles. Selon Brewin et son équipe, la suppression des symptômes mnésiques nécessite l'intégration du traumatisme en mémoire sous formes de souvenirs contextualisés et narratifs. Ce modèle soutient donc l'hypothèse de deux systèmes de mémoire associative et automatique (Slonan, 1996, cité dans Brewin *et al.*, 2003). Les auteurs intègrent par la suite un niveau neuro-anatomique au modèle théorique de la double représentation. Cette théorie est, encore aujourd'hui, discutée dans la littérature pour comprendre les dysfonctionnements cognitifs et en particulier mnésiques dans le développement des symptômes du TSPT.

Tableau 2. Synthèse des modèles théoriques présentés dans la revue de Brewin *et al.* (2003)

En 2016, Liberzon et son équipe exposent une autre approche : ils publient un article où ils ne se contentent pas de faire une revue des nombreux modèles sur le TSPT mais proposent de les classer sous différentes catégories de modèles pour mieux différencier les modèles dans la littérature et mieux comprendre les approches d'interprétation du TSPT (Tableau 3). Ils proposent de synthétiser l'ensemble des modèles selon les catégories suivantes :

- Modèle du conditionnement et de la généralisation de la peur
- Modèle de détection de la menace
- Modèle de la régulation émotionnelle/fonctions exécutives

Les auteurs estiment que la plupart des catégories de modèles sont insuffisantes et ne peuvent rendre compte de toute la sémiologie du TSPT, par exemple pour comprendre les reviviscences spontanées (non déclenchées par un stimulus conditionné), les cauchemars et les troubles du sommeil et surtout les risques de ré-exposition qui seraient issus, selon eux, d'un mauvais traitement de l'information contextuelle. Liberzon et ses collaborateurs présentent ainsi le modèle du traitement contextuel altéré, « *Deficient Context Processing* » (Liberzon et Abelson, 2016), pour compléter les théories de la littérature. Le tableau 3 récapitule les catégories de modèles définies par les auteurs, ainsi qu'un résumé du modèle qu'ils ont conceptualisé par la suite.

Liberzon *et al.* (2016)

Modèle du conditionnement et de la généralisation de la peur

Le TSPT est conceptualisé comme une réactivité accrue à la peur qui se développe en réponse à l'exposition à un événement menaçant. Dans ce modèle comportemental et neurobiologique, l'apprentissage anormal de la peur est associé au conditionnement et intègre les structures clés de la peur, la généralisation de la peur et la rétention de l'extinction. Ce modèle est particulièrement axé sur l'hyper-activation de l'amygdale et de ses sous-noyaux ainsi que sur les concepts de potentialisation à long terme et de dépression à long terme. Ce modèle intègre également la possibilité d'extinction de peur, qui inclut une exposition permettant la diminution de l'activation amygdalienne pour renverser le réseau neuronal associé au conditionnement traumatique.

Modèle de détection de la menace

L'hyperréactivité aux stimuli menaçants peut provenir de processus indépendant à celui du conditionnement de la peur. La source potentielle serait dans les systèmes de détection de la menace et dans la capacité à détecter la « saillance » dans l'environnement et procéder par réponses automatiques. Le TSPT serait associé à des détections exagérées et des réactions de protection disproportionnées par rapport aux menaces réelles. Un réseau complexe, incluant l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur dorsal et l'insula, sous-tendrait la détection de la saillance. L'hyperconnectivité entre ces régions pourraient sous-tendre les symptômes d'hypervigilance, la détection et la réactivité physiologique exagérée associée au TSPT. Ce réseau d'exagération de la détection de la menace renforcerait donc les comportements de peur. Cependant peu de données chez l'humain et des données contradictoires chez l'animal remettent en question la robustesse de ce modèle pour expliquer les symptômes de TSPT.

Modèle de la régulation émotionnelle/fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont altérées dans de nombreuses pathologies psychiatriques et les mêmes mécanismes et leurs substrats neuronaux sont également impliqués dans la régulation émotionnelle. Les déficits exécutifs pourraient expliquer les symptômes de TSPT, dans l'échec fonctionnel et comportemental d'inhiber correctement les structures de peur (associé à une diminution des régions pré-frontales, frontale et du cortex cingulaire et à une augmentation de l'activité amygdalienne). Ce modèle postule que les symptômes de TSPT seraient donc associés à un échec de l'inhibition émotionnelle par la régulation émotionnelle et sous-tendu par des différences de connectivité fonctionnelles entre les réseaux frontaux et limbique.

Modèle du traitement contextuel altéré

Pour Liberzon *et al.* (2016), les modèles du conditionnement, de détection de la menace et des fonctions exécutives sont insuffisants pour rendre compte de l'ensemble de la symptomatologie du TSPT et sont soutenues par des données limitées et contradictoires. Ils proposent ainsi, un modèle qui selon eux serait plus parcimonieux et permettrait d'expliquer la sémiologie du TSPT. Le modèle du traitement contextuel altéré postule qu'il y aurait un déficit pathophysiologique dans les circuits neuronaux qui traitent les informations contextuelles utilisées pour moduler les réponses émotionnelles. Le contexte ici fait référence au cognitif, sémantique ou émotionnel. Selon les auteurs, les indices de saillances détectés dans l'environnement vont générer des réponses contextuelles reflexes afin de répondre à des besoins en fonction de la situation. Les symptômes de TSPT seraient associés à une difficulté majeure à repérer dans l'environnement les nuances contextuelles et contraindrait la capacité à différencier la menace de la sécurité. Ce modèle considère l'implication d'une altération des sous-régions de l'hippocampe qui pourrait

entraîner des récupérations automatiques et récurrentes des souvenirs traumatiques ainsi que du cortex préfrontal médian impliqué dans la mémoire contextuelle et permet le lien entre le contexte, les lieux et les réponses émotionnelles. L'interconnectivité entre le CPFm et l'hippocampe permet un processus d'organisation de caractéristiques multiples dans une représentation temporelle et spatiale cohérente. Le dysfonctionnement de la connectivité entre ces structures peut ainsi provoquer des réponses contextuelles non adaptées et sous-tendre les symptômes de TSPT.

Tableau 3. Synthèse des modèles théoriques sous forme de catégories présentés dans la revue de Liberzon *et al.* (2016)

4. Anatomie et physiologie cérébrale d'intérêt dans le TSPT

De nombreuses études en neuro-imagerie auprès de patients atteints d'un TSPT ont permis de cibler les corrélats neuro-anatomiques et fonctionnels de ce trouble. Les principales régions cérébrales d'intérêt dans la littérature sur le TSPT sont les suivantes :

- **L'hippocampe** : il s'agit d'une structure cérébrale qui permet l'encodage et le rappel de souvenirs en mémoire épisodique (Desgranges *et al.*, 1998; Pitman *et al.*, 2012; Postel *et al.*, 2021; Squire *et al.*, 2004). Des études ont montré des dysfonctionnements physiologiques et une diminution morphologique de cette structure chez les patients avec un TSPT qui serait associée aux effets neurotoxiques des glucocorticoïdes (McEwen, 2007) même si les résultats qui concernent la diminution volumétrique hippocampique ne font pas consensus (Dégeilh *et al.*, 2013; Tapia *et al.*, 2007).
- **L'amygdale** : il s'agit de la structure clé qui joue un rôle crucial pour la réponse de peur et la mémoire émotionnelle (Phelps et LeDoux, 2005). Quelques études ont rapporté des modifications anatomiques dans cette région en lien avec les symptômes de TSPT. C'est surtout sur le plan neurophysiologique que de nombreuses données chez l'humain ont montré une activité exacerbée de cette structure chez des personnes ayant un TSPT. Cette suractivité pourrait sous-tendre les symptômes de TSPT, notamment d'hypervigilance et les reviviscences (Dégeilh *et al.*, 2013).
- **Le cortex préfrontal médian et ventromédian (CPFm et CPFvm)**: les régions frontales et particulièrement préfrontales, récentes du point de vue ontogénétique, dans le développement du cerveau humain (le néo-cortex), permettent le contrôle cognitif et la régulation émotionnelle (Friedman et Robbins, 2022). Comme cela a été déjà abordé (*c.f.* Chapitre 2 – 2. L'émotion et les marqueurs somatiques), le CPFvm est une structure clé dans la régulation émotionnelle : elle permet l'activation de marqueurs somatiques préalablement appris (Damasio, 1994). Cette fonction de rappel physiologique serait ainsi altérée dans le TSPT, où un contexte contenant un ou des stimuli associés au souvenir traumatique va réactiver des réponses somatiques qui ne sont plus adaptées vis-à-vis du contexte (Johnstone *et al.*, 2007; Melara *et al.*, 2018; Powers *et al.*, 2017; Quirk *et al.*, 2006).
- **Le cortex cingulaire antérieur (CCA)** : cette structure permet d'évaluer la valeur de stimuli menaçants et de moduler, voire d'inhiber, les réponses émotionnelles en fonction du contexte. Des études ont montré une diminution du volume du CCA et de

son activité physiologique (Kitayama *et al.*, 2006), et cette atrophie morphologique serait liée aux conséquences d'un stress chronique dû à une exposition traumatique (Pitman *et al.*, 2012). Il y a également une diminution de l'activité de ces régions (Shin *et al.*, 2006). Le CCA est également impliqué dans la recollection mnésique des informations contextuelles. Ces résultats supposent l'échec de la modulation physiologique en fonction du contexte en réponse aux stimuli menaçants (Bush *et al.*, 2000; Malivoire *et al.*, 2018; Van Veen *et al.*, 2001).

D'autres structures et sous-structures sont également impliquées dans le réseau du TSPT et prises en compte dans la majorité des modèles cérébraux : le thalamus, qui est une structure relais permettant le transfert des informations sensorielles à l'amygdale et l'hippocampe, ainsi que l'hypothalamus qui est central dans la régulation physiologique et surtout neuroendocrinienne du stress, par l'axe HHS (Lupien *et al.*, 2018; Olff *et al.*, 2006). Dans la littérature sont également discutées, l'implication plus précise des sous-noyaux de l'amygdale (*basolateral nucleus of the amygdala* : BLA : le noyau basolatéral ; *central nucleus of the amygdala* : CeA : le noyau central ; *lateral nucleus of amygdala* : le noyau latéral: LA) ainsi que de la partie dorsale impliquée du CCA dans la détection de la menace et la régulation par l'inhibition limbique (Bush *et al.*, 2000; Lanius *et al.*, 2010; Liberzon et Abelson, 2016). L'activité de l'insula est également impliquée dans la conscience de soi, la représentation somatique des états émotionnels et des sensations intéroceptives (Lanius *et al.*, 2010; Liberzon et Abelson, 2016).

5. Contrôle cognitif, le stress et le TSPT

L'être humain maintient son équilibre interne, l'homéostasie, grâce aux systèmes nerveux, endocriniens et immunitaires. Un consensus dans la littérature se dégage et montre que les récepteurs de glucocorticoïdes sont situés dans des régions clés du trouble de stress post-traumatique (TSPT) comme l'hippocampe, l'amygdale et le cortex frontal. Le stress chronique peut réduire le volume de l'hippocampe et modifier celui de l'amygdale et du cortex frontal, suggérant des effets neurotoxiques des hormones de stress. Le TSPT est associé à une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ainsi que de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HHT), avec des niveaux réduits de cortisol, de prolactine et de thyrotropine (TSH) chez les patients, liés à la sévérité des symptômes. Les mécanismes de rétroaction complexes peuvent être à la fois considérés comme des facteurs de risques pré-existants qu'il serait ainsi possible de contrer par des interventions contre le

stress chronique sur le cerveau, ou bien ils peuvent aussi être conçus comme une conséquence du traumatisme (Lupien *et al.*, 2018; Olff *et al.*, 2006).

Nous proposons dans cette section de condenser et synthétiser les revues qui portent sur les mécanismes qui interviennent lors de la formation et du maintien des symptômes de TSPT. Nous partons du moment de l'exposition initiale jusqu'aux substrats cérébraux qui sous-tendent le TSPT et qui seraient associés, notamment, à un dysfonctionnement dans les mécanismes de contrôle.

Lorsqu'un événement stressant survient, l'organisme doit s'adapter et rétablir l'équilibre pour faire face aux contraintes de son environnement. Les événements déclencheurs de stress chez la plupart des individus sont souvent imprévisibles, incontrôlables, nouveaux ou perçus comme menaçants. Walter Bradford Cannon, en 1929, définit le stress comme « une réaction de l'organisme devant une menace se traduisant en termes de lutte '*fight*' ou de fuite '*flight*' », et, plus tard la réaction passive '*freezing*' sera intégrée pour représenter le système neurocomportemental dédié au choix des types de réponses défensives (Donahue, 2020; Cannon, 1929).

Au moment de l'exposition à un stress intense, il y a une libération de cortisol et une sollicitation de l'axe HHS. Les fonctions cérébrales vont réguler les réponses de peur, tel que cela a été exposé précédemment (*c.f.* Chapitre 2 – 3. La régulation émotionnelle). C'est la réaction de l'individu face à un stress qui confère ou non une valeur traumatique à celui-ci.

Lors de l'exposition à l'événement traumatique, les systèmes sensoriels projettent leurs informations via le relais du thalamus qui crée une activation du complexe amygdalien afin de donner l'alarme, et l'axe HHS va enclencher toute la cascade endocrinienne et physiologique du système nerveux central (SNC) afin de favoriser une réponse adaptée tel que défini précédemment, par exemple : *fight*, *flight*, *freezing*. Il y a un consensus sur le fait qu'au moment de l'exposition il y aurait deux types d'encodage mnésique qui impliqueraient deux voies distinctes : corticale et sous-corticale. Au stade perceptif, (1) les voies sensorielles vont envoyer les informations à l'hippocampe qui encode normalement les informations multi-sensorielles contextuelles, mais il va être hypo-actif en raison des effets neurotoxiques des glucocorticoïdes dont il possède un grand nombre de récepteurs et qui vont être largement libérés dû au stress aigu (Steudte *et al.*, 2013). (2) Les voies sensorielles vont également projeter les informations vers l'amygdale (plus précisément au noyau basolatéral, BLA, Harnett *et al.*, 2020), qui va être active proportionnellement à la perception sensorielle, c'est-à-dire que plus l'événement va être perçu comme dangereux, plus

l'amygdale va libérer un taux important de neurotransmetteurs excitateurs glutamatergiques.

Le noyau basolatéral et les neurones effecteurs facilitent l'acquisition du conditionnement via la potentialisation à long terme (PLT) (Harnett *et al.*, 2020) et vont constituer l'ensemble du « réseau traumatique », composé des inter-connexions entre le thalamus, l'hippocampe et l'amygdale essentiellement (Garcia, 2017). En effet, la mémoire traumatique repose sur le phénomène de renforcement répété des connexions synaptiques de ce réseau sur le long terme (Ledoux, 2000; Rogan *et al.*, 1997). Tout ce réseau d'activation est sous-tendu par une libération importante de glutamate et potentialise ainsi le réseau traumatique (« *Cells fire together that wire together* », D.Hebb, 1949).

Par ailleurs, les activités fonctionnelles des régions préfrontales (CPFdl, CPFdm et CPFvm) et du cortex cingulaire antérieur (CCA) qui soutiennent le contrôle cognitif sont diminuées : ceci participe au faible encodage en mémoire contextuelle associé à l'hypoactivité de l'hippocampe. Une étude récente auprès des victimes des attentats terroristes de Paris en 2015 dans le cadre du projet « *Remember* », a montré qu'il y aurait une diminution du couplage entre les régions impliquées dans le contrôle et l'inhibition (les gyri frontaux moyen, supérieur et inférieur et le cortex cingulaire) d'une part et le réseau de la mémoire (les parties rostrale et caudale de l'hippocampe, les gyri parahippocampique et fusiforme ainsi que le précunéus) d'autre part. Cette connectivité fonctionnelle sous-tendrait normalement la capacité de supprimer une intrusion mnésique et est absente chez les individus avec TSPT. Ces modifications montrent une altération du contrôle en mémoire épisodique dans le TSPT (Mary *et al.*, 2020).

En ce qui concerne les fonctions exécutives, la diminution de l'activité hippocampique, normalement associée à l'encodage des informations contextuelles, ainsi que des activités des CPF et du CCA, associées elles au contrôle cognitif et à la régulation émotionnelle, soutiendraient la faiblesse du rétro-contrôle émotionnelle dû à l'hyper-activité amygdalienne. L'hippocampe va favoriser le traitement exagéré des caractéristiques similaires au souvenir traumatique dans le traitement des stimuli contextuels quotidiens (Ehlers et Clark, 2000). Comme cela a déjà été abordé, le CPFvm a pour fonction de ré-activer les schémas somatiques préalablement appris : sa faible activation pourrait expliquer les manifestations physiologiques associées au retour du souvenir, hors de son contexte initial (Dégeilh *et al.*, 2013; Liberzon et Abelson, 2016; Tapia *et al.*, 2007; Yehuda *et al.*, 2005). De plus, le noyau central de l'amygdale (CeA) projetant vers les effecteurs du système nerveux

autonome, comme le tronc cérébral et l'hypothalamus, induit les réponses de peur périphériques qui sont anormalement modulées par la fonction du CPFvm. Ainsi, la diminution de l'activité du CPF, du CPFvm et du CCA renforce la persistance et la précision de l'activité amygdalienne et ainsi les circuits de contrôle fonctionnel et donc de contrôle cognitif sont compromis dans le TSPT (Shin *et al.*, 2006).

Ainsi, un consensus se dégage : il y aurait une altération des capacités de contrôle et de régulation émotionnelle due à l'hypo-activité des CPF et du CCA, ainsi qu'une perturbation du contrôle qui permet, normalement, la suppression en mémoire épisodique sous-tendu par l'absence du couplage entre les CPF/CCA et régions hippocampique/précunéus. Ce « réseau traumatique » va sous-tendre les déficits de contrôle cognitif, contrôle qui requiert l'activité pré-frontale (Figure 5, Lanius *et al.*, 2002). La suppression du couplage entre l'hippocampe et le précunéus affecte, par ailleurs, la capacité de contrôle en mémoire épisodique (Mary *et al.*, 2020).

Les personnes qui vivent avec un TSPT doivent tenter d'engager des ressources cognitives considérables afin de faire face à la détresse du retour du souvenir. Cela va se traduire dans le comportement par diverses manifestations sur les plans attentionnel et exécutif : une détection attentionnelle exagérée du caractère menaçant des stimuli, un traitement de l'information altéré et un engagement attentionnel excessif (Ehlers et Clark, 2000).

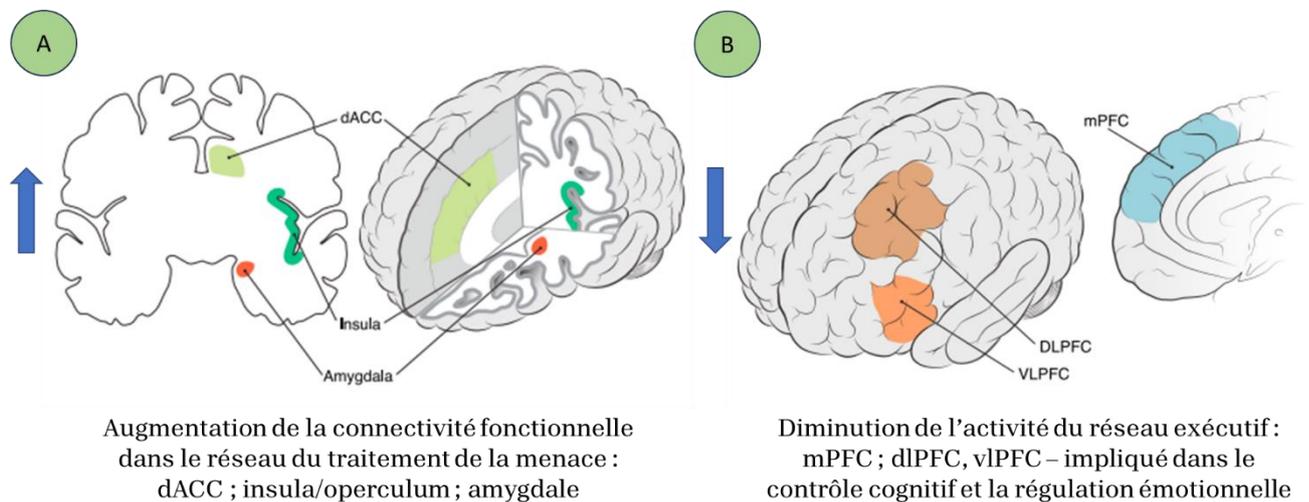


Figure 5. Schéma de l'échec du rétro-contrôle fonctionnel dans le TSPT. Le TSPT résulte d'un échec du contrôle émotionnel et de l'inhibition fonctionnelle des régions limbiques dû à **(A)** une augmentation de la connectivité fonctionnelle des régions de la mémoire de traumatisme et celles de la détection de la menace et **(B)** à une diminution de la fonction d'inhibition des réseaux exécutifs (Liberzon et Abelson, 2016).

Les substrats cérébraux du contrôle cognitif et de la régulation émotionnelle, ainsi que ces capacités - de contrôle cognitif et de régulation émotionnelle -, sont altérés dans le TSPT. Ceci est un des points centraux de notre étude de l'association entre le TSPT et l'épilepsie. Cette association du TSPT et de l'épilepsie sur le plan du contrôle cognitif et de la sémiologie a déjà été évoquée (*c.f.* Chapitre 1 et Chapitre 3). Nous étudions également les mécanismes cérébraux qui pourraient rendre compte de l'association entre le TSPT et l'épilepsie. Nous savons que les régions limbique et paralimbique soutiennent la mémoire traumatique et que leur dysfonctionnement favorise le risque de crises. Nous nous intéressons plus précisément aux liens neurophysiologiques probables entre le réseau du TSPT et celui de l'épilepsie. Mieux comprendre l'interaction entre ces deux réseaux nous semble pouvoir aider à mieux décrire deux aspects : les particularités sémiologique et cognitive du TSPT dans l'épilepsie d'une part et leur l'association.

6. Dissociation et contrôle cognitif

6.1 Définition

La dissociation, terme introduit par le psychiatre suisse Eugen Bleuler en 1911 pour décrire le morcellement de l'identité observé dans la psychose et la schizophrénie, fait référence à un ensemble de critères diagnostiques du DSM-5, indépendant des troubles psychotiques, ce qui prête souvent confusion en psychiatrie (Kédia, 2009). Selon Pierre Janet : « La dissociation psychique peut être définie comme la rupture de l'unité psychique, c'est-à-dire la désunion de fonctions normalement intégrées que sont la conscience, la mémoire, l'identité ou la perception de l'environnement » (Kédia, 2009).

Actuellement, la dissociation est envisagée comme un processus plutôt que comme un symptôme, avec le modèle de "dissociation structurelle" de Onno van der Hart, qui divise la personnalité en deux parties : la partie apparemment normale (PAN) et la partie émotionnelle (PE). La PAN gère la vie quotidienne tandis que la PE réagit aux souvenirs traumatiques par diverses réactions de survie (Kédia, 2009; van der Hart *et al.*, 2006). Etzel Cardeña a également décrit trois formes de dissociation, incluant l'altération de l'état de conscience et la scission de la personnalité (Cardeña, 1994; Kédia, 2009). Malgré les différentes définitions, les mécanismes cognitifs associés à la dissociation restent peu connus. Nous nous intéressons aux mécanismes dissociatifs car ils sont d'une part, associés au TSPT, et d'autre part, ils moduleraient les capacités de contrôle cognitif.

6.2 Dissociation et contrôle cognitif

Sous l'impulsion des travaux de Pierre Janet, des études ont montré que des niveaux élevés d'expérience dissociative seraient liés à des antécédents de traumatisme et qu'il s'agit d'une composante importante du TSPT (Bremner *et al.*, 1992; Freyd *et al.*, 1998; Koopman *et al.*, 1994). Il a été montré que l'émoussement émotionnel est associé à la dissociation et à une mauvaise régulation émotionnelle (Lev-Ari *et al.*, 2021). De plus, il a été montré que le TSPT serait lié à de moins bonnes capacités exécutives, qui seraient notamment influencées par les symptômes dépressifs (Olf *et al.*, 2014). Par ailleurs, une littérature abondante montre une association entre le TSPT, et de façon plus générale les troubles mentaux, et un défaut des capacités exécutives (*c.f.* Chapitre 2 – 3. Le contrôle cognitif et la régulation émotionnelle : un facteur transdiagnostique en psychiatrie et *c.f.* Chapitre 3 – 3. Contrôle cognitif, le stress et le TSPT). Pourtant paradoxalement, il est également mis en exergue que la dissociation pourrait majorer les capacités en contrôle cognitif, et ceci fait l'objet de cette section.

En effet, il a été montré que le contexte attentionnel dans le TSPT peut modérer les effets de la dissociation sur le contrôle cognitif (Banich *et al.*, 2009; DePrince et Freyd, 1999). DePrince et Freyd, (1999) ont avancé que la dissociation pourrait permettre un meilleur contrôle cognitif au cours d'une double tâche. Leur étude a mis en évidence qu'un niveau élevé de dissociation était associé à une augmentation de l'effet d'interférence en tâche de Stroop. En revanche, lorsqu'une tâche de rappel de mots est imposée en même temps que la tâche de Stroop, c'est-à-dire lorsque l'on augmente l'implication de l'attention divisée expérimentalement, l'effet d'interférence diminue. Selon Banich (2009), ce type de résultat est cohérent avec la capacité des sujets dissociés à exercer un contrôle en se dissociant lorsqu'ils sont placés dans un contexte traumatique.

Lanius *et al.* (2010) propose un modèle de sous-modulation et de surmodulation émotionnelle dans le TSPT (*Model of Emotional Under- and Overmodulation in PTSD*). Les auteurs avancent l'hypothèse de deux formes extrêmes de régulation émotionnelle et qu'une modulation neuronale anormalement faible est aussi pathologique qu'une modulation anormalement élevée. Le profil de sous-modulation émotionnelle correspond au schéma classique des modèles du TSPT (*c.f.* Chapitre 4 – 3. Contrôle cognitif et TSPT), et concerne une sous-activation des régions préfrontales médiane et ventrale et du cortex cingulaire antérieur rostral, régions qui permettent normalement la régulation voire l'inhibition des régions limbiques. A contrario, l'amygdale et l'insula antérieure droite (associée aux représentations des aspects somatiques de l'émotion), est en sur-activité à cause de cet

échec d'inhibition. Cet échec de rétro-contrôle physiologique du CPF médian et du CCA rostral sur l'amygdale ainsi que l'insula antérieure droite correspondrait au profil de la sous-modulation.

En ce qui concerne la sur-modulation, Lanius et ses collaborateurs (2010) considèrent qu'il s'agit d'un profil d'activation inverse du premier et qui correspond au sous-type dissociatif du TSPT. Ils postulent qu'en réponse à l'exposition au stress, il y a une sur-activation anormale des régions pré-frontales et du CCA rostral provoquant une hyper-inhibition de l'amygdale et de l'insula antérieure droite. Ainsi, le désengagement subjectif du contenu émotionnel du souvenir traumatique, notamment les symptômes de déréalisation et de dépersonnalisation, serait sous-tendu par cette sur-modulation (*Figure 2*).

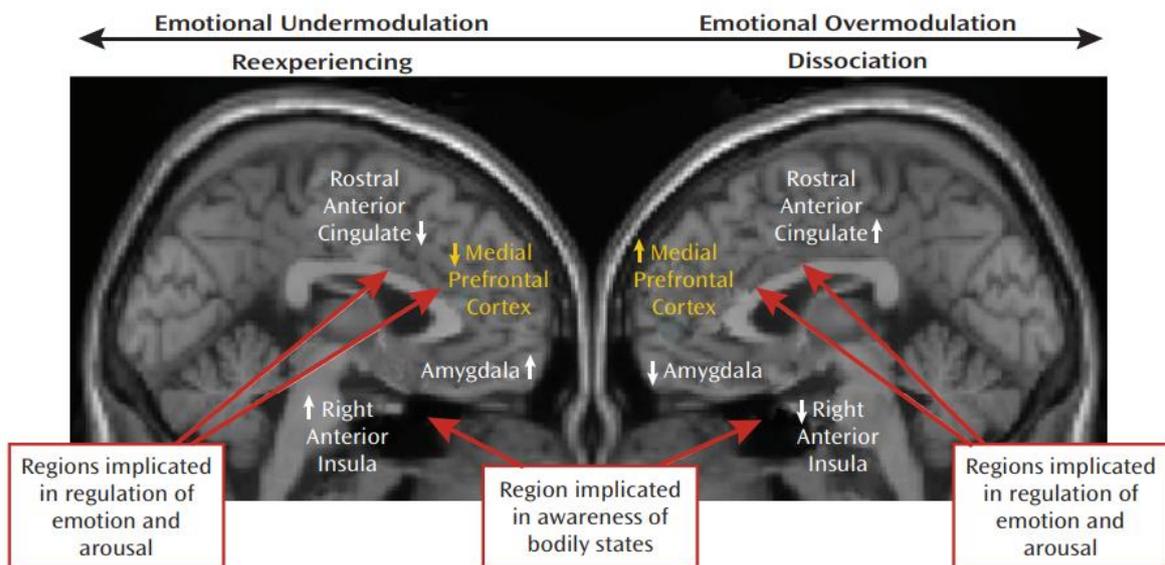


Figure 6. Modèle cérébral de la sous-modulation émotionnelle (reviviscences) et la sur-modulation (dissociation) de Lanius *et al.* (2010)

CHAPITRE 4 : TROUBLES DE STRESS POST-TRAUMATIQUE DANS L'ÉPILEPSIE

Ce dernier chapitre explore la littérature concernant les relations entre le stress, les expositions traumatiques, et le TSPT associé aux épilepsies. Cette analyse se fonde sur deux facteurs communs entre le TSPT et l'épilepsie, le stress et le contrôle cognitif, qui constituent les points de convergence entre ces deux pathologies et sont donc au cœur des recherches de cette thèse. D'une part, le niveau de comorbidités psychiatriques présentes dans l'épilepsie pourrait être associé à des événements stressants vécus ou au fait de vivre avec une maladie chronique. D'autre part, les théories du contrôle cognitif et de la régulation émotionnelle revêtent une importance capitale dans ce travail, car ces capacités sont impliquées dans l'émergence et le maintien des symptômes du TSPT ainsi que dans la perception du contrôle de leurs crises épileptiques par les patients.

Ainsi, le stress et le contrôle sont les deux points de départ essentiels pour explorer, pour la première fois à notre connaissance, les liens entre les événements psycho-traumatiques, le TSPT et l'épilepsie en étudiant leur association sur les plans sémiologique, cognitif et cérébral.

Pour comprendre les origines des liens entre le stress intense et l'épilepsie, il est nécessaire d'examiner les recherches sur les modèles animaux, principalement chez les rongeurs, tant dans les études portant sur le TSPT que sur l'épilepsie. Il est intéressant de noter que de nombreuses données chez l'animal suggèrent un lien potentiellement causal entre le stress et l'épileptogénèse. Il a été proposé que ces résultats permettent de discuter les causes du niveau élevé de comorbidité psychiatrique dans l'épilepsie et soutenir l'hypothèse d'une origine potentiellement traumatique de cette maladie.

Après avoir présenté les définitions et la littérature sur l'épilepsie et le contrôle perçu des crises, celle sur les comorbidités psychiatriques dans les EPR, puis avoir proposé une définition et l'historique du TSPT et de la dissociation sous l'angle des cadres théoriques relatifs au contrôle cognitif et à la régulation émotionnelle, nous abordons le point central de notre thèse : la question des associations complexes bidirectionnelles et dynamiques entre TSPT et épilepsie, ainsi que l'existence d'une sémiologie clinique probablement spécifique du TSPT dans les épilepsies réfractaires. La revue qui suit, est, à notre connaissance, relativement exhaustive - peu d'études ont en fait exploré les liens entre TSPT et EPR-, et constitue les bases théoriques des études de la thèse.

1. Les modèles animaux

Les relations entre le TSTP et l'épilepsie commencent à être étudiées mais restent encore peu connues. De la même manière, les voies physiologiques communes qui peuvent rendre compte des liens entre l'épilepsie et le stress sont encore peu comprises. De façon encourageante, des expériences sur les rongeurs ont permis de donner une impulsion théorique afin de mieux comprendre la relation entre le stress et l'épilepsie.

Une étude chez le rat suggère qu'un stress post-natal précoce (par une séparation maternelle ou par isolation de l'animal) peut accélérer le processus d'épileptogénèse dans le modèle limbique *kindling* qui signifie « embrasement » (Jones *et al.*, 2009; Salzberg *et al.*, 2007) et dans le modèle lithium-pilocarpine (Lai *et al.*, 2006). Il a été également montré dans le modèle kainate qu'un stress social important chez des animaux adultes conduisait à la dépression et favorisait le développement de l'épilepsie d'origine limbique et à une diminution du taux de BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) chez l'animal ayant été exposé au stress prolongé, *Single Prolonged Stress* (SPS) (Becker *et al.*, 2015; Blugeot *et al.*, 2011). Il a été observé une augmentation du BDNF localisée dans l'hippocampe, pendant la phase de consolidation de la mémoire de la peur, qui peut expliquer la persistance durable de la mémoire traumatique dans le modèle animal du TSPT. Cette diminution du BDNF, principalement localisée dans l'hippocampe, est également observée dans le conditionnement à la peur (Takei *et al.*, 2011). Cependant, une diminution du taux de BDNF (et de son ARNm) chez le rongeur est associée à un marqueur de vulnérabilité à la dépression et au TSPT, mais ce marqueur BDNF serait diminué à la suite de l'exposition au stress (Becker *et al.*, 2015; Blugeot *et al.*, 2011; Kozlovsky *et al.*, 2007). Chez l'humain, la diminution du taux de BDNF l'augmentation des glucocorticoïdes dans l'hippocampe, serait d'ailleurs positivement lié à la prévalence ainsi qu'à la gravité du TSPT (Garcia, 2002; Miller *et al.*, 2017).

Dans l'ensemble, ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un processus de "psychoépileptogénèse" par le modèle diathèse-épilepsie, qui considère que les processus émotionnels et physiologiques liés à des événements stressants passés non résolus pourraient induire un état de vulnérabilité au développement d'une l'épilepsie (Bernard, 2016a).

Par ailleurs, selon McFarlane (2010), l'embrasement (« *kindling* ») et l'hypervigilance se développent en même temps, après le conditionnement, lors de l'expression comportementale psycho-traumatique. Cela signifie que le phénomène d'embrasement

physiologique et l'expression comportementale du psycho-traumatisme sont consécutifs à l'activation répétée de la mémoire traumatique et entraîneraient l'émergence de la mémoire intrusive. En d'autres termes, cet embrasement contribue à la formation et à la persistance des symptômes du TSPT (reviviscences et hypervigilance). Par ailleurs, nous savons que le stress entraîne une augmentation du CRF (*Corticotropin Releasing Factor*). Smith *et al.* (1991) ont mis en évidence, chez le rongeur, qu'une augmentation de la libération du CRF (par exemple, lors d'un stress intense), engendre dans l'amygdale une excitabilité pathologique et, plus précisément, une activité épileptiforme, qui provoque des crises d'épilepsie. D'autres études ont également montré que les changements des signaux EEG, induits par l'injection de CRF, ressemblent à ceux produits par le phénomène d'embrasement dans l'amygdale. Après une à trois heures, l'activité épileptiforme, d'abord localisée dans l'amygdale, se propage ensuite dans l'hippocampe dorsal et dans le cortex cérébral, provoquant trois à sept heures plus tard des crises motrices et des pertes de conscience (Ehlers *et al.*, 1983; Weiss *et al.*, 1986). De plus, l'administration intra-cérébroventriculaire du CRF chez le rat produit une apparition tardive de crises ressemblant au phénomène d'embrasement dans l'amygdale (Weiss *et al.*, 1986).

2. Comorbidités psychiatriques et TSPT dans l'épilepsie

Les modèles animaux ont ainsi permis de rendre compte d'un lien évident, peut-être étiologique, entre le stress et l'épilepsie. Ceci pourrait notamment expliquer le niveau de comorbidité psychiatrique dans l'épilepsie. Il en découle selon nous une question de recherche centrale : l'exposition à un stress intense peut-elle favoriser le processus épileptogène et être considérée comme un facteur étiologique ? Dans quelle mesure les comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie représentent-elles un marqueur de cette vulnérabilité ou de sa conséquence ?

En d'autres termes, si un facteur de vulnérabilité thymique est associé à un stress pathologique, cela peut-il jouer un rôle pathogène pouvant favoriser les crises d'épilepsie voire causer le développement d'une épilepsie ? Il a été mentionné, à plusieurs reprises, que le stress était le facteur déclencheur le plus fréquemment rapporté par les patients avec une EPR. Qu'en est-il du lien entre une exposition traumatique et le développement d'une épilepsie ?

Il a été montré que chez les patients épileptiques, la maltraitance affective et sexuelle dans l'enfance est vécue plus souvent que dans la population normale et que cette maltraitance

précoce est un facteur qui peut expliquer le niveau de comorbidités psychiatriques dans les épilepsies (Labudda *et al.*, 2018a). En effet, les auteurs soutiennent l'hypothèse que la durée et la gravité de l'épilepsie à elles seules n'expliquent pas suffisamment le développement de troubles psychiatriques chez les patients atteints d'épilepsie (Labudda *et al.*, 2018a). Une étude antérieure avait déjà montré que les patients atteints d'épilepsie dont les crises pouvaient être sensiblement provoquées par le stress, rapportaient avoir vécu plus d'évènements traumatiques durant l'enfance que ceux qui n'identifient pas le stress comme déclencheur de crises, tel qu'évalué par le *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ), une échelle qui évalue les types de traumatismes dans l'enfance (Lee *et al.*, 2015). Dans une étude explorant la prévalence de symptômes psychiatriques chez des patients souffrant de crises psychogènes non épileptiques (CNEP) et de CNEP avec des crises d'épilepsie, les auteurs estiment l'existence de symptômes de stress post-traumatique, mesurés par l'échelle du PDS-5, à 16,7% des patients faisant des CNEP et des crises d'épilepsie, contre 32,9% des patients souffrant seulement de CNEP (Labudda *et al.*, 2018). Par ailleurs, il a été montré que parmi 27 patients hospitalisés pour une épilepsie, 85% rapportent avoir été exposés à un traumatisme (Rosenberg *et al.*, 2000). La prévalence du TSPT chez les patients avec une épilepsie varie de 1.8% à 35% ($M=14.2\%$) sur 5 publications au total à ce sujet relevées par une méta-analyse de Lu *et al.* (2021). Cette variation est probablement principalement due au fait que la majorité des études ne considère pas le caractère réfractaire de l'épilepsie des patients inclus.

3. Relation temporelle

À la suite d'un séisme survenu en 2011 dans la ville de Kesenuma à l'est du Japon, une étude a publié des données rétrospectives sur les patients admis aux urgences à la suite de cet événement, pour des crises d'épilepsie et ils ont comparé les entrées aux urgences aux patients admis à cette même période au cours des années précédentes (Shibahara *et al.*, 2013). Les résultats ont montré que le nombre de patients admis pour des crises d'épilepsie était significativement plus élevé au cours des 8 semaines qui ont suivi le séisme ($N=13$). Cette étude est la première à observer un lien entre l'émergence de l'épilepsie et un évènement de vie traumatisant. Cette étude doit tout de même être interprétée avec prudence, car l'entrée aux urgences a pu être due à divers malaises (vagaux, CNEP, *etc.*) qui n'étaient pas de l'épilepsie. Dans cette lignée, à partir de données démographiques, issues de la base de données de l'Assurance maladie nationale de Taiwan ($N=6425$), Chen *et al.* (2017), ont eux aussi montré une relation temporelle entre la survenue d'évènements

psycho-traumatiques et l'apparition de l'épilepsie. Selon les résultats de cette étude, les patients atteints de TSPT auraient statistiquement plus de risques de développer une épilepsie. Cette étude corrobore les données de plusieurs autres (Kessler *et al.*, 2012; Rehman *et al.*, 2015; Zeber *et al.*, 2007) qui montrent que les patients atteints d'épilepsie ont davantage de risque de développer un TSPT.

4. Symptômes de TSPT spécifiques à l'épilepsie

Ainsi, les résultats récents que nous venons d'exposer suggèrent fortement que l'exposition peut jouer un rôle causal dans le développement d'une épilepsie. D'autres études permettent de retenir que les patients épileptiques peuvent développer des symptômes de TSPT consécutifs à la dynamique épileptique

En effet, d'autres études ont montré que les patients peuvent développer un TSPT à la suite d'une crise d'épilepsie particulièrement marquante. Cheung *et al.* (2013) estiment que 51% (N=71) des patients atteints d'épilepsie ont développé un TSPT à la suite d'une crise d'épilepsie, contre seulement 22% à la suite d'événements traumatisants tels que mesurés par l'échelle du PDS-5. Ces auteurs sont les premiers à mentionner la présence de manifestations comportementales similaires aux critères des symptômes de TSPT. Parmi les patients qu'ils ont interviewés, 80,3% rapportent tentent d'éviter de penser à leurs crises ou à des éléments qui pourraient les leur rappeler et la plupart d'entre eux ont rapporté se sentir bouleversés émotionnellement en se remémorant leurs crises (95,8%); certains avaient même rapporté des manifestations physiologiques associées à ce souvenir (43,7%). Il est à noter que 7,5% d'entre eux ont rapporté avoir vécu un événement traumatisant avant l'apparition de leurs crises. Cheung et collaborateurs ont comparé les scores à l'échelle mesurant les symptômes de TSPT entre les patients ayant été traumatisés par une crise d'épilepsie et ceux par d'autres événements de la vie. Les résultats suggèrent un effet significativement cumulatif de l'épilepsie sur les symptômes de TSPT. De plus, les auteurs suggèrent que le développement des symptômes de TSPT après une crise d'épilepsie serait influencé par les capacités subjectives d'auto-régulation du comportement. Il a par ailleurs été suggéré que le stress chronique contribue au développement de certaines pathologies en accélérant et/ou en exacerbant des vulnérabilités préexistantes qui varient d'un individu à l'autre (Marin *et al.*, 2011).

Ces résultats soutiennent le fait que la crise d'épilepsie en elle-même peut provoquer des symptômes de TSPT. Labudda *et al.* (2018) nomment « Postepileptic Seizure PTSD » un TSPT

causé par une crise d'épilepsie traumatique sur le plan psychologique. Les auteurs soutiennent qu'il n'y a pas de caractéristique précise permettant de distinguer les crises traumatiques et non traumatiques. Selon eux, il faut cependant différencier les symptômes de type TSPT d'autres comorbidités. Une crise d'épilepsie vécue comme traumatique par les patients et qui aurait donné lieu au développement d'un TSPT (suite à cette crise) est rapportée par 14.9% des patients, et ceux ayant été exposés à des événements traumatiques ultérieurement seraient plus susceptibles de développer de tels symptômes liés à la crise (Mariotti *et al.*, 2021).

Pour mieux appréhender le lien physiologique entre le stress et l'épilepsie, il nous semble important de prendre en compte le fait que le stress, les troubles anxieux et dépressif, semblent partager avec l'épilepsie des anomalies neuroendocriniennes et, plus précisément, un dysfonctionnement de l'axe HHS. Ceci suggère l'existence de caractéristiques physiopathologiques communes d'une nature jusqu'à présent inconnue (Pariante et Lightman, 2008; Zobel *et al.*, 2004). Il semblerait que les récepteurs aux glucocorticoïdes associés à l'activité de l'axe HHS favoriseraient une activité spontanée qui peut être à l'origine de crises du lobe temporal (Wulsin *et al.*, 2016).

Les récepteurs des glucocorticoïdes sont présents dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex frontal, impliqués dans la mémoire et la régulation émotionnelle. Le stress chronique diminue le volume de l'hippocampe et modifie celui de l'amygdale et du cortex frontal, indiquant des effets neurotoxiques des hormones du stress (GC). Ceci souligne l'importance des interventions précoces pour contrer ces effets sur le cerveau (Lupien *et al.*, 2018). De plus, les GC ont un accès au cerveau, notamment aux régions responsables de la mémoire, des émotions et de la régulation émotionnelle, ce qui explique leur impact sur la cognition en cas d'exposition chronique à des niveaux élevés de GC, notamment dans le TSPT (Marin *et al.*, 2011). Ces données sont fondamentales dans le cadre de ce travail de thèse, car le stress chronique associé au TSPT d'une part et à l'épilepsie d'autre part, montrent que cela peut avoir un effet négatif sur les structures impliquées dans le contrôle cognitif et la régulation émotionnelle. Ainsi, cela permet de mieux saisir les liens entre stress, TSPT, épilepsie et contrôle.

Des données ont également montré que les symptômes de TSPT peuvent se manifester durant les crises (pendant la période ictale). Deux études de cas uniques de patients avec une EPR focale sont particulièrement illustratives. Zijlmans *et al.* (2017) présentent l'étude de cas d'un patient épileptique âgé de 20 ans. À la suite d'une exposition

psycho-traumatique, celui-ci a développé une anxiété sévère et des attaques de panique nocturne, associées à une hyperactivité spontanée au cours du sommeil paradoxal, avec l'enregistrement d'une activité épileptique visible à l'EEG, qui ont permis le diagnostic d'une épilepsie focale provenant du lobe temporal gauche au cours de ces épisodes nocturnes de cauchemars. Les auteurs suggèrent que l'épilepsie sensible à l'effet du stress (augmentation du cortisol) sur l'excitabilité neuronale pourrait rendre plus probable la survenue d'une crise d'épilepsie déclenchée par le stress. Les auteurs avancent également qu'il serait possible que la crise ait commencé avant que l'activité épileptogène ne soit visible à l'EEG, auquel cas le déclenchement de la crise serait localisé dans des structures cérébrales profondes. Ceci rejoint ce qui est observé chez l'animal : après une injection de CRF, l'activité épileptique localisée dans l'amygdale se propage ensuite dans le cortex cérébral provoquant quelques heures plus tard des crises d'épilepsie (Ehlers *et al.*, 1983; Weiss *et al.*, 1986). Une augmentation des niveaux d'hormone du stress associée aux cauchemars post-traumatiques pourrait déclencher des crises d'épilepsie par l'activation de la mémoire de la peur. Les reviviscences seraient associées à l'activité du réseau entre l'amygdale et l'hippocampe, impliqué dans les crises du lobe temporal. Une autre étude de cas a été réalisée auprès d'une femme âgée de 21 ans chez qui un diagnostic d'épilepsie temporale a été posé et cette patiente a développé un TSPT à la suite d'une agression sexuelle. Les auteurs ont observé une modification dans la sémiologie de ses crises suite à l'agression, notamment une peur intense et des reviviscences ictales, où ils la voient se comporter comme si elle revivait l'événement (Biran *et al.*, 2020). Les auteurs mentionnent qu'à la suite de l'agression, l'IRM et l'EEG montrent une propagation entre le réseau épileptogène et le réseau associé aux symptômes de TSPT (région temporale-insula-frontale).

Ces données suggèrent un lien physiologique entre le TSPT et l'épilepsie et une probable propagation d'activité des réseaux du TSPT vers le réseau épileptogène. Par ailleurs, le fait de développer un TSPT à la suite d'une crise ou la répétition des crises dans les EPR ainsi que les symptômes de reviviscences et de reproduction du scénario traumatique pendant les crises (période ictale) suggèrent une interaction sémiologique. En effet, tout comme cela a été abordé (*c.f.* Chapitre 1 – 4. Les comorbidités psychiatriques et le stress associés à l'épilepsie pharmaco-résistante), un tableau clinique propre aux patients EPR se dégage dans la littérature. L'objectif de ce travail de thèse sera également de proposer une première définition du tableau clinique du TSPT dans les EPR à partir de la démarche multidimensionnelle.

OBJECTIFS, HYPOTHESES ET METHODOLOGIE GENERALE

L'épilepsie peut occasionner de nombreux troubles psychiatriques comorbides, parmi lesquels le trouble anxieux généralisé et la dépression sont les troubles les plus fréquents. De nombreux travaux suggèrent une relation temporelle entre une exposition à un événement traumatogène et le développement de l'épilepsie. Les troubles dépressifs et anxieux ont un effet plus négatif sur la qualité de vie que les crises elles-mêmes (Jansen *et al.*, 2018). Il semblerait ainsi que l'épilepsie à elle seule ne peut expliquer le niveau de comorbidités psychiatriques, qui serait associé à des expositions traumatiques ayant lieu dans l'enfance (Labudda *et al.*, 2018b). Notre recherche est originale et pionnière, elle étudie les liens entre l'exposition à des événements traumatogènes, les symptômes de TSPT et le contrôle perçu des crises et la régulation émotionnelle et le contrôle cognitif, ainsi que l'influence sur la dynamique épileptique et les modifications cérébrales associées. Nous cherchons à définir la singularité du tableau clinique du TSPT dans les EPR, c'est-à-dire l'association entre le TSPT et l'épilepsie, par une approche d'étude multidimensionnelle qui s'oriente vers l'hypothèse de la « *Psychoépileptogénèse* ».

1. Objectifs et hypothèses générales des études

Pour répondre à nos objectifs nous avons réalisé 5 études. La présentation synthétique suivante résume les objectifs et les hypothèses de la thèse et les études qui ont été réalisées pour y répondre.

Objectif 1 : Evaluer la prévalence de l'exposition traumatique et du TSPT dans les EPR qui pourraient expliquer le niveau élevé de comorbidités psychiatriques chez ces patients :

Etude 1 & Etude 2

Hypothèse : Le niveau élevé de comorbidités psychiatriques dans les EPR est dû à des antécédents traumatiques et au TSPT.

Objectif 2 : Étudier l'association TSPT-EPR sur les deux plans subjectif et sémiologique de la crise épileptique : **Etude 1 & Etude 2**

Hypothèse : Les patients avec une EPR et un TSPT rapportent des manifestations de TSPT dans les périodes inter- et péri-ictale.

Objectif 3 : Mieux décrire et comprendre l'association TSPT-EPR à travers l'étude du contrôle cognitif et ses altérations. Il s'agit plus particulièrement d'explorer l'implication du contrôle cognitif dans la capacité à contrôler volontairement ses crises : **Etude 2 & Etude 3**

Hypothèse : Le contrôle perçu des crises est une habileté qui nécessite des capacités de contrôle cognitif efficaces, notamment lorsqu'il s'agit de traiter des stimuli émotionnels (régulation émotionnelle). Le TSPT affaiblit à la fois les capacités de contrôle cognitif et de contrôle perçu des crises.

Objectif 4 : Étudier l'association TSPT-EPR sur le plan cérébral : *Etude 4 & Etude 5*

Hypothèse : Les patients avec une EPR et un TSPT présenteraient des modifications sur le plan cérébral qui impliqueraient à la fois les régions associées aux symptômes de TSPT et la zone épileptogène.

2. Les cinq études de la thèse :

Etude 1 (page 82)

Cette étude évalue la prévalence d'événements traumatiques vécus au cours de la vie et les symptômes de Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) dans l'épilepsie pharmaco-résistante (EPR) en comparaison à des participants contrôles sains. Nous explorons également la manifestation subjective des symptômes de TSPT pendant les périodes inter et péri-ictale. L'hypothèse était qu'il y aurait une plus grande prévalence du TSPT chez les EPR et qu'ils rapporteraient significativement avoir vécu plus d'événements traumatisants au cours de leur vie que les participants contrôle qui ne souffrent d'aucune maladie chronique. Enfin, les EPR avec un TSPT rapporteraient davantage des symptômes de TSPT inter et péri-ictaux (symptômes d'hypervigilance aux crises, de conduites d'évitements aux facteurs déclencheurs, de reviviscences pendant la crise, *etc.*) que les EPR sans TSPT. Nous avons inclus deux groupes de participants, un groupe de patients avec une EPR ($N=54$) et un groupe de participants contrôle ($N=61$). Nous avons fait passer à chaque participant un ensemble de questionnaires qui évaluent l'anxiété et la dépression, ainsi qu'un questionnaire exploratoire créé dans le cadre de l'étude pour évaluer les symptômes de TSPT liés aux crises (seulement pour le groupe d'EPR) et un questionnaire diagnostique du TSPT.

Etude 2 (page 104)

La seconde étude a pour premier objectif de comparer les symptômes psychiatriques entre des patients avec une EPR et des patients qui souffrent d'une autre maladie chronique non neurologique, le diabète de type 1 (DT1) et la fibrillation auriculaire (FA), afin d'évaluer si la prévalence du TSPT est propre à l'épilepsie ou si elle est consécutive au fait de vivre

avec une maladie chronique. Nous comparons aussi la prévalence des expositions traumatiques, les capacités de régulation émotionnelle ainsi que le TSPT lié aux symptômes de la maladie et la qualité de vie.

Le second objectif est de comparer la capacité des patients à s'auto-contrôler lorsqu'ils ont des symptômes liés à leur maladie ainsi que le TSPT lié à la maladie (crise d'épilepsie, crise de FA, hypo- et hyperglycémie). Notre hypothèse est que les patients avec une EPR présenteraient une plus grande prévalence de TSPT que les autres patients et seraient plus à même de pouvoir contrôler leurs symptômes. Nous avons inclus trois groupes : un groupe de patients avec une EPR ($N=64$), un groupe de patients avec une FA ($N=30$) et un groupe de patients avec un DT1 ($N=28$). Tous ont complété un ensemble de questionnaires qui mesurent la qualité de vie, la régulation émotionnelle, l'anxiété, la dépression, la dissociation, la capacité de contrôle perçu des symptômes de la maladie qui les affectent, les symptômes de TSPT liés aux symptômes de la maladie, ainsi qu'un questionnaire diagnostique du TSPT. Après avoir rempli ces questionnaires, un entretien psychologique a été mené pour évaluer les symptômes cliniques de TSPT, les expositions traumatiques rapportées, et afin de questionner les patients sur leur capacité à contrôler leurs symptômes et les liens qu'ils font entre des antécédents traumatiques et leur maladie.

Etude 3 (page 140)

La troisième étude est centrée sur le contrôle cognitif dans l'EPR. Elle a pour objectif d'une part d'explorer le lien entre le contrôle cognitif et la capacité auto-rapportée de contrôler les crises, et d'autre part d'étudier l'impact des symptômes de TSPT à la fois sur le contrôle cognitif et sur le contrôle perçu des crises. Nous comparons également les performances de contrôle cognitif des patients EPR à celles d'un groupe contrôle sain. Les hypothèses sont que le contrôle cognitif est impliqué dans la capacité à contrôler les crises d'épilepsie, que les symptômes de TSPT diminuent ces capacités et donc que les patients EPR avec un TSPT auraient plus de difficultés à contrôler leurs crises en comparaison avec les patients sans TSPT. Enfin, les patients EPR souffrant d'un TSPT devraient montrer de moins bonnes capacités de contrôle cognitif que les patients EPR sans TSPT, les deux groupes de patients obtenant de moins bonnes performances de contrôle que les contrôles sains. Nous avons inclus deux groupes de participants : un groupe de patients avec une EPR ($N=54$) et un groupe de participants contrôle sains ($N=61$). Nous avons d'abord proposé aux participants d'effectuer une tâche qui évalue leurs capacités de contrôle attentionnel avec

des stimuli neutres, puis une tâche de Go/NoGo émotionnel. Nous leur avons ensuite proposé un ensemble de questionnaires sur l'anxiété, la dépression, la dissociation, et un questionnaire exploratoire créé dans le cadre de l'étude pour évaluer les symptômes de TSPT liés aux crises (seulement pour le groupe d'EPR) ainsi qu'un questionnaire diagnostique qui évalue le TSPT.

Etude 4 (page 168)

La troisième étude est une étude prospective, qui a pour objectif de comparer les réponses métaboliques cérébrales en PETScan entre les patients avec une EPR et un TSPT à traumatisme complexe et les patients EPR sans TSPT. L'hypothèse était qu'il y aurait des différences entre ces deux groupes dans les régions d'intérêt du TSPT (amygdale, hippocampe, etc.). Nous avons inclus trois groupes, un groupe de patients avec une EPR et un TSPT complexe ($N=15$), un groupe de patients avec une EPR sans TSPT ($N=24$) et un groupe de participants contrôle sain ($N=30$). Nous avons fait une analyse prospective des données issues de leur examen en PETScan (18F-FDG-PET) et nous avons fait passer aux patients seulement, et non aux participants contrôles, outre un questionnaire diagnostique du TSPT, différents questionnaires qui mesurent les symptômes cliniques suivants : l'anxiété, la dépression et les symptômes de TSPT liés aux crises.

Etude 5 (page 181)

L'étude 5 consiste à étudier la connectivité cérébrale fonctionnelle chez les patients souffrant d'une EPR et qui présentent un TSPT complexe en les comparant à des patients avec EPR sans TSPT. Nous faisons l'hypothèse d'une différence de connectivité dans les régions d'intérêt du TSPT (amygdale, hippocampe, etc.) ainsi que d'une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre ces régions et la zone épileptogène. Nous avons inclus deux groupes, un groupe de patients avec une EPR et un TSPT complexe ($N=13$), un groupe de patients avec une EPR sans TSPT ($N=11$). Nous avons fait une analyse prospective des données issues de leur examen en SEEG (Stéréoelectroencéphalographie) dans le cadre de leur bilan pré-chirurgical et nous avons fait passer aux patients les questionnaires qui mesurent les symptômes cliniques suivants : l'anxiété, la dépression, les symptômes de TSPT liés aux crises, un questionnaire diagnostique qui évalue le TSPT ainsi qu'un questionnaire qui évalue les traumatismes vécus au cours de l'enfance.

*P*ARTIE 2
ÉTUDES DE LA
*T*HÈSE

ETUDE 1

Post-traumatic stress disorder (PTSD) in patients with epilepsy

Epilepsy & Behavior 121 (2021) 108083
[<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108083>]

Lisa-Dounia Soncin^{a,b}, Aileen McGonigal^{b,c}, Iliana Kotwas^c, Sara Belquaid^{a,d} Bernard Giusiano^{b,e}, Sylvane Faure^{a*}, Fabrice Bartolomei^{b,c*}

***Equally contributed to the study.**

- a. Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cliniques, Cognitives et Sociales, Université Côte d'Azur, 28 Avenue de Valrose 06103 Nice, France.
- b. Institut de Neurosciences des Systèmes, INSERM, Aix-Marseille Université Marseille, 58 bd Charles Livon 13284 Marseille, France.
- c. Service d'Epileptologie et Rythmologie Cérébrale, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France.
- d. Service de Psychiatrie générale, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 30 Voie Romaine 06000 Nice, France.
- e. Pôle de Santé Publique, Hôpital de la Timone, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France.

Correspondence to: Prof. Fabrice Bartolomei, Department of Epileptology and cerebral rhythmology, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France. E-mail: fabrice.bartolomei@ap-hm.fr

Résumé

Cette étude a pour objectif d'estimer la prévalence des expositions traumatogène et des symptômes de trouble de stress post-traumatique (TSPT) chez des patients avec une épilepsie pharmaco-résistante (EPR). En effet, l'anxiété et la dépression dans l'épilepsie sont bien documentées, mais le TSPT reste sous-estimé et mal compris, tandis qu'une ou plusieurs expositions traumatiques et leurs conséquences pourraient expliquer le niveau de comorbidités psychiatriques dans les épilepsies réfractaires.

Nous avons examiné les liens entre les événements psycho-traumatiques, le début de l'épilepsie et la gravité des symptômes de TSPT chez les patients avec une EPR. Notre étude a inclus 54 patients avec une EPR et 61 participants sains. Des questionnaires validés ont été utilisés pour dépister les symptômes d'anxiété, de dépression et de TSPT, avec des entretiens menés pour évaluer la prévalence des symptômes de TSPT et les types d'expositions. Par ailleurs, un questionnaire exploratoire original a été développé pour évaluer la présence du TSPT pendant les périodes inter-ictales et péri-ictales.

Les résultats indiquent que les patients ont déclaré une plus grande exposition aux événement traumatogènes et des symptômes de TSPT significativement plus sévères que les témoins. Soixante-dix-huit pour cent (42/54) des patients (contre 52 %, 4/61 des témoins) ont vécu un événement traumatique, avec 26 %, 14/54 (contre 7 %, 4/61) d'entre eux qui ont un score supérieur au seuil diagnostique de l'échelle qui évalue le TSPT. De plus, 18,6 % des patients ont signalé que le début de leur épilepsie est apparu à la suite d'une exposition traumatogène (au cours de la même année). Les patients présentant des scores élevés de TSPT (au-dessus du seuil diagnostique de l'échelle, $n=14$) ont signalé significativement plus de symptômes de dépression que ceux sans TSPT et ont rapporté des symptômes de TSPT à la fois pendant les périodes inter- et péri-ictales. Dans l'ensemble du groupe de patients, les symptômes d'anxiété (présents chez 72 % des patients) et de dépression (33 %) étaient significativement corrélés aux symptômes de TSPT rapportés par l'échelle.

Cette étude met en lumière une prévalence importante des symptômes de TSPT chez les patients avec une EPR, décrivant un profil clinique spécifique, qui peut englober des symptômes classiques du TSPT qui se manifestent durant la période péri-ictale.

Cette étude souligne le fait que le TSPT peut expliquer le niveau de comorbidité psychiatrique dans les EPR et que c'est un trouble comorbide non négligeable, à étudier, à prendre en compte et donc à prendre en charge.

Mot-clés : *Epilepsie, TSPT, anxiété, dépression*

Abstract

Anxiety and depression in epilepsy are strongly documented but post-traumatic stress disorder (PTSD) is underestimated and poorly known. We studied the links between psycho-traumagenic events (TE), onset of epilepsy, and severity of PTSD symptoms in patients with epilepsy. The study included 54 patients with epilepsy and 61 controls. We used validated questionnaires to screen for anxiety, depression, and PTSD symptoms and we conducted an interview to measure the prevalence of TE. We developed an original exploratory questionnaire to assess the presence of PTSD during interictal and peri-ictal periods. The results show that patients reported more exposure to a TE and presented significantly more severe PTSD symptoms than controls. Seventy-eight percent of patients (*vs.* 52% of controls) had been exposed to a TE, and 26% (*vs.* 7%) had a score above the diagnostic threshold of the PTSD scale. In addition, 18.6% of patients reported that their epilepsy began at the same time as they began to experience PTSD symptoms following a TE. Patients with high PTSD scores (above the threshold, $n = 14$) reported significantly more depression symptoms than patients without PTSD and reported PTSD symptoms both during the ictal and peri-ictal periods. Within the whole group of patients, anxiety (72%) and depression (33%) symptoms significantly correlated with PTSD symptoms reported by the scale. This study shows that patients with epilepsy have increased prevalence of self-reported PTSD symptoms. We describe the clinical picture specific to patients with epilepsy, which may include classical PTSD symptoms but also specific peri-ictal symptoms.

Keywords: *Epilepsy, PTSD, anxiety, depression*

1. Introduction

Patients with epilepsy are affected by psychiatric comorbidities including anxiety and depression, more frequently than the general population [1,2]. These symptoms may compromise their quality of life [3,4] and are even more frequent in patients with drug-resistant epilepsies [5].

There is growing evidence that traumagenic events (TE) are a potential etiologic factor for anxiety and depression. Some studies have suggested that in patients with epilepsy, emotional and sexual abuse in childhood is experienced more often than in the healthy population, and that early maltreatment is a general risk factor for psychiatric comorbidities [6,7]. However, the role of these stressors on epilepsy and psychiatric comorbidities is still poorly understood.

In this context, few studies have focused on the relationships between exposure to trauma, post-traumatic stress disorder (PTSD) and epilepsy. Post-traumatic stress disorder is a psychiatric condition that may occur when an individual lives through or witnesses one or more events in which he or she believes that there is a threat to life or physical integrity and safety, and experiences fear, terror, or helplessness. The symptoms are characterized by re-experiencing the traumatic episode, intrusive thoughts, avoidance behaviors, changes in mood and cognition, and hypervigilance (American Psychiatric Association, DSM-, 2013).

To date, there are limited robust data on PTSD symptoms in epilepsy. The majority of studies have focused on the comparison of PTSD symptoms in patients with psychogenic nonepileptic seizures (PNES) and epilepsy [8,9]. Post-traumatic stress disorder is frequently observed in patients with PNES, with an incidence ranging from 44 to 100% [10]. In contrast, the incidence of PTSD in epilepsy is less well known and, like most psychiatric comorbidities including depression, PTSD is underdiagnosed and undertreated [11]. Studies comparing PNES and epilepsy show that PTSD and depression are more frequent in patients with PNES than in patients with epilepsy [8,12] but also suggest that PTSD could be more frequent in patients with epilepsy than in the general population [13]. In addition, it has been suggested that individuals with PTSD would be statistically more likely to develop epilepsy [14–17]. Several observational studies have mentioned the development of epilepsy following a TE, suggesting a potential etiological link [18–22]. Corroborating this, experimental animal studies have recently shown that in mature rats, significant stress may induce depression in susceptible animals and may promote the development of epileptogenesis [23,24]. In patients with epilepsy, the temporal relation between epilepsy onset and exposure to a TE

is, however, not specified in most articles, and some previously reported patients may have been exposed to a TE either long before or after the onset of epilepsy.

Another important aspect is that seizures themselves could represent a psychological traumatic event [25,26]. One study showed that patients with epilepsy may develop PTSD following a traumatic seizure, developing typical symptoms such as avoiding thinking about their seizures or elements that could remind them of the seizure (64.7%), and/or re-experiencing traumatic seizures (95.8%), and that these symptoms could be associated with physiological changes (43.7%) [25].

The objective of the present study was to provide a comprehensive description of the spectrum of PTSD symptoms in patients with epilepsy. We explore the prevalence of TE related to epilepsy onset and PTSD symptoms in comparison with a healthy control group.

2. Materials and Methods

2.1. Participant selection

The study included 54 patients with epilepsy aged 18–54 years, 27 females and 27 males from all educational and socio-cultural backgrounds. The study was proposed to consecutive patients hospitalized in the video-EEG monitoring unit of the Epileptology department of La Timone hospital in Marseille. Patients were recruited during a 6-month period (2018–2019). They were affected by focal (72.2%) or generalized (9.3%) epilepsy, which in the majority was drug-resistant [27]. All patients who were proposed the study agreed to participate. No patient included in the study had a recorded PNES during this assessment.

We also included 61 control participants, 43 females and 18 males aged between 18 and 50 years, from various educational and socio-cultural backgrounds who were not suffering from any known chronic illness or psychiatric symptoms (*Table 1*). They were recruited among the staff and students at Aix Marseille University and Nice Cote d'Azur University. All control participants volunteered for no remuneration. For all inclusions of patients and control participants, questionnaires were supervised by a qualified psychologist. All the procedures and protocols have been approved by the institutional Ethics Committee and were performed after written informed consent by all of the patients. Participants were interviewed and asked to fill out questionnaires and to note whether they had experienced a TE. In the epilepsy group we specified that the event could be either

related or unrelated to the epilepsy and seizures. Subjects were asked open-ended questions about the possibility of traumatic events in their lives and their temporal relationship to the onset of their epilepsy. We did not use a specific questionnaire for exploring TE.

TABLE 1: Patients Epilepsy and control group descriptive factors

	Epilepsy group	Control group	<i>p</i>
<i>N</i>	54	61	
<i>M/F</i>	27/27	18/43	0.025
Age	<i>M</i> =37.11; <i>SD</i> = 9.56	<i>M</i> =26.54; <i>SD</i> =6.52	0.001
Age at seizure onset	<i>M</i> =18.6; <i>SD</i> = 10.7		
Localization of epilepsy			
<i>Generalized</i>	5		
<i>Temporal</i>	30		
<i>Parietal</i>	1		
<i>Frontal</i>	8		
<i>Other</i>	10		

2.2. Measurement of psychiatric symptoms

To evaluate symptoms of PTSD, we translated into French the PDS-5: *Posttraumatic stress disorder diagnostic scale for DSM-V* [28] (Table 2). This questionnaire was proposed to any participant who felt he/she had been exposed to a TE during his/her lifetime and the scale was completed in relation to the most emotionally salient TE from the person’s point of view. This scale was used to assess re-experiencing symptoms (criterion B), avoidance behaviors (criterion C), changes in mood and cognition (criterion D), and hypervigilance (criterion E). The questionnaire was completed by patients and controls under the supervision of a psychologist. In line with our research objectives, we developed a questionnaire to assess PTSD symptoms more specifically related to epilepsy. We called it “Posttraumatic Stress Disorder for Epilepsy” (PTSD-E) (*supplementary tables*) and used DSM-V semiological criteria and theoretical arguments for PTSD.

Though the first items were designed to evaluate the symptoms during the peri-ictal period, we investigated whether seizures could occur in relation to certain thoughts, situation, and time of day. Second, we explored whether, during the interictal period, patients adopted avoidance behaviors to specific seizure triggers (memories, thoughts, situations). We also assessed whether they were hypervigilant with regard to the risk of having a seizure (over-alert state). The following items measure whether patients report any manifestations of intrusive thoughts (emotions or memories) during the ictal period. Finally,

we assessed the psychological distress that could result from these symptoms in postictal period. The items of the questionnaire were scored as categorical variables ranging from 0 (never) at 4 (always) to create a total score and sub-scale scores (*supplementary tables*). A brief description of the two tools used for post-traumatic stress symptoms (PDS-5 and PTSD-E) is available in *Table 2*.

For generalized anxiety screening, we used the French version of the GAD-7 scale (*Generalized Anxiety Disorder*) with a cutoff score of 7/21 [29]. For major depressive disorder screening, we used the French version of the NDDI-E scale (*Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy*) with a cutoff score of 15/24 [30].

TABLE 2: PTSD Symptoms screening

<i>Instruments</i>	<i>Items Description</i>
Post-traumatic stress disorder diagnostic scale for DSM-5 (PDS-5)	<p>Criterion A items: <i>Scale for any participant who felt he/she had been exposed to a traumagenic event (TE) during his/her lifetime.</i></p> <p>Criterion B items: <i>Reexperiencing symptoms</i></p> <p>Criterion C items: <i>Avoidance behaviors</i></p> <p>Criterion D items: <i>Changes in mood and cognition</i></p> <p>Criterion E items: <i>Hypervigilance</i></p>
Post-traumatic Stress Disorder for Epilepsy (PTSD-E)	<p>Specificity items (peri-ictal period): <i>Investigation if seizures could be expressed in specific ways (occurring in relation to certain thoughts, situation, time of day).</i></p> <p>Avoidance items (inter-ictal period): <i>Avoidance behaviors to specific seizure triggers (memories, thoughts, situations).</i></p> <p>Hypervigilance items (inter-ictal period): <i>Hypervigilant with regards to risk of having a seizure (over-alert state).</i></p> <p>Intrusions items (ictal period): <i>Manifestations of intrusive thoughts (emotions or memories) during the ictal period.</i></p> <p>Distress items (post-ictal period): <i>Psychological distress that could result from all preceding symptoms.</i></p>

2.3. Statistical analyses

A chi-square test of independence was performed to examine the relation between the traumagenic exposure and experimental group. The severity of PTSD symptoms (PDS-5 score) was compared between the epilepsy and control groups using a *t* test.

Furthermore, we created two subgroups within the epilepsy group, based on the PDS-5 clinical scale: patients with a score above the diagnostic score were attributed to the “PTSD+” subgroup and those with a score under the diagnostic score to the “PTSD” subgroup. Based on previous publication [28] we used a cutoff score of 27.5 as a diagnostic threshold. We analysed differences between these subgroups by *t* test of symptoms of PTSD associated with seizures, reported by the PTSD-E questionnaire. We also compared groups by *t* test with regard to anxiety and depression symptoms using total scores of the relevant screening tools. Bonferroni correction for multiple comparisons was applied to control for significance (corrected threshold $p < 0.004$ for 12 tests).

Preliminary data analysis is indicated in *supplemental material*.

3. Results

The subjective temporal relationship between TE and onset of epilepsy is described in *Table 3*. Compared to controls, patients with epilepsy more frequently reported having been exposed to a TE (78% vs. 52%). In the epilepsy group, 26% presented a score above the diagnostic score of the scale compared to 7% in the control group. The proportion of subjects who reported being exposed to a TE is more frequent in the epilepsy group $\chi^2(1, N = 107) = 8$, $p < 0.005$, *Table 3*). Patients presented significantly more severe PTSD symptoms ($M = 27.3$; $SD = 15.4$) than the control group ($M = 14.5$; $SD = 13.8$) as assessed by the PDS-5 ($t(64) = -3.56$, $p = 0.001$, *Table 3*). Fourteen patients were classified as belonging to the PTSD+ (26%) and 40 the PTSD- (74%) subgroups. Moreover, during their interview, 8 (14%) patients reported that their first seizure occurred following a TE, with epilepsy onset occurring within 6 months following the TE (*Table 3*). In addition, two other patients reported repeated exposure to TE during childhood and having developed symptoms of PTSD a few years later, at the same time of the onset of their epilepsy. Thus, a total of 10 patients (18.5%) reported a temporal relationship between a TE and their epilepsy onset, and/or the development of PTSD symptoms (*Table 3*).

Positive correlations were found between the levels of anxiety or depression symptoms and PTSD symptoms in the whole epilepsy sample (*Table 4*). The PTSD+ subgroup ($M = 16.86$;

$SD = 3.53$) scored significantly higher than the PTSD- ($M = 11.88$; $SD = 4.11$) for the depression scale ($t(52) = 4.04$ $p < 0.001$). Eighty six percent of PTSD+ reported a score above the cutoff of the NDDI-E scale compared to 33% of PTSD-. For the anxiety scale, 100% of PTSD+ patients reported a score above the cutoff compared to 75% of PTSD- but this difference of GAD-7 scores between the subgroups was not significant ($t(52) = 1.65$ $p = NS$).

The PTSD-E scale was used to explore the link between PTSD symptoms and seizures. Results are described in *Table 5*. Among the patients, 36.2% reported that seizures tended to be triggered by particular thoughts, situations or times of day; 24.4% reported that they adopted avoidance behaviors (criteria C) in order to avoid situations, places, or thoughts that could trigger a seizure. In addition, 37.6% reported being hypervigilant (criterion E) at the onset of seizures and 38.8% reported that during their seizure (ictal period) they had relived memories or involuntary emotions. We compared PTSD-E scores between PTSD+ and PTSD- subgroups (*Table 5*). PTSD+ reported significantly more PTSD-E items during interictal and peri-ictal periods than PTSD- ($t(52) = 4.53$; $p = <0.001$, *Table 5*). This means that PTSD symptoms associated with seizures were significantly more reported by patients who score above the diagnostic threshold on the PDS-5 clinical scale.

TABLE 3: Post-traumatic Stress Disorder symptoms in epilepsy

	Epilepsy group (N=54)	Control group (N=61)	<i>p</i>
Exposure to TE	42 (78%)	32 (52%)	0.005*
Prior to the onset of epilepsy			
More than 6 months before onset of epilepsy	15 (27%)		
Less than 6 months prior to onset of epilepsy	10 (18.5%)		
<i>Within a few days</i>	6		
<i>Within a few weeks</i>	1		
<i>Within a few months</i>	1		
<i>PTSD developed at the same time of seizure onset following earlier exposure to TE</i>	2		
After epilepsy onset	17 (31%)		
PDS-5' score > 27.5*	14 (26%)	4 (7%)	
PDS-5 Total score	<i>M</i> =27.3; <i>SD</i> =15.4	<i>M</i> =14.5; <i>SD</i> =13.8	< 0.001**** ^a

Descriptive report of exposure to a traumagenic event (TE) and of post-traumatic stress disorder (PTSD) symptoms in epilepsy and control groups.

Abbreviations: TE, traumagenic event; PTSD, post-traumatic stress disorder; PDS-5, Post-traumatic stress disorder diagnostic scale for DSM-5.

*PDS-5's cut-off.

^aBonferroni's correction <0.004; * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.001

TABLE 4: Anxiety and depression symptoms in patients with post-traumatic stress disorder symptoms

4.b Correlation matrix between psycho-emotional measures in Epilepsy group and differences between PTSD+ and PTSD- group.

		PTSD-E	PDS-5	NDDI-E	GAD-7	<i>p</i>
PTSD-E	Pearson's r	—	0.529	0.359	0.288	
	<i>p-value</i>	—	<0.001**** ^a	0.008	0.035* ^a	
PDS-5	Pearson's r	—	—	0.444	0.356	
	<i>p-value</i>	—	—	0.009*	0.039	
NDDI-E	Pearson's r	—	—	—	0.379	< 0.001**** ^a
	<i>p-value</i>	—	—	—	0.005	
GAD-7	Pearson's r	—	—	—	—	
	<i>p-value</i>	—	—	—	—	0.105

4.c Independent sample *T-Test* between PTSD+ and PTSD- groups

		Statistic	df	<i>p</i>	CI (95%)
NDDI-E	<i>Student's t</i>	4.04	52	< 0.001**** ^a	2.505 7.46
GAD-7	<i>Student's t</i>	1.65	52	0.105	-0.653 6.68

Abbreviations: GAD-7, Generalized Anxiety Disorder 7-item; NDDI-E, Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy; PTSD-E, Post-traumatic Stress Disorder for Epilepsy.

TABLE 5: Post-traumatic stress disorder symptoms in ictal and peri-ictal periods

	Group	Specificity	Avoidance	Hypervigilance	Intrusion	Distress	Total score
M; SD	Epilepsy	4.06; 2.96	3.11; 3.1	3.33; 2.80	2.24; 2.31	4.81; 4.27	17.56; 11.4
	PTSD+	6.29; 3.10	5.36; 4.14	4.64; 2.76	3.57; 2.28	7.86; 3.74	27.7; 11.9
	PTSD-	3.27; 2.51	2.33; 2.03	2.88; 2.70	1.77; 2.17	3.75; 3.95	14.0; 8.92
%	Epilepsy	32.6%	24.4	37.6	26.4	38.8	
%	PTSD+	22.6%	17.8%	24.3%	17.2%	27.7%	–
%	PTSD-	10%	6.6%	13.3%	9.2%	11.1%	–
<i>t</i>		3.63	3.59	3.59	2.64	3.40	4.53
df		52.0	52.0	52.0	52.0	52.0	52.0
<i>p</i>		< 0.001****a	< 0.001****a	0.041*	0.011***a	0.001****a	<0.001****a

Description scores for Epilepsy, PTSD+ and PTSD- groups and Independent Samples *T*-Test between PTSD+ and PTSD- groups for PTSD-E score on sub-scales and total score.

Abbreviations: GAD-7, Generalized Anxiety Disorder 7-item; NDDI-E, Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy; PTSD-E, Post-traumatic Stress Disorder for Epilepsy.

4. Discussion

Here, we investigated PTSD symptoms related to psychiatric comorbidities in a cohort of patients with epilepsy in comparison to a healthy control group. Our main results were: 1) patients with epilepsy had a higher prevalence of PTSD symptoms than healthy controls; 2) depression was more frequent in patients with epilepsy presenting with more marked PTSD symptoms; 3) PTSD symptoms may occur during interictal and peri-ictal periods and may interact with seizure semiology. From these results emerge a spectrum of PTSD manifestations in epilepsy summarized in Fig. 1. This model proposes a dynamic view of the relationships between trauma, seizures, PTSD, anxiety, and depression in patients with epilepsy.

4.1. PTSD symptoms in epileptic patients and their relationships with psychiatric comorbidities

Our results show that patients more frequently reported exposure to TE and reported more symptoms of PTSD than healthy controls. Within the general population, the incidence of traumatic exposure during lifetime is estimated at 70.4% worldwide [31] and 72.2% in France [32]. However, while this frequency is very high, the development of PTSD is far less frequent and is estimated to occur in around 5.6% of people who have been previously exposed to traumatic events [33]. This incidence is close to that observed in our control participants: 52% were exposed to a TE and 7% reported PTSD symptoms exceeding the cutoff score of 27.5 on the PDS-5.

However, we found a higher incidence of PTSD symptoms in our sample of patients, since 78% reported exposure to a TE and 26% exceeded the cutoff score for PTSD symptoms on the PTSD-5 scale. These findings reinforce those obtained in preliminary investigations [13,25].

Moreover, the current results show that patients who reported PTSD symptoms above the cutoff score (PDS-5) also had higher scores of depression (NDDI-E) than patients with PTSD scores below the cutoff. However, generalized anxiety symptoms did not differ significantly between these subgroups. This result suggests that depression in epilepsy may be associated with exposure to traumatic events and PTSD. The association of depression, PTSD, and epilepsy requires future investigations to better decipher the underlying mechanisms.

4.2. *Temporal relation between TE, PTSD and epilepsy*

Our results suggest 2 main types of temporal relationships between TE and epilepsy onset in our patients (*Fig. 1, 1.2*). First, some patients developed their epilepsy within 6 months of experiencing a TE or the onset of PTSD symptoms. This temporal relationship was identified in 18.6% of patients and this finding underlines the importance of studying the common pathophysiological pathways between PTSD and epilepsy. Animal experiments have shown that early postnatal stress (maternal separation) may accelerate epileptogenesis in the limbic kindling [34] or in the lithium pilocarpine model [35]. Findings from these animal studies suggest that early-life stress in rats may promote the process of epileptogenesis. More recently, major social stress in vulnerable adult animals has been shown to lead to depression and promote the development of epilepsy in the kainate model of limbic seizures [23,24]. Taken as a whole, these results support the hypothesis of a “psychoepileptogenic” process, considering that emotional and physiological processes related to unresolved past stressful events could induce a state of vulnerability to the development of epilepsy [36].

Secondly, for some patients, PTSD and epilepsy have less evident etiological link: 27% of them reported having been exposed to a TE and having developed symptoms of PTSD long before the onset of epilepsy and 31% reported having been exposed to TE after the onset of epilepsy.

We also noted a separate, distinct profile of PTSD symptoms, also reported in previous studies [25,26], in which PTSD symptoms occurred with regard to the traumagenic effect of a specific seizure or/and of the repeated occurrence of seizures. This impact of seizures was not directly investigated in our study and is difficult to distinguish it from other sources of trauma, stress, and anticipatory anxiety. We integrate this profile into a dynamic model (*Fig. 1, 6.*), which may act as an isolated factor or be linked with other psychopathological features of epilepsy; for example, symptoms of PTSD may manifest during the peri-ictal period, including during seizure semiology (see below).

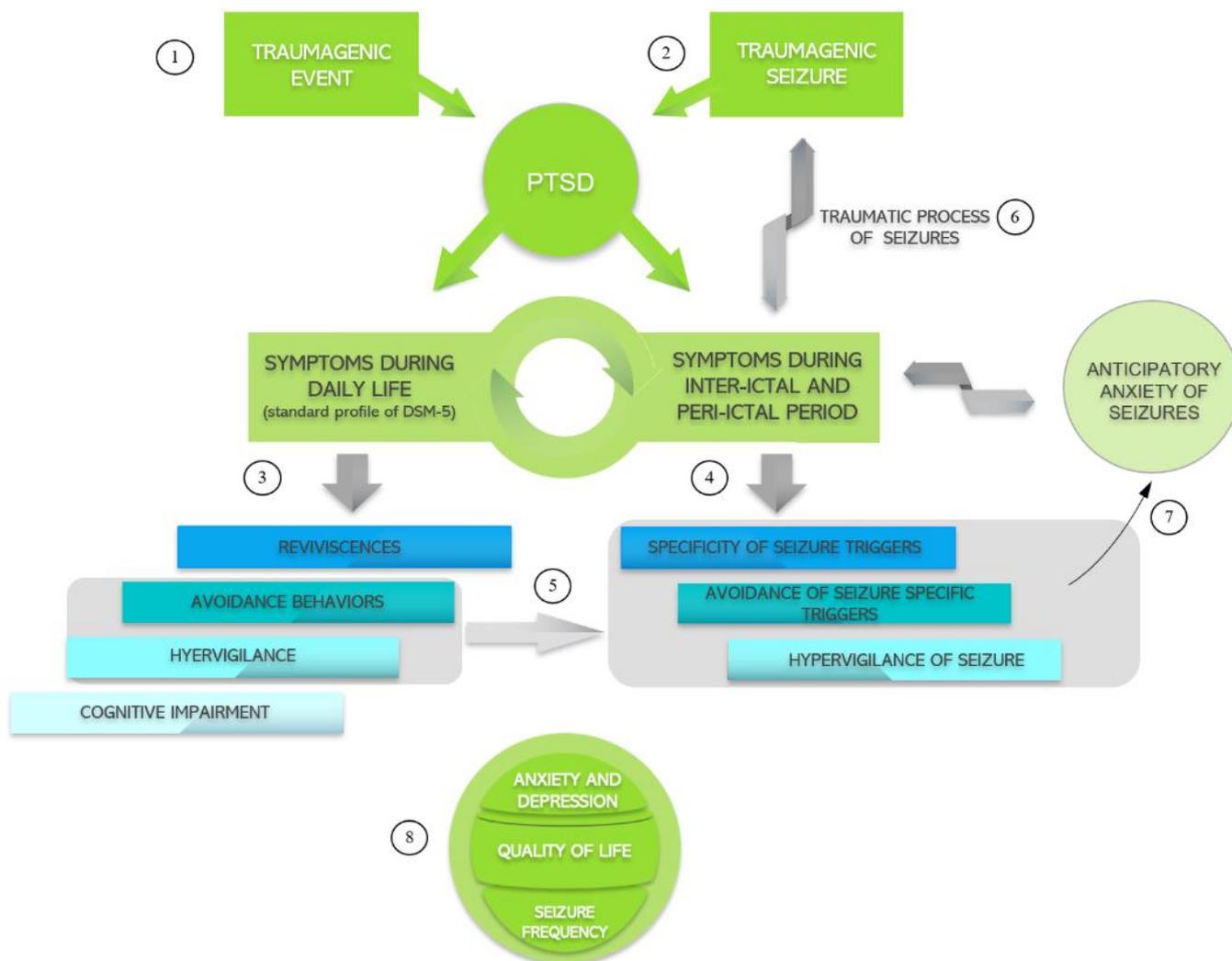


Figure 1: Post-traumatic Stress Disorder spectrum in epilepsy: clinical picture model

Symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD) can result from: **1.** exposure to a traumatic event over the lifetime before or after the onset of the epilepsy **2.** Traumatic effects characteristic of the seizure or a particularly psychologically significant seizure.

3. Symptoms may subsequently occur in daily life, in accordance with the classical semiological criteria referred to in the DSM 5.

4. Symptoms may also merge with epileptic activity, manifesting during pre-ictal and peri-ictal periods and become more severe during this period, depending on the severity of the PTSD.

5. Seizures that may occur in a specific context in relation to the contextual elements of the trauma (fear conditioning theory) may increase hypervigilance and avoidance behaviors to the seizures during inter-ictal and pre-ictal periods.

6. The PTSD symptoms during the peri-ictal period that cause fear of seizures can thus in turn reinforce the trauma associated with the seizures, which we call “the traumatic process of seizures” (*i.e.* patients who have been exposed to a traumatic event in everyday life may also develop symptoms of PTSD because of seizures, related to exposure to traumatic factors during the peri-ictal period).

7. The hypervigilance and avoidance behaviors against specific triggers of seizures during inter-ictal and peri-ictal periods that are characteristic of PTSD are thus accentuated by the unpredictable and anxiety-provoking nature of seizure occurrence, increasing anticipatory seizure anxiety and post-traumatic symptoms of seizures.

8. The complex pattern of PTSD profiles in epilepsy thus increases anxiety and depressive disorders and has a negative impact on quality of life and, in accordance with previous studies, probably on seizure frequency.

4.3. PTSD symptoms specific to epilepsy

We observed that patients with PTSD symptoms reported more PTSD-E items (specifically exploring PTSD features related to epilepsy) during the inter- and peri-ictal periods than patients without PTSD symptoms. So, in addition to the classical symptomatology of PTSD (*Fig. 1, 3*), these symptoms could be associated with seizures (*Fig. 1, 4.5*). Indeed, during the pre-ictal period, patients with PTSD symptoms may relatively frequently identify personal triggers for seizures, related or not to their traumatic memories, which we called “specific triggers of seizures”. This was in contrast with a low prevalence of this in patients with lower levels of PTSD symptoms. Moreover, patients with PTSD symptoms tended to adopt more avoidance behavior against seizure-specific triggers and more frequently reported hypervigilance related to seizures in the interictal period. They also reported experiencing more intrusions (thoughts or memories) during the seizure itself (ictal period) than patients without PTSD symptoms. In this way, some case reports have mentioned that patients with epilepsy with severe PTSD may have a specific seizure semiology, in that re-experiencing of a traumatic memory may occur during the ictal period [37,38]. These findings presuppose an interaction within limbic networks, particularly involving amygdala hyperactivity that characterizes traumatic memory and epileptogenic networks [22,37,38]. Repeated exposure to seizures can act as a reinforcer of PTSD according to a mechanism similar to fear conditioning, one major axis of neurobiological theories of PTSD [39]. The fact that patients with PTSD symptoms report that their seizures may be triggered in a specific way, i.e., in relation to personal factors related or unrelated to previous events, may argue in favor of an association between PTSD and epileptic networks. This specificity is moreover in line with the conditioning models of PTSD, where a conditioned emotional response is associated with a specific neutral stimulus at the time of the trauma [39,40]. In this way, even if a seizure was not the original cause of the PTSD, the repeated exposure to seizures might progressively produce a PTSD reaction, that we called here ‘traumatic process of seizure’.

We found that patients with peri-ictal PTSD symptoms had high prevalence of anxiety and depressive symptoms. Since patients with PTSD symptoms also more readily identified their seizure triggers, this could tend to increase hypervigilance and avoidance symptoms during the interictal period, and as such could be strongly associated with the anticipatory anxiety of epileptic seizures [41] and vulnerability to stress as a seizure trigger [22].

5. Conclusion

This study highlights the importance of traumagenic events and the occurrence of PTSD symptoms in a population of patients with epilepsy. In addition, we found a relationship between PTSD and depression. Recognition of these symptoms should lead to specific management in the future in order to improve the care and quality of life of these patients.

6. Limitations

Some methodological limits of the present study should be considered. First, the sample is based mainly on patients with drug-resistant epilepsies and is not representative of the whole population of patients with epilepsy. The younger, predominantly female control group may constitute a statistical bias for comparison. In addition, the results could be more reliable using a control group with a comparable health status to patients with epilepsy (for example, chronic disease). Regarding the TE, the experiment is self-reported, and it is necessary to consider that the current psychological state (including depression) may influence the recollection of difficult memories or the accentuation of their negative valence. The proposed PTSD-E was exploratory and not based on existing studies of PTSD symptoms; however, since no suitable tool existed, this was a necessary step. The PDS-5 questionnaire is of acceptable psychometric quality [28] but has not yet validated in the French language. In addition, the results should be viewed with caution because the use of the PDS-5 provides a measure of PTSD symptoms but is not a diagnostic instrument. Similarly, regarding measures of anxiety and depression symptoms, the NDDI-E and GAD-7 are both validated screening tools, but not diagnostic instruments or severity scales.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

The authors are grateful to Dr. Stanislas Lagarde, Prof. Agnès Trebuchon, Dr. Lisa Vaugier, Dr. Sandrine Aubert, and Dr. Francesca Bonini of the epileptology department for referring some of the patients studied.

Funding source declaration

Lisa Soncin receives doctoral contract funding from the University of Nice Cote d'Azur (Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cliniques, Cognitives et Sociales).

References

- [1] LaFrance WC, Kanner AM, Hermann B. Chapter 20 psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:347–83. <https://doi/full/10.1111/j.1535-7511.2007.00218.x>
- [2] Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol* 2014;10:175–88. <https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.175>
- [3] Erica KJ, Jana EJ, Michael S, Bruce PH. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:544–50.
- [4] Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: Do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? *Epilepsia* 2010;51:1152–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02582.x>.
- [5] Fiest KM, Patten SB, Jetté N. Screening for depression and anxiety in epilepsy. *Neurol Clin* 2016;34:351–61. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.11.003>.
- [6] Labudda K, Illies D, Herzig C, Schröder K, Bien CG, Neuner F. Current psychiatric disorders in patients with epilepsy are predicted by maltreatment experiences during childhood. *Epilepsy Res* 2017;135:43–9. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.06.005>
- [7] Lee I, Strawn JR, Dwivedi AK, Walters M, Fleck A, Schwieterman D, et al. Childhood trauma in patients with self-reported stress-precipitated seizures. *Epilepsy Behav* 2015;51:210–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.019>
- [8] Diprose W, Sundram F, Menkes DB. Psychiatric comorbidity in psychogenic nonepileptic seizures compared with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;56:123–30. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.037>.
- [9] Myers L, Trobliger R, Bortnik K, Zeng R, Saal E, Lancman M. Psychological trauma, somatization, dissociation, and psychiatric comorbidities in patients with psychogenic nonepileptic seizures compared with those in patients with intractable partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;92:108–13. [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(18\)30956-9/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(18)30956-9/fulltext)
- [10] Fiszman A, Alves-Leon SV, Nunes RG, D’Andrea I, Figueira I. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in patients with psychogenic nonepileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav* 2004;5:818–25. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.09.002>
- [11] Mula M. Depression in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2017;30:180–6. [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(04\)00292-6/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(04)00292-6/fulltext)
- [12] Walsh S, Levita L, Reuber M. Comorbid depression and associated factors in PNES versus epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2018;60:44–56. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.014>.
- [13] Rosenberg HJ, Rosenberg SD, Williamson PD, Wolford 2nd GL. A comparative study of trauma and posttraumatic stress disorder prevalence in epilepsy patients and psychogenic

nonepileptic seizure patients. *Epilepsia* 2000;41:447–52. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00187.x>

[14] Chen YH, Wei HT, Bai YM, Hsu JW, Huang KL, Su TP, et al. Risk of epilepsy in individuals with posttraumatic stress disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Psychosom Med* 2017;79:664–9. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000463>

[15] Zeber JE, Copeland LA, Amuan M, Cramer JA, Pugh MJV. The role of comorbid psychiatric conditions in health status in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:539–46. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.008>.

[16] 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;17:748–58. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.56>.

[17] Rehman R, Kelly PR, Hcm MBA, Husain AM, Tran TT. Characteristics of Veterans diagnosed with seizures within Veterans Health Administration. *J Rehabil Res Dev* 2015;52:751–62.

[18] Shibahara I, Osawa S, Kon H, Morita T, Nakasato N. Increase in the number of patients with seizures following the Great East-Japan Earthquake. *Epilepsia* 2013;54:49–53. <https://doi.org/10.1111/epi.12070>.

[19] 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). *J Behav Med* 2008;31:341–9. <https://doi.org/10.1007/s10865-008-9158-3>

[20] Christensen J, Li J, Vestergaard M, Olsen J. Stress and epilepsy: A populationbased cohort study of epilepsy in parents who lost a child. *Epilepsy Behav* 2007;11:324–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.06.003>.

[21] Gélisse P, Genton P, Coubes P, Tang NPL, Crespel A. Can emotional stress trigger the onset of epilepsy? *Epilepsy Behav* 2015;48:15–20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.010>

[22] Lanteaume L, Guedj E, Bastien-toniazzo M, Magalahaes A, Mundler O, Bartolomei F. Cognitive and metabolic correlates of emotional vulnerability in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(5):522–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301219>

[23] Becker C, Bouvier E, Ghestem A, Siyoucef S, Claverie D, Camus F, et al. Predicting and treating stress-Induced vulnerability to epilepsy and depression. *Ann Neurol* 2015;78:128–36. <https://doi.org/10.1002/ana.24414>

[24] Becker C, Mancic A, Ghestem A, Poillerat V, Claverie D, Bartolomei F, et al. Antioxidant treatment after epileptogenesis onset prevents comorbidities in rats sensitized by a past stressful event. *Epilepsia* 2019;60:648–55. <https://doi.org/10.1111/epi.14692>

[25] Cheung M, Allen RD, Dennis I. The impact of self-efficacy, alexithymia and multiple traumas on posttraumatic stress disorder and psychiatric comorbidity following epileptic seizures: a moderated mediation analysis. *Psychiatry Res* 2013;210:1033–41. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.07.041>

- [26] Labudda K, Illies D, Bien CG, Neuner F. Postepileptic seizure PTSD: A very rare psychiatric condition in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;78:219–25. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.043>
- [27] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
- [28] Foa EB, Mclean CP, Zang Y, Zhong J, Powers MB, Kauffman BY, et al. Psychometric properties of the posttraumatic diagnostic scale for DSM – 5 (PDS – 5) 2016;28:1166–71
- [29] Micoulaud-Franchi JA, Lagarde S, Barkate G, Dufournet B, Besancon C, Trébuchon-Da Fonseca A, et al. Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy Behav* 2016;57:211–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.015>.
- [30] Micoulaud-franchi J, Barkate G, Fonseca AT, Vaugier L. One step closer to a global tool for rapid screening of major depression in epilepsy: validation of the French NDDI-E. *Epilepsy Behav* 2015;44:11–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.011>
- [31] Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Benjet C, Bromet EJ, Cardoso G, et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur J Psychotraumatol* 2017;8. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>
- [32] Husky MM, Lépine J-P, Gasquet I, Kovess-Masfety V. Prevalence and psychological correlates of complicated. *J Post Trauma Stress* 2015;20:251–62. <https://doi.org/10.1002/jts>.
- [33] Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Karam EG, et al. Posttraumatic stress disorder in the world Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2018;47:2260–74. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000708>. Posttraumatic
- [34] Salzberg M, Kumar G, Supit L, Jones NC, Morris MJ, Rees S, et al. Early postnatal stress confers enduring vulnerability to limbic epileptogenesis. *Epilepsia* 2007;48:2079–85. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01246.x>
- [35] Lai MC, Holmes GL, Lee KH, Yang SN, Wang CA, Wu CL, et al. Effect of neonatal isolation on outcome following neonatal seizures in rats - The role of corticosterone. *Epilepsy Res* 2006;68:123–36. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2005.10.005>
- [36] Bernard C. The diathesis-epilepsy model: How past events impact the development of epilepsy and comorbidities. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022418>
- [37] Zijlmans M, van Campen JS, de Weerd A. Post traumatic stress-sensitive epilepsy. *Seizure* 2017;52:20–1. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.010>
- [38] Biran I, Admon R, Gazit T, Fahoum F. Interaction of temporal lobe epilepsy and posttraumatic stress disorder: network analysis of a single case past and current. *History* 2020;11:1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01010>
- [39] Brewin CR, Holmes EA. Psychological theories of posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev* 2003;23:339–76. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00033-3)

[40] Engert F, Bonhoeffer T. Synapse specificity of long-term potentiation breaks down at short distances. *Nature* 1997;388:279–84. <https://doi.org/10.1101/lm.451507>

[41] Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, Micoulaud-Franchi JA. The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1029-9>

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108083>.

Post-Traumatic Stress Disorder for Epilepsy (PTSD-E) questionnaire

Epilepsy Post-Traumatic Stress Disorder for Epilepsy (PTSD-E) items	Never	Sometimes	Quite often	Often	Always
1. Are your seizures triggered by specific thoughts (a memory, person, particular subject,...)?	0	1	2	3	4
2. Are your seizures triggered by specific settings or places? (excluding substances, sleep deprivation,...)	0	1	2	3	4
3. Are your seizures more likely to be triggered at particular times of the day (unrelated to tiredness or waking up,...)?	0	1	2	3	4
4. Do you ever avoid specific memories that could trigger a seizure?	0	1	2	3	4
5. Do you ever avoid specific thoughts or feelings that could trigger a seizure?	0	1	2	3	4
6. Do you ever avoid specific situations or places that could trigger a seizure?	0	1	2	3	4
7. Are you overly alert to the possibility of a seizure?	0	1	2	3	4
8. Is it painful for you to be constantly on alert?	0	1	2	3	4
9. During a seizure, do you ever have involuntary thoughts or emotions?	0	1	2	3	4
10. During a seizure, do you ever involuntarily remember a particular event or thought?	0	1	2	3	4
11. After you have had a seizure, do you ever blame yourself?	0	1	2	3	4
12. After having a seizure, do you ever feel lonely and/or alone?	0	1	2	3	4
13. After having a seizure, do you sometimes have a negative image of yourself or others ("no one can help me"; "I have no drive")?	0	1	2	3	4

Notes: Items 1,2,3 assess the triggering of seizures, if this occurs in a specific way in the pre-ictal period. Items 4,5,6, assess avoidance behaviors to specific seizure triggers (memory, thoughts, situation) in the inter-ictal period. Items 7,8 evaluate hypervigilance with regards to risk of having a seizure (over-alert state) in the inter-ictal period. Items 9,10 measure whether patients report any intrusions (emotions or memories) during the ictal period. Items 11,12,13 assess psychological distress that could result from these symptoms in post-ictal period.

Preliminary data analysis

For the PTSD assessment, we measured the reliability and the construct validity of both questionnaires, PDS-5 and PTSD-E, since the PDS-5 is not yet validated in the French language and the PTSD-E is exploratory and was created for the current study. The construct validity was checked by correlation coefficients with the validated scales: GAD-7 (PDS-5: $r=0.356$; $p < 0.039$; PTSD-E : $r=0.288$; $p < 0.035$) and NDDI-E (PDS-5 : $r=0.444$; $p < 0.009$; PTSD-E : $r=0.359$; $p < 0.008$).

The reliability was checked by Cronbach's coefficients (PDS-5: $\alpha=0.89$; PTSD-E : $\alpha=0.88$). For the PDS-5, a score higher than 27.5, according to the authors [28], is associated with PTSD sensitivity for potential diagnosis. For the exploratory PTSD-E scale, the higher the score, the more likely the occurrence of PTSD in inter-ictal and peri-ictal periods is considered.

The gender and age between the control and epilepsy of all participants has been compare for analysis the match between the both group: the proportion of male and female between epilepsy and control group is significantly different $\chi^2(1, N=115) = 5.05, p < 0.025$, *table 1*) and the control group is significantly younger ($t(112) = -6.19 p < 0.001$).

ETUDE 2

Posttraumatic stress disorder (PTSD), emotion regulation and perceived symptoms control in patients with drug-resistant epilepsy (DRE), atrial fibrillation (AF,) and type 1 diabetes (T1D)

In preparation

Soncin, Lisa-Dounia^{1,2,3}; Rodet, Capucine^{2*}; Aboulmakarim, Mina^{2*}; Giusiano, Bernard^{2,4}; Arthuis, Marie³; Deharo, Jean-Claude⁵; Darmon, Patrice⁶; Ronsin, Olivia⁶; Faure, Sylvane^{1**}; Bartolomei, Fabrice^{2,3**}

**Equally contributed to the article ; *Co-deuxième auteur

¹Université Côte d'Azur, LAPCOS, Nice, France

²Aix Marseille Univ, INSERM, INS, Inst Neurosci Syst, Marseille, France

³APHM, Timone Hospital, Epileptology and Cerebral Rhythmology, Marseille, France

⁴APHM, Hôpital de la Timone, Département de Santé Publique, Marseille, France

⁵APHM, Hôpital de la Timone, Service de Cardiologie, Rythmologie, Marseille, France

⁶APHM, Hôpital de la Conception, Endocrinologie, diabète, maladies métaboliques, Marseille, France

Correspondance to : Prof Fabrice Bartolomei, Department of Epileptology and cerebral rhythmology, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France. E-mail: fabrice.bartolomei@ap-hm.fr

Correspondance to: Professor Sylvane Faure, Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cliniques, Cognitives et Sociales, Université Côte d'Azur, Nice, LAPCOS, France. E-mail: sylvane.faure@univ-cotedazur.fr

Résumé

L'épilepsie pharmacorésistante (EPR) peut être associée à plusieurs troubles psychiatriques comorbides, notamment le trouble anxieux généralisé et la dépression. Il a été montré que les patients atteints d'EPR signalent une exposition accrue à des événements traumatiques et présentent plus de symptômes de trouble de stress post-traumatique (TSPT) que les sujets témoins. Dans l'épilepsie, en plus de la sémiologie classique, les symptômes peuvent s'associer à la dynamique des crises épileptiques. De plus, les patients atteints d'EPR peuvent prévoir et mettre en place des stratégies visant à contrôler les crises, et des études indiquent que le TSPT peut influencer ce contrôle perçu des symptômes.

Notre principal objectif est d'étudier si la prévalence du TSPT et ses caractéristiques sémiologiques dans les EPR sont spécifiques à l'épilepsie ou plutôt la conséquence du fait de vivre avec une maladie chronique. Notre deuxième objectif est de comparer le contrôle perçu des symptômes et les capacités de régulation émotionnelle des patients atteints de maladies chroniques (épilepsie, diabète de type 1 et fibrillation auriculaire), et comment les troubles psychiatriques et émotionnels influençaient ces capacités.

Trois groupes de patients ont été inclus dans cette étude prospective : un groupe de patients atteints d'EPR ($N=64$), un groupe de patients atteints de diabète de type 1 (DT1, $N=28$) et un groupe de patients atteints de fibrillation auriculaire (FA, $N=30$). Tous les patients ont rempli une batterie de questionnaires mesurant la qualité de vie, la régulation émotionnelle, l'anxiété, les symptômes dépressifs, dissociatifs et de TSPT. Deux échelles exploratoires ont également été utilisées : l'une portant spécifiquement sur le TSPT associé à chaque maladie chronique en question (mesure de la manifestation des symptômes de TSPT pendant les épisodes symptomatiques), et l'autre évaluant le contrôle perçu des symptômes pour chaque maladie.

Nous avons constaté que les patients atteints d'EPR rapportent une moins bonne qualité de vie, rapportent plus de difficulté de régulation émotionnelle et présentent davantage de symptômes de dépression, de dissociation et de TSPT comparativement aux deux autres groupes. Les analyses de régression ont montré que les symptômes de TSPT sont principalement associés à de faibles capacités de régulation émotionnelle, aux symptômes dissociatifs et à la manifestation de TSPT liée à la maladie (dynamique TSPT-crise) dans le groupe des patients atteints d'EPR. Les manifestations de stress post-traumatique liées à la maladie étaient significativement plus fréquemment rapportées par les patients atteints d'EPR par rapport aux patients atteints d'une maladie chronique en tant que groupe unique,

et par rapport aux patients atteints de FA et de DT1 analysés séparément. De plus, les patients atteints de FA ont rapporté des capacités de régulation émotionnelle supérieures aux autres groupes. Ils étaient également le groupe de patients qui se percevaient comme le plus capable de contrôler leurs symptômes et employaient le plus de stratégies de régulation émotionnelle pour contrôler leur symptômes (rythme cardiaque).

Cette étude met en évidence principalement la spécificité du TSPT associé à l'épilepsie en évaluant sa prévalence par rapport à d'autres maladies chroniques. L'étude fournit également de nouvelles informations sur les caractéristiques psychologiques, les symptômes psychiatriques et le contrôle perçu des symptômes dans la FA et le DT1. Les symptômes de TSPT liés à la maladie sont présents aussi dans les deux autres groupes, mais se présentent comme plus sévères dans l'EPR d'une part, et le contrôle perçu des symptômes de la maladie est observé dans d'autres maladies chroniques mais diffère d'avec l'épilepsie : dans l'EPR, les patients avec de meilleures capacités de régulation émotionnelle auto-rapportées semblent mieux gérer leurs symptômes. Nous discutons la probable implication de mécanismes dissociatifs dans l'anticipation et le contrôle des crises épileptiques, ainsi que la saillance traumatogène associée au contexte des crises en comparaison aux patients atteints d'une autre maladie chronique.

Cette étude souligne la nécessité de prendre en compte dans les EPR mais aussi dans les maladies chroniques plus largement le TSPT et les troubles psychiatriques, parce qu'ils influencent le contrôle perçu des symptômes. Elle encourage aussi le développement d'outils d'évaluation et de dépistage afin de contribuer à l'amélioration du traitement psychologique des patients atteints d'EPR et de maladies chroniques plus largement.

Mots-clés : *maladies chroniques, TSPT, anxiété, dépression, régulation émotionnelle, contrôle perçu*

Abstract

INTRODUCTION: Drug-resistant epilepsy (DRE) can be associated with several comorbid psychiatric disorders, including generalized anxiety disorder and depression. It has been shown that patients with DRE report more exposure to traumatic events and have more symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD) than healthy control subjects. In epilepsy, there is also a distinct clinical presentation in addition to the classic symptomology of PTSD. Notably, symptoms can manifest themselves in the dynamics of epileptic seizures. Moreover, patients with DRE can foresee and establish strategies aimed at controlling seizures, and studies indicate that PTSD can influence this perceived control of symptoms.

OBJECTIVES: Our main objective was to study whether the prevalence of PTSD and its distinctive features are specific to epilepsy or rather the consequence of living with a chronic disease. Our second exploratory objective was to compare the perceived control of symptoms and emotion regulation abilities of patients with chronic diseases (epilepsy, type 1 diabetes, and atrial fibrillation), and how psychiatric and emotional disturbances influenced these abilities.

METHOD: Three groups of patients were included in this prospective study: a group of patients with DRE ($N=64$), a group of patients with type 1 diabetes (T1D, $N=28$) and a group of patients with atrial fibrillation (AF, $N=30$). All patients completed a battery of questionnaires measuring quality of life, emotion regulation, perceived control of symptoms, anxiety, depressive, dissociative and PTSD symptoms. Additionally, two exploratory scales were used: one addressing PTSD specifically associated with each chronic disease in question (below: disease-related PTSD symptoms), and the other assessing perceived control of symptoms.

RESULTS: We found that DRE patients experience a lower quality of life, encounter greater challenges in emotion regulation, and exhibit more symptoms of depression, dissociation, and PTSD. Regression analyses showed that PTSD symptoms are mainly associated with emotional dysregulation, dissociative symptoms, and disease-related post-traumatic stress manifestation (epilepsy-seizure dynamic) in the DRE group. Disease-related post-traumatic stress manifestations were significantly more frequently reported by DRE patients in comparison with patients with a chronic disease as a single group and in comparison, with AF and T1D patients were analysed separately. In addition, AF patients reported superior emotion regulation skills compared to the other groups. They were also the group that perceived themselves as most capable of controlling their symptoms.

DISCUSSION: This study primarily demonstrates the distinctiveness of PTSD associated with epilepsy by evaluating its prevalence in comparison to other chronic diseases. The study also provides new information on psychological characteristics, psychiatric symptoms, and perceived control of symptoms in AF and T1D. Some disease-related PTSD symptoms (although more severe in DRE) and perceived control of symptoms of the disease are observed in other chronic diseases and do not appear specific to epilepsy. This shows the need to take them into account in chronic diseases, and to develop assessment and screening tools. Ultimately, we hope this will also help improve the psychological treatment of patients with chronic diseases.

Key words: chronic diseases, PTSD, anxiety, depression, emotion regulation, self-control

1. Introduction

Psychiatric comorbidities occur in 53% of Drug-Resistant Epilepsy (DRE) patients, with anxiety and depression being the most prevalent [1]. More recently, the prevalence of posttraumatic stress disorder (PTSD) has been found to be higher in DRE patients than in healthy controls (24% in DRE vs 7% in healthy controls) [2]. DRE patients can develop PTSD following a traumatic event, but PTSD symptoms can also be related to the traumatic impact of seizures [2,3]. PTSD in epilepsy shows a close relationship with seizure symptoms. We developed original measurement tools to assess PTSD symptoms associated with seizures during inter and peri-ictal periods (e.g., avoidance behaviors related to seizure triggers, recollections during ictal periods, hypervigilance to seizures, etc.) [2]. Furthermore, PTSD influences the perceived ability to control seizures [4]. Indeed, some patients can identify warning signs enabling them to anticipate their seizures and implement strategies to manage them. In the case of PTSD, these cues are often specific triggers associated with a traumatic context. DRE patients with PTSD are hypervigilant to seizures and, therefore, manage to control their seizures better than those without PTSD, albeit at the expense of a more severe traumatic symptomatology [4]. Perceived and cognitive control abilities have been discussed in relation to hypervigilance and dissociative symptoms [4].

PTSD also has a direct relationship with other chronic diseases. It is known that people with PTSD are at greater risk of developing chronic disease [5]. Indeed, PTSD leads to the adoption of behaviors that are harmful to health and increases the risk of developing cardiovascular and metabolic diseases [6,7]. Conversely, patients suffering from a chronic somatic disease are more likely to develop psychiatric disorders or psychological distress [8] due to the impact of their health condition on their quality of life. Habbal *et al.* (2022) proposes a model to understand the link between PTSD and the development of cardiovascular disease associate to Disruption of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis due to acute stress is thought to contribute indirectly to ischemic heart disease and the development of cardiovascular and metabolic diseases [9–11]. Sledjeski *et al.* (2008) estimated the ratio of patients T1D who have been exposed to a traumatic event at 7.7% and that 7.8% have symptoms of PTSD; for patients with heart disease, 4.9% at least reported one exposure and 7.5% reported symptoms of PTSD.

In another way, studies indicated that patients possessing strong emotion regulation skills exhibit enhanced abilities to manage conditions such as diabetes [13,14]. Similarly, in the case of heart disease, adaptation to the disease is thought to be helped by emotion regulation [15,16]. There is a link between difficulties in emotion regulation, adaptation to

disease and the development of coronary heart disease, and these difficulties also increase the risk of suffering from coronary heart disease by 76% [17]. Finally, in epilepsy, stress being the trigger most reported by patients [18–21], emotion regulation and learning coping strategies can help patients to better control their seizures but also contribute to reducing the severity of psychiatric symptoms [4,22].

In this context, we proposed a study called "SPIRALE" to investigate whether the prevalence of PTSD and some features (such as hypervigilance to symptoms and avoidance of triggers) found in people with epilepsy are specific to this condition or are a result of living with a chronic disease. We chose to compare DRE patients with two other chronic diseases characterized by fluctuating patient status, in which symptoms manifest themselves in the form of paroxysmal episodes: type 1 diabetes (T1D) and drug-resistant atrial fibrillation (AF).

A second aim was to compare the perceived control of symptoms and emotion regulation abilities of patients with these three diseases and how these abilities are influenced by psychiatric and emotional disorders. We believe that these pathologies share similarities with epilepsy in terms of their impact on quality of life, potential traumatic exposure caused by the disease, and demands placed on daily perceived control of symptoms abilities (glycemic and heart rate control).

2. Method

2.1. Patients

The SPIRALE (Symptoms of Post-traumatic Stress in Adult Drug-resistant Epilepsies: NCT04749901) is a prospective open label single-center, non-interventional study involving 122 adult patients, included in three medical units of the Marseille hospitals (AP-HM) from February 2021 to June 2023. DRE patients ($N=64$) were included in the Epileptology department (APHM, Timone Hospital, Epileptology and Cerebral Rhythmology), AF patients ($N=30$) were included in cardiology department (APHM, Timone Hospital, Cardiology and Rhythmology Department). Finally, Type 1 diabetes patients ($N=28$) were included in the Endocrinology department (Conception Hospital, Endocrinology, diabetes, metabolic diseases). Patients with severe psychiatric or cognitive disorders were not included. Demographic and clinical data are presented in *Table 1*.

Informed consent was obtained from all participants, and all procedures were approved by the Comité de Protection des Personnes SUD-EST1 (2020-A01829-30)

	DRE (N=64)	AF (N=30)	T1D (N=28)	P-value
Age (<i>M; SD</i>)	<i>M</i> =39,80; <i>ET</i> =12,85	<i>M</i> =55,17; <i>ET</i> =12,04	<i>M</i> =39,64; <i>ET</i> =15,18	
Time since onset of disease (in years; (<i>M; ET</i>))	<i>M</i> =13,53; <i>ET</i> =10,30	<i>M</i> =9,48; <i>ET</i> =11,00	<i>M</i> =21,32; <i>ET</i> =12,61	<i>p</i> =NS
F/M	24/40 (37.5%/62,5%)	6/24 (20%/80%)	18/10 (64.2%/35.7%)	<i>p</i> =0.002; <i>X</i> ² = (12.09 ; <i>df</i> =2)
Idiopathic or symptomatic generalized epilepsy	4 (6.25%)	-	-	
Temporal epilepsy	50 (78.12%)	-	-	
Posterior epilepsy	4 (6.25%)	-	-	
Frontal epilepsy	2 (3.125%)	-	-	
Others	4 (6.25%)	-	-	
Left focal laterality	29 (45.31%)	-	-	
Right focal laterality	25 (39%)	-	-	
Bilateral laterality	4 (6.24%)	-	-	
Laterality unknown	4 (6.24%)	-	-	

Tableau 1. Personal, socio-demographic, and descriptive clinical information for the three experimental groups

In this prospective study, patients were selected in the course of their daily routine care, during consultations by their referring physician when they matched the inclusion criteria (*supplementary files*). They were informed and asked to consent to participate in the study. They were given and signed an information and non-objection form. Information about their lifestyle and status, as well as demographic and clinical data, was collected. They then completed each questionnaire independently, after a detailed explanation of each tool and instructions on filling them in. Each patient then had an interview with the hospital psychologist associated with the project and the epileptology department, followed by a debriefing. The entire experimental protocol of the study, as well as the status of the

questionnaires (dependent variables) in relation to the research objectives, is presented in *Figure 1*.

2.2. Psycho-emotional tools and independent variables

Several questionnaires were proposed to the patients exploring different dimensions of their affective life and PTSD-related symptoms.

2.2.1. Validated Questionnaires

Quality of life: the SF-12 is a brief measure of quality of life (validated in French), extracted from the Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey (SF-36) [23,24]. The assessment is divided into eight physical and psychological dimensions, with two composite physical (SCP) and mental (SCM) scores. The higher the score, the better the patient's quality of life.

Emotion regulation: the French version of the Difficulties in Emotion Regulation Scale was used (validated in French), the DERS-F [25,26]. It uses the 36 items of the DERS, the 6-factor structure, and its subscales. It is considered that the higher the score, the more difficulties with emotion regulation are experienced.

Anxiety: the Beck Anxiety Inventory (BAI, validated in French) [27,28] is a questionnaire used to screen for anxiety based on 21 possible symptoms. For each item, a 4-point Likert scale ranging from 0 "Not at all" to 3 "Very much" is proposed. The scoring gives a total score for the following clinical references: minor anxiety (0 to 7 points), mild anxiety (8 to 15 points), moderate anxiety (16 to 25 points), and severe anxiety (26 to 63 points).

Depression: the Beck Depression Inventory-Fast Screen-France (validated in French, BDI-FS-Fr) [29] is a rapid screening and diagnostic questionnaire for depression based on the BDI [30]. It consists of 7 items designed to assess mood over the last two weeks on a 4-point Likert scale, giving a maximum total score of 21 with a pathological threshold of 4.

Dissociation: the Dissociative Experience Scale (validated in French, DES) [31,32] is based on the DSM-IV criteria for dissociative identity disorder and is a screening scale measuring dissociative symptoms using three subscales: amnesia, derealization - depersonalization and absorption. It comprises 28 items for which it is asked to judge the frequency with which the situations described occur on a 10-point Likert scale (0 to 100%). The diagnostic threshold was set at 25.

Post-traumatic stress disorder (PTSD): the Post-traumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (validated in French, PCL-5) [33] is the only questionnaire validated in French to measure the symptoms of PTSD as defined by the DSM-5. It has been determined that a score higher than 31 indicates the presence of PTSD.

2.2.2. Exploratory questionnaires

In addition, six unvalidated questionnaires (including the PTSD-E, which has already been published [2,4,34]) were created as part of this study to meet the research objectives, in particular to document disease-related post-traumatic stress manifestations, perceived control of symptoms and, given the inclusion period (2020-2022), possible repercussions of COVID-19 situation.

Disease-related post-traumatic stress manifestations: three targeted questionnaires were developed to assess post-traumatic stress symptoms associated with disease symptoms. Posttraumatic Stress Disorder for Epilepsy (PTSD-E) has already been used in previous studies by the team [2,4,34]. We have proposed this tool to AF, considering the notion of "crisis" as adapted to AF symptoms, and we have created a specific questionnaire for T1D, with a distinction between hypo and hyperglycemia.

These questionnaires were developed based on the literature on the psycho-emotional aspects of chronic diseases, the DSM-V criteria [35], and patients' own experiences. The wording of the items differs and is targeted according to the pathology concerned: for T1D patients, the Insulin Dependant Diabetes-PTSD (IDD-PTSD) and we proposed PTSD-E to AF patients because it remained suitable for them. Still, each of the three tools measures the following dimensions: hypervigilance to symptoms, anticipatory anxiety, interoceptive phobias, dissociative symptoms at the time of symptomatic episodes, the specific nature of the triggering of symptoms (location, state, thoughts, etc.), avoidance behaviors to potential symptom triggers, reviviscence at the time of episodes, intense fear during the episodes and phobia of symptoms. These questionnaires have been designed in such a way that the higher the patient's score, the more likely it is that PTSD symptoms are linked to episodes of the disease.

Perceived control of symptoms abilities: these questionnaires were designed and developed in the same way as described above to assess disease-related post-traumatic stress manifestations to symptomatic episodes specific to the disease. Specifically, the Seizure Control Scale (SCS) has already been used and published in previous studies [4], and

we have used the same approach to construct a questionnaire to assess symptom control in AF (Heart Rhythm Control Scale, HRCS), and in T1D (Insulin Dependent Diabetes Control, IDD-C). These questionnaires measure the following dimensions: identification of prodromal symptoms, vigilance, strategies for reducing symptoms, and perceived efficacy. The questionnaire is constructed in such a way that the higher the score, the the more they report controlling efficiently their disease-symptoms.

Disruption linked to COVID-19: there were several reasons for collecting these data. Inclusion began close to the epidemic, and health measures were still in force at the time of inclusion, particularly in hospitals. In addition, the study involved people with chronic diseases who may feel particularly vulnerable. A disturbance scale was created with four questions assessing fear of the virus and disturbances associated with the health measures in force. Each question was verbalized by the psychologist-experimenter and the patient was asked to answer on a scale from 0 to 10 (0, not at all disturbed and 10, highly disturbed). This was a secondary variable used as a controlled variable.

2.2.3. Semi-structured psychological interview

Each patient had a focused semi-structured interview after completing the questionnaires. This interview asked about potentially traumatic experiences related and unrelated to the disease, to provide information on whether the patient was considered exposed or unexposed, as well as the type(s) of exposure reported. Then, a more parsimonious assessment on PTSD symptoms was performed according to the DSM-5 [35] by the CAPS (Clinician Administered PTSD Scale for DSM-5) guide [36]. PTSD developed as a result of the disease was also assessed by an interview from a protocol developed in a previous study, which focuses on PTSD developed following an epileptic seizure [3]. Finally, patients were also questioned about their ability to control, their experiences and their feedback on the study. The protocol was supervised and conducted by a psychologist.

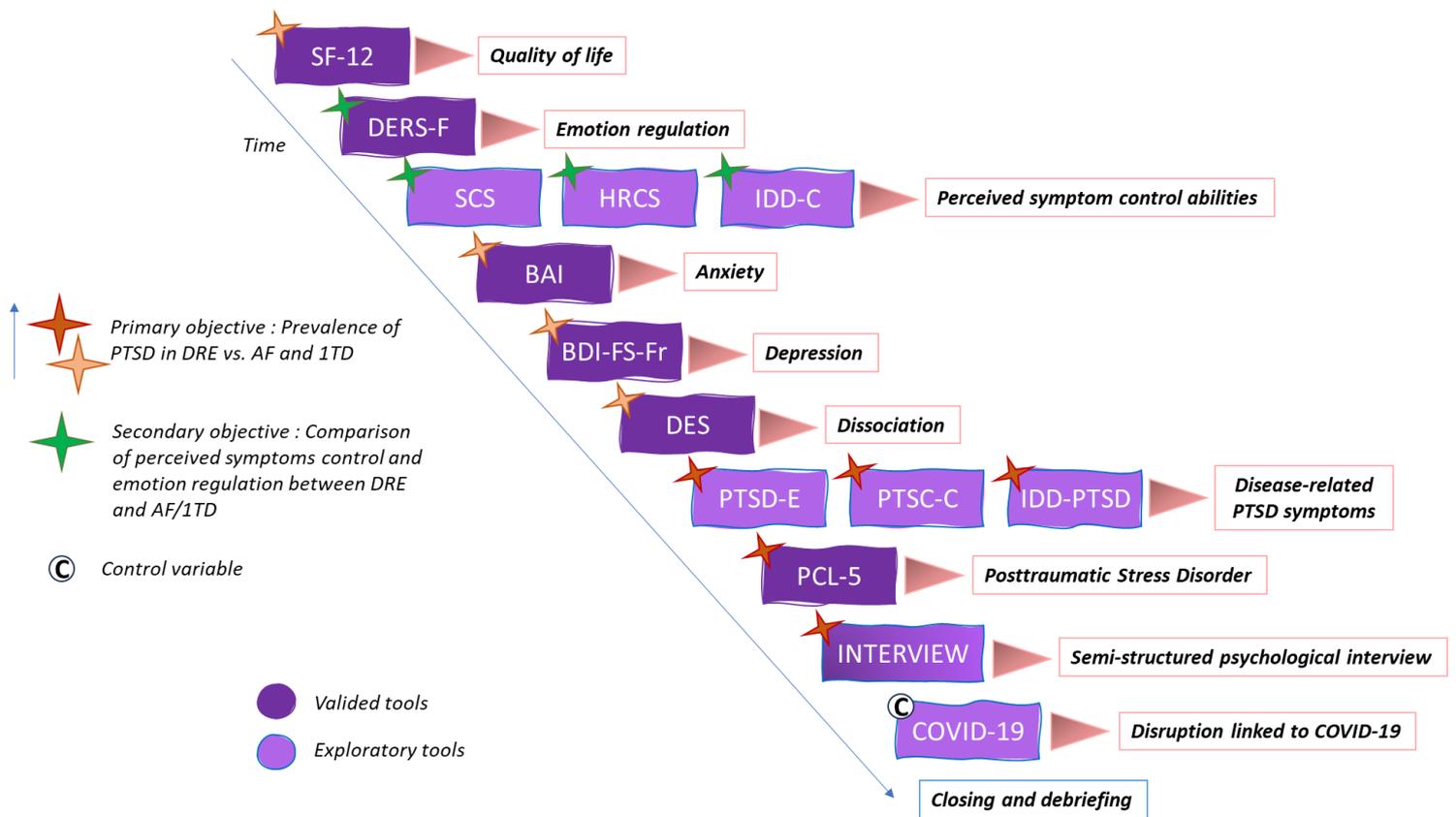


Figure 1: Flow chart of the protocol with the status of the questionnaires (dependent variables) according to the objectives of the study

2.3 Statistical analysis

The main dependent variables were scores on questionnaires measuring quality of life, emotion regulation, anxiety, depression, dissociation, PTSD symptoms and traumatic exposure (exposed or unexposed), and traumatic exposition related to the disease. The *secondary dependent variables* were Perceived control of symptoms abilities and Disease-related post-traumatic stress manifestations (cf. 2.4.2. *Exploratory questionnaires*).

The analysis was conducted in two steps:

1. Two experimental groups were first considered, DRE patients ($N=64$) vs. patients with another chronic disease (T1D and AF, $N=58$), and compared on the main variables using a student's t -test for independent samples.

2. Three experimental groups were then compared: DRE ($N=30$), AF ($N=28$) and T1D ($N=30$), with 30 DRE participants randomly selected from the 64 to ensure homogeneity.

The two experimental groups were compared on all dependent variables for these three selections using a parametric analysis of variance, the t de Student, considering the normal distributions. Anova was performed to compare demographic data.

For the analyses between the three experimental groups - DRE, AF and T1D -, we used the non-parametric Krustal-Wallis version of ANOVA and the post-hoc tests were performed by Dwass-Steel-Cristchlow-Fligner test given the distribution.

Pearson correlation coefficients (and its figures) were calculated for descriptive purpose only, and linear regression was performed on the data. A Khi^2 test was performed for the qualitative variables collected using the exploratory scales: 'disease-related post-traumatic stress manifestations' and 'perceived control of symptoms abilities' as well as for the data from the unvalidated questionnaires.

For taking in to account the multiple tests we applied a Bonferroni correction, with an $\alpha=0.001$ for each test to obtain a global α of 0.05.

3. Results

3.1. Co-variable analysis

We analyzed the influence of the COVID-19 pandemic context on all patients and found no significant correlation with the variables of interest. This suggests that psycho-emotional measures were not significantly influenced by this variable.

We tested the demographic criteria according to the group using an ANOVA (Welch's, *cf. method, table 1*), which did not reveal any significant difference between the groups except for age. The AF patients included was on average older than the T1D and DRE (there was no significant difference between these last two groups): $F(2, 57.6) = 17.3$, $\text{ddl}=57.6$, $p < 0.001$.

In the ANOVA testing the variables dependent on our main objective, post-hoc tests (Games-Howell) show that AF patients regulate their emotions significantly better (DERS-F)

than T1D ($MD = 15.5, p < 0.001$) and DRE patients ($MD = 15.37, p < 0.001$); there is no significant difference between T1D and AF patients ($MD = -0.154, p = NS$).

We checked the effect of age on the emotion regulation variable (DERS-F). There was no significant correlation between age and each experimental group and emotion regulation ($r = -0.013; p = 0.884$). Furthermore, the ANOVA revealed no significant effect of age when the effect of the group on emotion regulation was taken into account $F(1; 116) = 0.516; p < 0.474$.

3.2. Epilepsy and chronic disease

A significant difference for all dependent variables was found between patients with DRE ($N = 60$) and patients with another chronic disease ($N = 58$), patients with AF or T1D combined (Figure 2). Patients with DRE reported lower quality of life ($t_{120} = -3.39, p < 0.001$), less emotion regulation ($t_{120} = 3.04, p < 0.003$), higher levels of anxiety ($t_{120} = 3.23, p < 0.002$) and depression ($t_{120} = 3.10, p < 0.002$), and more dissociative symptoms ($t_{120} = 4.47, p < 0.001$) and more severe PTSD symptoms ($t_{120} = 3.81, p < 0.001$). The Bonferroni correction is $\alpha = 0.008$ for each test.

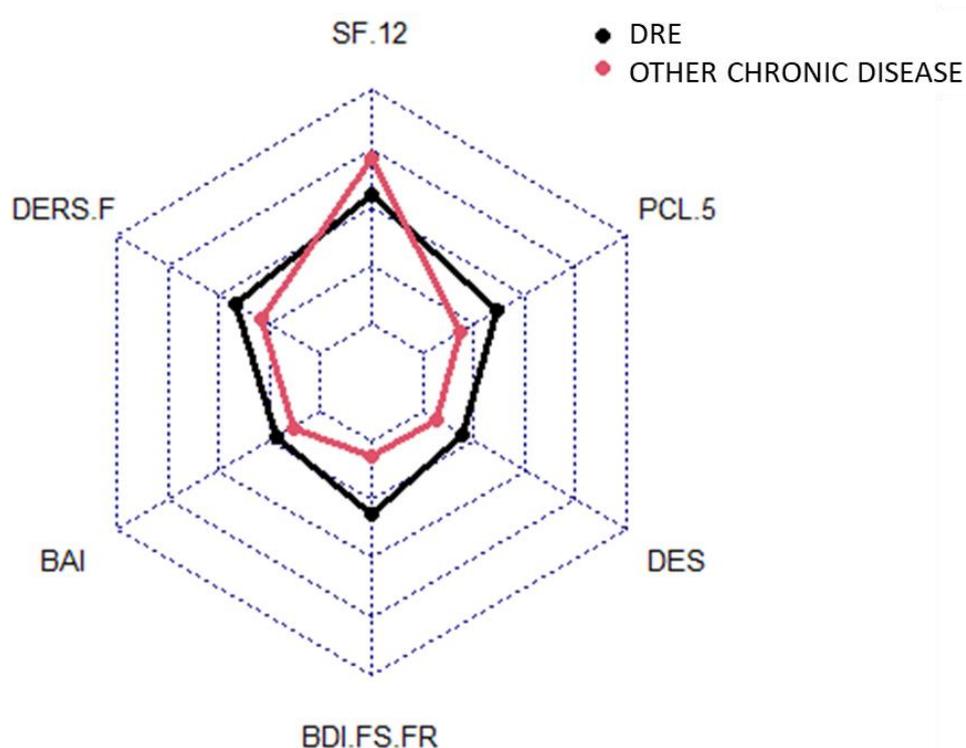


Figure 2. Radar figure showing a comparison of the main variables between patients with epilepsy and other chronic diseases (AF and T1D).

SF.12, Quality of life; PCL-5, PTSD; DES, Dissociation; BDI.FS.FR, Depression; BAI, Anxiety; DERS.F, Emotion regulation.

3.3. Epilepsy vs. AF and T1D

Comparisons using the Kruskal-Wallis test between the three groups - DRE ($N=30$), AF ($N=30$) and T1D ($N=28$) -, revealed the same results as above (*Figure 2*) for most of the main variables: patients with DRE compared with each of the other two groups have a lower quality of life ($H(2), n= 88$) = 9. 59; $p<0.008$; poorer emotion regulation ($H(2), n=88$) = 20.26; $p<0.001$); more depressive symptoms ($H(2), n=88$) = 15.22; $p<0.001$), dissociative symptoms ($H(2), n=88$) = 15.45; $p<0.001$) and PTSD symptoms ($H(2), n= 88$) = 16.41; $p<0.001$. However, there was no significant difference between groups for anxiety symptoms ($p=NS$).

Post-hoc analyses (Dwass-Steel-Cristchlow-Fligner test) showed that DRE and T1D patients did not differ significantly for symptoms of depression ($W=2.72$; $p=NS$). These analyses also showed that AF patients have significantly higher emotion regulation capacity scores than DRE patients ($W=6.20$; $p < 0.001$) and T1D ($W=3.51$; $p < 0.035$). Note that this variable does not seem to be affected by the age of AF patients (*cf. 3.1. Co-variable analysis*). The indices of central tendency and dispersion (mean, standard deviation, median, min. and max. values) for the three experimental groups are presented in *Table 2*.

	DRE (N=64)	AF (N=30)	T1D (N=28)	p-value
SF-12	<i>M</i> =36,1 ; <i>SD</i> = 8,34 ; Min =20 ; Max= 50	<i>M</i> = 42,8 ; <i>SD</i> = 4,56 ; Min =31 ; Max= 53	<i>M</i> = 40,3 ; <i>SD</i> = 7,83 ; Min =21 ; Max= 53	0.008
DERSF-F	<i>M</i> = 98,1 ; <i>SD</i> = 22,3 ; Min=63 ; Max= 144	<i>M</i> = 72 ; <i>SD</i> = 17,2 ; Min =44 ; Max= 112	<i>M</i> = 86,6 ; <i>SD</i> = 23,4 ; Min =54 ; Max= 148	<0.001*
BAI	<i>M</i> =18,1 ; <i>SD</i> =15,9 ; Min=0 ; Max= 59	<i>M</i> = 8,80 ; <i>SD</i> = 5,55 ; Min =0 ; Max= 22	<i>M</i> = 11,3 ; <i>SD</i> = 9,52 ; Min =0 ; Max= 35	0.057
BDI-FS-FR	<i>M</i> =5,81 ; <i>SD</i> =4,45 ; Min=0 ; Max=16	<i>M</i> = 1,87 ; <i>SD</i> = 2,60 ; Min =0 ; Max= 10	<i>M</i> = 3,15 ; <i>SD</i> = 4,11 ; Min =0 ; Max= 15	<0.001*
DES	<i>M</i> =22,5 ; <i>SD</i> = 19,4 ; Min=0 ; Max=73,6	<i>M</i> = 7,95 ; <i>SD</i> = 8,33 ; Min =1,07 ; Max= 39,3	<i>M</i> = 9,16 ; <i>SD</i> = 10 ; Min =0,357 ; Max= 49,3	<0.001*
PCL-5	<i>M</i> =29,1 ; <i>SD</i> =17,7 ; Min=0 ; Max=61	<i>M</i> = 11,6 ; <i>SD</i> = 10,8 ; Min =0 ; Max= 47	<i>M</i> = 17 ; <i>SD</i> = 16,5 ; Min =0 ; Max= 60	<0.001*

Table 2. Indices of central tendency and dispersion (mean, standard deviation, min. and max. values) for the three experimental groups.

SF.12, Quality of life; PCL-5, PTSD; DES, Dissociation; BDI.FS.FR, Depression; BAI, Anxiety; DERS.F, Emotion regulation

*Significant *P* value from Kruskal-Wallis test with Bonferroni's correction

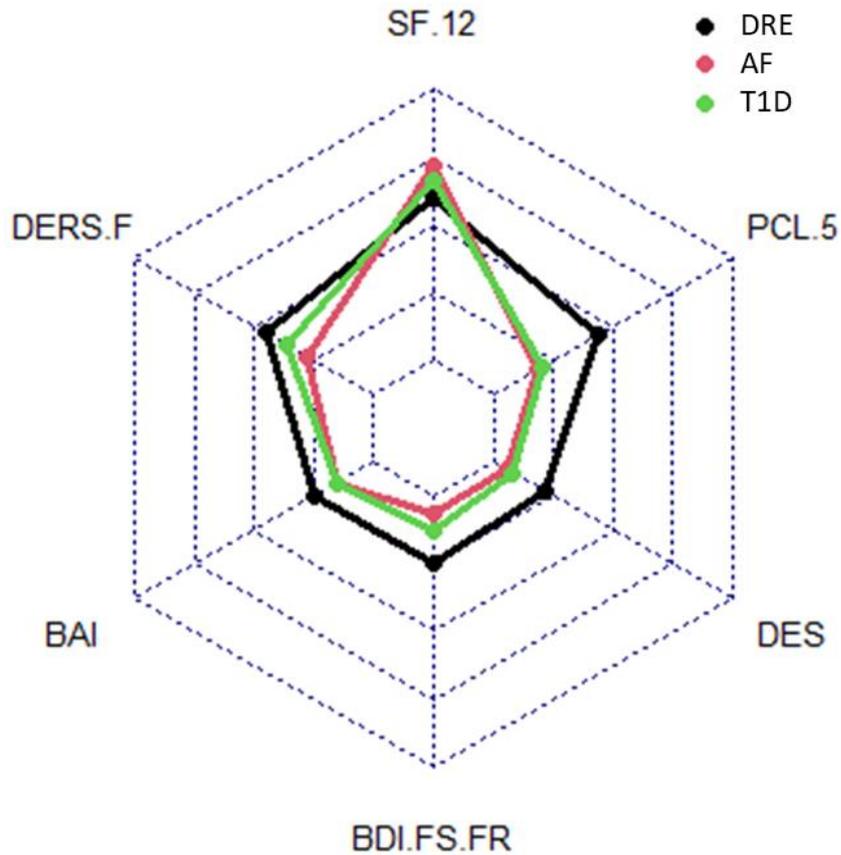


Figure 2: Radar plot comparing the main variables between DRE patients and those with T1D and AF.

SF.12, Quality of life; PCL-5, PTSD; DES, Dissociation; BDI.FS.FR, Depression; BAI, Anxiety; DERS.F, Emotion regulation.

Analysis of the correlation coefficients between the questionnaire scores reveals differences in the matrices between the three experimental groups. The most noteworthy difference appears to involve the “dissociation” variable (*Figure 3*): dissociation shows a significant positive correlation with emotion regulation, anxiety, and depression specifically within the DRE patients’ group, while such correlations coefficients are less significant, if at all in the other groups.

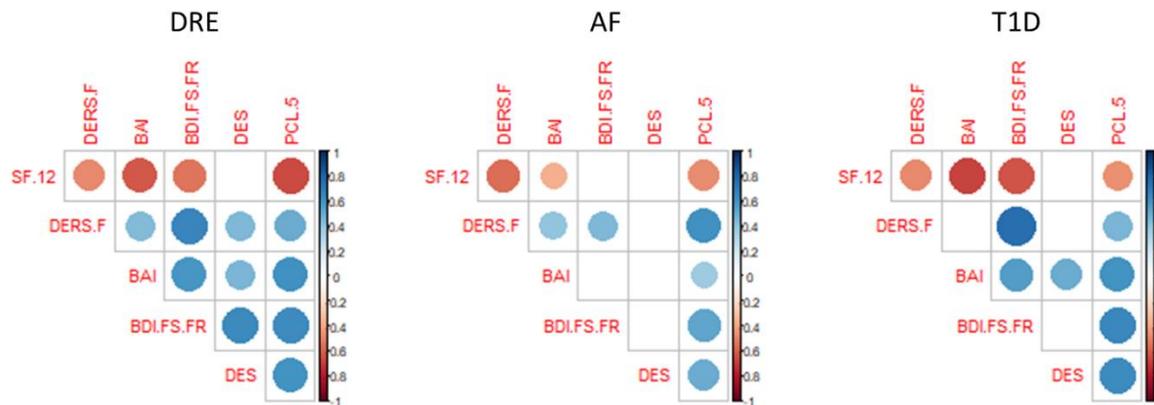


Figure 3: Correlation matrix between the main variables for each experimental group. SF.12, Quality of life; PCL-5, PTSD; DES, Dissociation; BDI.FS.FR, Depression; BAI, Anxiety; DERS.F, Emotion regulation.

Legend: White boxes: non-significant correlations significant $P > 0.05$.

Orange, negative correlation; Blue, positive correlation; Size, correlation value.

3.4. Traumagenic exposure and symptoms of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)

The description and type of exposure or symptoms reported during the interview and by the PCL-5 scale are reported in *Table 3*. χ^2 analysis reveals that DRE patients didn't report having been more exposed to traumatic events than patients with other chronic disease: T1D patients and AF patients ($\chi^2=3.821$, $df=1$; $N=122$, $p=0.05$). Secondly, DRE patients did not significantly report having been more exposed to PTSD symptoms following episode/crises of their disease than T1D and AF ($\chi^2=0.95022$, $df=1$; $N=122$, $p=0.3297$). However, patients with a diagnosis of PTSD following the psychological interview and the PCL-5 scale. DRE are significantly more affected by PTSD than other patients with another chronic disease ($\chi^2=8.105$, $df=1$; $N=122$, $p=0.004414$).

	DRE (N=60)	AF (N=30)	T1D (N=28)
Exposed	58 (90.6%)	26 (86.6%)	18 (64.2%)
Unexposed	6 (12.5%)	4 (13.3%)	10 (33.3%)
<i>Single direct exposure</i>	22 (34.3%)	19 (63.3%)	7 (25%)
<i>Repeated direct exposure</i>	35 (54.6%)	7 (23.3%)	9 (32.2%)
<i>Indirect exposure</i>	1 (1.5%)	0	2 (7.2%)
Traumatic symptoms episode/crisis	44 (68.7%)	18 (60%)	16 (57.2%)
PTSD diagnosis (interview and PCL-5)	23 (35.9%)	1 (3.3%)	6 (21.42%) *

Table 3. Descriptive tables of information relating to traumatic exposure collected during the psychological interview.

*Significant *P*-value with Bonferroni's correction

Concerning PTSD symptoms measured by the PCL-5, the DRE group reported significantly more severe PTSD symptoms self-reported ($M=29.1$; $SD=17.7$; $N=30$) than AF ($M=11.6$; $SD= 10.8$, $N=30$) and T1D ($M=17$; $SD=16.5$; $N=28$). Post-hoc comparisons showed significant difference between the DRE and AF groups ($W=5.72$, $p<0.001$) but no significant difference between DRE and T1D groups ($W=3.79$, $p=0.020$), and between the AF and T1D groups ($W=1.18$, $p=0.681$).

The number of patients above the diagnostic thresholds for the validated clinical scales is presented in absolute numbers and percentages in *Table 4*. According, to the PCL5 scores, 36% of DRE fulfilled the diagnosis of PTSD (as compared to 3% of AF and 21% of T1D).

	DRE		AF		T1D		<i>p</i> -value (Kruskal-Wallis)
BAI							0.008
	<i>MINOR</i>	17 27%	12 40%	14 50%			
	<i>MILD</i>	23 36%	11 37%	8 29%			
	<i>MODERATE</i>	12 19%	7 23%	2 7%			
	<i>SEVERE</i>	12 19%	0 0%	4 14%			
BDI		37 58%	6 20%	11 39%			<0.001*
DES		19 30%	1 3%	2 7%			<0.001*
PCL-5		23 36%	1 3%	6 21%			<0.001*

Table 4. Number of patients per group above the diagnostic thresholds of the clinical scales. PCL-5, PTSD ; DES, Dissociation ; BDI.FS.FR, Depression ; BAI, Anxiety.

*Significant *P*-value with Bonferroni's correction

With regard to the original questionnaires targeting disease-related post-traumatic stress manifestations (epileptic or AF seizures, hypo and hyperglycemia), we consider patients' responses to the scales in percentages according to the three dimensions previously considered for the questionnaires (*cf.* Method, 2.4.2. : PTSD-E, HRCS, IDD-PTSD; hypervigilance to symptoms, anticipatory anxiety, interoceptive phobias, dissociative symptoms at the time of symptomatic episodes, the specific nature of the triggering of symptoms (location, state, thoughts, etc.), avoidance behaviors to potential symptom triggers, reviviscences at the time of episodes, intense fear during the episodes and phobia of symptoms. These data are summarized in *Table 5*, along with the χ^2 results. For the percentages, a threshold of 2 was considered, *i.e.* the patient's response was considered when he answered at least "*Moderately*" to the item, and the responses to the dimensions were considered as qualitative variables presented as percentages (*cf.* Statistical analysis).

	DRE (N=64)	AF (N=30)	T1D (N=28)		χ^2
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	Hypoglycemia <i>n</i> (%)	hyperglycemia <i>n</i> (%)	
Hypervigilance to symptoms	42(70%)	11(37%)	21(75%)	17(61%)	$\chi^2(3)= 10.3 ; p=0.016$
Anticipatory anxiety of symptoms	36(61%)	10(34%)	17(61%)	8(29%)	$\chi^2(3)=10.4 ; p=0.016$
Interoceptive phobias	28(48%)	8(27%)	4(16%)		$\chi^2(3)=12.6 : p=0.005$
Dissociative symptoms (at the time of symptomatic episodes)	31(52%)	4(15%)	13(46%)	5(20%)	$\chi^2(3)=16.4 ; p<0.001^*$
The specific nature of the triggering of symptoms	29(49%)	7(24%)	7(26%)	7(26%)	$\chi^2(3)=7.23 ; p=0.065$
Avoidance behaviors to potential symptom triggers	28(47%)	5(17%)	3(13%)	3(11%)	$\chi^2(3)=18.6 ; p<0.001^*$
Reviviscences at the time of episodes	13(22%)	4(13%)	2(10%)	2(7%)	$\chi^2(3)=4.32 ; p=0.229$
Intense fear during the episodes	26(43%)	11(37%)	8(29%)	3(11%)	$\chi^2(3)=13 ; p=0.005$
Phobia of symptoms	-	-	9(32%)	1(4%)	$\chi^2(1)=2.83 ; p=0.093$

Tableau 5. Descriptive table of the responses of patients in the three experimental groups on scales assessing Disease-related PTSD symptoms and Khi^2 results.

*Significant p -value with Bonferroni's correction

Multiple linear regression was performed on the DRE patients' group with PCL-5 scores (which measure PTSD symptoms) as the dependent variable (y) and scores on the other questionnaires (x_i) as the independent variables. The results show that in the presence of all the other variables, DERS-F (emotion regulation), DES (dissociation) and PTSD-E are the variables that best explain the PCL-5 scores.

Model Fit Measures					Overall Model Test			
Model	R	R ²	Adjusted R ²	RMSE	F	df1	df2	p
1	0.838	0.703	0.666	9.03	18.9	7	56	< .001*

Model Coefficients - PCL-5

Predictor	Estimate	SE	t	p
Intercept	0.99123	10.9652	0.0904	0.928
SF-12	-0.24482	0.1996	-1.2263	0.225
DERS-F	0.16187	0.0717	2.2575	0.028*
BAI	-0.02312	0.1343	-0.1722	0.864
BDI-FS-FR	0.60603	0.3936	1.5397	0.129
DES	0.21672	0.0884	2.4506	0.017*
HRCS	0.00291	0.0932	0.0312	0.975
PTSD-E	0.35192	0.0942	3.7355	< .001*

Table 6. Multiple linear regression for all independent variables in DRE group

*Significant P -value with Bonferroni's correction

3.5. Perceived control of symptoms in patients with chronic diseases

In the same way as for the disease-related post-traumatic stress manifestations scales, data from the qualitative analyses of the items in the questionnaires on perceived control of symptoms in chronic diseases were compared using a χ^2 (Table 7). These scales refer to perceived symptom control abilities of the symptomatic episodes reported by patients, such as glycaemia control in T1D (hypo- and hyperglycemia), cardiac rhythm control in AF and epileptic seizure control (DRE). These questionnaires were processed by considering the following dimensions as qualitative variables of perceived control of symptoms: identification of prodromal symptoms, vigilance, strategies for attempting to reduce symptoms and perceived efficacy (*cf.* Method, 2.4.2). For the percentages, a threshold of 2 was considered, *i.e.* the patient's response was considered when he/she answered at least "Moderately" to the item, and the responses to the dimensions were considered as qualitative variables presented as percentages (*cf.* Statistical analysis).

	DRE (N=64)	AF (N=30)	T1D (N=28)		χ^2
	n(%)	n(%)	Hypoglycemia n(%)	hyperglycemia n(%)	
IDENTIFICATION	42(66%)	12(40%)	26(93%)	20(71%)	$\chi^2(3)=18.6$; $p<0.001^*$
Physical/Sensory	-	9(30%)	27(96%)	22(79%)	$\chi^2(2)=31.4$; $p<0.001^*$
Emotion/Mood	-	4(13%)	16(57%)	10(36%)	$\chi^2(2)=12.2$; $p=0.002$
Physical vigilance	42(66%)	13(43%)	23(82%)	18(64%)	$\chi^2(3)=9.64$; $p=0.022$
Emotional vigilance	37(58%)	13(43%)	18(64%)	17(61%)	$\chi^2(3)=3.05$; $p=0.383$
STRATEGIES	33(55%)	9(30%)	-	-	$\chi^2(1)=3.84$; $p=0.050$
Behavioural/Safety	43(67%)	17(57%)	-	-	$\chi^2(1)=0.979$; $p=0.322$
Physical/Sensory	25(39%)	13(43%)	-	-	$\chi^2(1)=2.56$; $p=0.110$
Cognitive	21(33%)	8(27%)	-	-	$\chi^2(1)=0.362$; $p=0.548$
Emotional	22(34%)	15(50%)	9(32%)	7(25%)	$\chi^2(3)=4.28$; $p=0.232$
PERCEIVED EFFICACY	-	-	-	-	
Avoid episodes/crisis	12(19%)	7(23%)	-	-	$\chi^2(1)=0.671$; $p=0.880$
Reduce the intensity of symptomatic episodes/crisis	15(23%)	9(30%)	7(25%)	6(21%)	$\chi^2(3)=0.671$; $p=0.880$

Tableau 7. Descriptive table of the responses of patients in the three experimental groups on scales assessing perceived control of symptoms abilities of the symptomatic episodes of the disease and χ^2 results.

*Significant P -value with Bonferroni's correction

For descriptive purpose, correlation matrices show relationships between questionnaires measuring perceived control of symptoms and disease-related post-traumatic stress manifestations (Figure 4). We observe a clear difference between the correlations associated with symptom-related PTSD in DRE patients (PTSD-E) compared with the other experimental groups (AF, PTSD-C and T1D, IDD-PTSD).

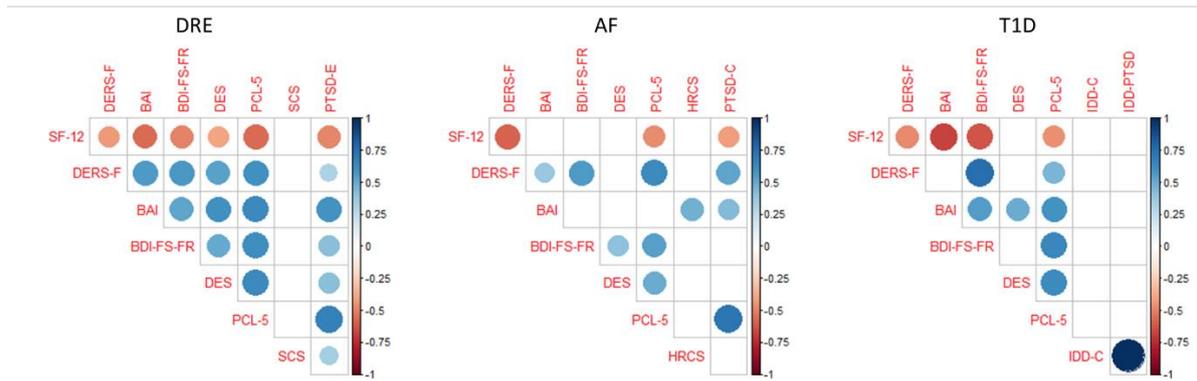


Figure 4. Correlation matrix between the principal variables for each experimental group and perceived controls of symptoms abilities and disease-related PTSD scales. White boxes: non-significant correlations with significant $P > 0.05$.

SF.12, Quality of life; PCL-5, PTSD; DES, Dissociation; BDI.FS.FR, Depression; BAI, Anxiety; DERS.F, Emotion regulation – SCS/HRCS/IDD-C, perceived control of symptoms; PTSD-E/PTSD-C/IDD-PTSD, disease-related PTSD.

Legend: White boxes: non-significant correlations with $p > 0.05$.

Orange, negative correlation; Blue, positive correlation; Size, correlation value.

Correlation analyses between items for all patients revealed two correlations in relation to the perceived control of symptoms:

- A positive correlation between the ability to 'avoid' or 'reduce' symptom intensity and emotional strategies (Pearson's $r = 0.811$; $p < 0.001$). The more successful patients reported in avoiding or reducing their symptoms, the more they reported using these strategies.
- A negative correlation between the ability to 'avoid' or 'reduce' symptom intensity and physical or sensory strategies (Pearson's $r = -0.303$; $p < 0.005$). The more the patients reported being successful in avoiding or reducing their symptoms, the less they reported using these strategies.

4. Discussion

This study is the first, to our knowledge, to compare Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) symptoms, psychiatric comorbidities, emotion regulation and perceived control of symptoms between Drug-Resistant Epilepsy (DRE) patients and those suffering from another chronic disease. The main objective was to investigate whether the prevalence of PTSD and some features (such as hypervigilance to symptoms and avoidance of triggers) found in individuals with epilepsy were specific to this condition or the result of living with a chronic disease. We chose to compare DRE patients with two other chronic diseases characterized by fluctuating patient status: type 1 diabetes (T1D) and drug-resistant atrial fibrillation (AF). The second aim was to compare the perceived control of symptoms and emotion regulation abilities of patients with these three diseases and how these abilities are influenced by psychiatric and emotional disorders. Our results suggest that psychiatric symptoms and PTSD in DRE patients are more severe in epilepsy.

4.1. Comparison of psychotraumatogenic exposure and post-traumatic stress disorder in epilepsy, type 1 diabetes, and atrial fibrillation

We investigated whether the prevalence of PTSD and its distinct manifestations, identified in correlation with epileptic seizures (such as heightened vigilance to symptoms and avoidance of triggers), along with psychiatric comorbidities, are exclusive to epilepsy or a consequence of living with a chronic disease.

The prevalence of traumatic exposure during a lifetime is estimated at 70.4% worldwide and 72.2% in France. However, the development of PTSD is much less frequent: 5.6% [37,38]. The results of the psychological interview and questionnaires indicated that the prevalence of traumagenic exposure was not significantly higher in DRE patients (90.6%) than in the other two groups (86.6% for AF and 64.2% for T1D). However, they have more PTSD than other patients.

Previous literature has suggested higher prevalence of traumatic exposition in DRE in comparison to healthy control participants (78% vs. 52%) [2]. Previous studies yielded various estimates of traumatic exposure in epilepsy patients. Sledjeski *et al.*, (2008) estimated that the prevalence of patients with epilepsy not exposed to any traumatic events is 0.8%, while for those exposed to one or more traumatic events, the ratios are 1.8% and 4.4% respectively, reporting symptoms of PTSD. In the same study, concerning T1D, 3.1% reported no exposure, 7.7% had been exposed, and 7.8% exhibited symptoms of PTSD. For

patients with heart disease, 1.3% reported no exposure, 4.9% reported at least one exposure, and 7.5% reported symptoms of PTSD. It is important to mention that Sledjeski *et al.*, (2008) study involved patients with epilepsy (not necessarily drug-resistant) or who had a unique seizure.

Another study mentioned that 85% of hospitalized patients with epilepsy reported having been exposed to a traumatic event [39] but this study included patients with epilepsy and non-epileptic seizures. Overall, the prevalence of PTSD in patients with epilepsy varies from 1.8% to 35% ($M=14.2\%$) in five publications on the subject [40]. The variability of the data is likely associated with the fact that no clear account is taken of the pharmacoresistance of the epilepsy condition whereas in DRE, psychiatric comorbidities are much more important, with a high prevalence (52% of patients) [1].

In our study, utilizing the PCL-5 questionnaire and psychological interviews, the results indicate that individuals with Drug-Resistant Epilepsy (DRE) more frequently surpass the threshold for PTSD diagnosis (36%) compared to patients with other chronic disease (T1D=21%; AF=3%).

Furthermore, in a previous study we showed that DRE patients reported significantly more PTSD symptoms than control participants (26% vs. 7%) [2].

The study of PTSD symptoms in search of some specificity to each chronic disease reveals that a clinical profile of PTSD may be similar in nature across the three groups, but more severe in epilepsy patients. This profile may be more broadly associated with living with a chronic disease, characterized by hypervigilance to symptoms, reviviscences experiences during symptomatic episodes, anticipatory anxiety, interoceptive phobias, etc. However, these symptoms are more severe in DRE patients.

4.2. Impact of psychiatric symptoms on quality of life and emotion regulation in epilepsy, type 1 diabetes, and atrial fibrillation

Patients with DRE exhibit a more severe psychiatric profile compared to those with other diseases. Besides PTSD, comparative analyses have underscored a complex, polycomorbid psychiatric profile in DRE, different from other diseases. Notably, this appears in the prevalence of dissociative symptoms (DRE=30%; AF=3%; T1D=7%), severe anxiety (DRE=19%; AF=0%; T1D=14%), and depression (DRE=58%; AF=20%; T1D=39%). Regarding psychological facets, individuals with DRE exhibit reduced capacity for emotion regulation

and report a lower perceived quality of life, likely linked to the pronounced severity of this psychiatric profile, but probably also to the stigma attached to the disease, which is not perceived in the same way in the social context.

In the literature, the prevalence of anxiety has been estimated at 16% and of depression at 6% in AF patients [41]. About T1D, one study reported a prevalence of 11% for depression and 16% for anxiety [42]. It should be noted that several studies have shown an impact of these diseases on quality of life related to an increasing of psychiatric comorbidities and symptoms of the AF [43–46]. However, to the best of our knowledge, no studies have explored dissociative symptoms and emotion regulation in this population.

The correlation matrices show that the symptoms of PTSD, anxiety, dissociation, depression, and PTSD related to inter and peri-ictal period (PTSD-E) are negatively correlated with emotion regulation and quality of life. This correlation pattern is less marked for AF and T1D. Moreover, AF patients have fewer psychiatric disorders, a better quality of life and better regulation of their emotions than patients with T1D and DRE. Negative correlation between psychiatric symptoms and emotion regulation is consistent with theories suggesting that poorer emotional control abilities are associated with most psychiatric disorders [47] who impact quality of life.

Interestingly, about DRE, regression analysis shows that PTSD symptoms are mainly explained by emotion regulation, dissociation, and inter- and peri-ictal PTSD symptoms. These variables should therefore be particularly considered to understand PTSD in DRE.

4.3. Symptoms of Post-Traumatic Stress Disorder and perceived control of symptoms in epilepsy, type 1 diabetes, and atrial fibrillation

The second aim of our study was to compare the perceived control of symptoms and emotion regulation abilities of patients with these three diseases and how these abilities are influenced by psychiatric and emotional disorders. As already mentioned, correlation matrices showed a positive correlation between psychiatric disorders and emotion regulation skills, which means that the more severe the psychiatric symptoms, the poorer the emotion regulation capacity. Patients with AF regulate their emotions better, present the least severe psychiatric picture and report a better perceived control of their symptoms related to their disease (rhythm control).

We have investigated the relationship between disease-related post-traumatic stress manifestations (epileptic seizures, AF crisis and hypo/hyperglycemia) by using specific diseases-oriented questionnaires.

In comparison with T1D and AF, patients with DRE reported significantly more PTSD symptoms associated with seizures. These results are consistent with previous publications showing that patients with DRE have more PTSD manifestations in the inter- and peri-ictal periods [2,4] and we show here that this is more pronounced in the DRE.

In addition, the present study highlights disease-related post-traumatic stress manifestations and correlation in two other chronic disease. This confirms that PTSD in epilepsy, as in the other two chronic conditions considered, is associated with the symptoms of the chronic disease.

Concerning perceived control of symptoms, there is a correlation between scores on symptoms-control questionnaires and PTSD symptoms, particularly disease-related posttraumatic stress manifestations. This had already been discussed in one of our previous publications on DRE: the more traumatic the manifestation of symptoms, the more patients adopt control strategies [4]. Comparisons show that patients with T1D are significantly more vigilant to the onset of symptoms, which can easily be interpreted given the symptoms specific to this disease and the therapeutic education patients receive to manage their glycaemia [48]. The reports and responses to various items from these patients suggest that hypoglycemia has more of a traumatic impact than hyperglycemia, and the patients appear to be very vigilant and anxious about pre-control of symptoms related to disease.

Lastly, patients with AF were the most successful at 'avoiding' a "crisis" (i.e. an AF episode) compared to patients with DRE and T1D (epileptic seizures, hypo and hyperglycemia, respectively). What is interesting is that these are the patients who best regulate their emotions and adopt the most effective emotional strategies to control their symptoms. Also, we found a positive correlation for all patient group (DRE, AF and T1D) between emotional strategies and the ability to 'avoid' an episode (seizure, AF episode, hypo- and hyperglycemia). This result suggests that emotional strategies may be the most effective in the perceived control of symptoms ability. Moreover, it has already been shown that these strategies are the most effective in DRE [4].

On the other hand, our earlier study demonstrated that the more DRE patients present PTSD symptoms, the more efficient their cognitive control performance, and the more they report controlling efficiently their seizures [4]. The hypothesis is that hypervigilance would favor

seizure control because DRE patients with PTSD are more vigilant to triggers, albeit at the cost of a more severe PTSD symptomatology [4]. As we have already suggested [4], the dissociative symptoms associated with DRE (and PTSD) could play a central role in the emotional control of epileptic seizures. Moreover, in addition to psychiatric disorders, the epileptic seizure itself is frequently conducive to altered consciousness and dissociative symptoms in the inter- and peri-ictal period [49]. The relatively high frequency of PTSD and dissociative symptoms associated with impaired emotion regulation in DRE (compared to patients with AF), suggests that patients with DRE dissociate to 'control' their seizures. This corroborates previous findings: epileptic seizures, identified in a traumatogenic context, increase hypervigilance and dissociative mechanisms for coping with seizures, which may explain why patients with PTSD control their seizures better than patients without PTSD [4]. In other words, patients with AF apply emotion regulation strategies whereas patients with epilepsy exhibit 'pathological' control due to the dissociative mechanisms associated with PTSD. This type of control corresponds to the concept of 'overmodulation' [50].

Of course, the symptomatic experiences are different in these three pathologies and do not lead to the same psychological, sensory and emotional repercussions, which limits the interpretation of comparisons.

5. Conclusion

This comparative study reveals for the first time a higher prevalence of psychiatric disorders, and in particular PTSD, in DRE in comparison with other chronic diseases (diabetes, atrial fibrillation). We show that traumatic experiences linked to the disease are present in the three conditions, but the symptoms are more pronounced in DRE. We show that PTSD in epilepsy, and in chronic diseases more generally, probably remains different from the classic clinical picture of PTSD, differing in the salience of anticipatory anxiety, interoceptive phobias and symptoms during episodes, etc. These disease-related post-traumatic stress manifestations are more severe in DRE and consecutive to PTSD symptoms severity. Our study also suggests that effective, non-pathological control might be promoted by improved emotion regulation, which is tributary on a reduction in psychiatric symptoms. Conversely, a reduction in psychiatric symptoms is associated with better emotion regulation capacity. Thus, any therapy designed to encourage the development of regulation skills and the reduction of dissociative symptoms should be considered in the management

of patients with DRE and chronic disease, with the aim of improving their ability to control their emotions and their symptoms, and thus achieving a better quality of life.

6. Limits

This study is largely exploratory and deserves to be replicated. We included patients with therapeutic resistance to their chronic disease in a hospital setting. The size of the cohort is small and the patients highly selected, which precludes the generalization of results to all patients suffering from these diseases. Finally, the methodology does not include physiological measurements. Future studies in this area, depending on the pathology studied, could investigate the links between stress and chronic diseases. Finally, symptomatic comparisons are limited in so far as the etiologies and semiology of these three diseases are very different.

Funding details and ethical considerations

This study is a single-centre, non-interventional, category 3 study involving human subjects. It is being conducted by Pr Fabrice Bartolomei and has been promoted by the Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM), DRCI, 80 rue Brochier, 13354 Marseille cedex 05. The project was validated by the Comité de Protection des Personnes SUD-EST1 on 24/08/2020:

Protocol number or acronym for the sponsor: SPIRALE; RCB ID number: 2020-A01829-30; Trial reference: 2020-42; Dossier N° 20.06.23. 44725; National N° 2020-A01829-30; Therapeutic area Neurology / Neurosurgery; Coordinating Investigator: Pr Fabrice BARTOLOMEI; Centre n°01: Timone AP-HM; Promoter: Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille - Direction de la Recherche Santé; Project leader: Sophie TARDOSKI LEBLANC;

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] Jansen C, Francomme L, Vignal J, Jacquot C, Schwan R, Tyvaert L, et al. Epilepsy & Behavior Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy : Prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2019;94:288–96. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.046>.
- [2] Soncin L, McGonigal A, Kotwas I, Belquaid S, Giusiano B, Faure S, et al. Epilepsy & Behavior Post-traumatic stress disorder (PTSD) in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2021;121:108083. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108083>.
- [3] Labudda K, Illies D, Bien CG, Neuner F. Epilepsy & Behavior Postepileptic seizure PTSD : A very rare psychiatric condition in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2018;78:219–25. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.043>.
- [4] Soncin LD, Belquaid S, McGonigal A, Giusiano B, Bartolomei F, Faure S. Posttraumatic stress disorder (PTSD), cognitive control, and perceived seizure control in patients with epilepsy: An exploratory study. *Epilepsy and Behavior* 2023;147:109396. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109396>.
- [5] 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;31:341–9. <https://doi.org/10.1007/s10865-008-9158-3>.
- [6] Dedert EA, Calhoun PS, Watkins LL, Sherwood A, Beckham JC. Posttraumatic stress disorder, cardiovascular, and metabolic disease: A review of the evidence. *Annals of Behavioral Medicine* 2010;39:61–78. <https://doi.org/10.1007/s12160-010-9165-9>.
- [7] Hoerster KD, Campbell S, Dolan M, Stappenbeck CA, Yard S, Simpson T, et al. PTSD is associated with poor health behavior and greater Body Mass Index through depression, increasing cardiovascular disease and diabetes risk among U.S. veterans. *Preventive Medicine Reports* 2019;15:100930. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100930>.
- [8] Verhaak PFM, Heijmans MJWM, Peters L, Rijken M. Chronic disease and mental disorder. *Social Science and Medicine* 2005;60:789–97. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2004.06.012>.
- [9] Habbal AB, White CT, Shamim H, Al Shouli R, Mohammed L. Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) and Instigation of Cardiovascular Events: Ischemic Heart Disease (IHD) and Atrial Fibrillation (AF). *Cureus* 2022;14. <https://doi.org/10.7759/cureus.30583>.
- [10] Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell’Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectrums* 2014;19:293–304. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000667>.
- [11] Pathak GA, Singh K, Choi KW, Fang Y, Kouakou MR, Lee YH, et al. Genetic Liability to Posttraumatic Stress Disorder Symptoms and Its Association With Cardiometabolic and Respiratory Outcomes. *JAMA Psychiatry* 2023;81:34–44. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4127>.

- [12] 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;31:341–9. <https://doi.org/10.1007/s10865-008-9158-3>.
- [13] Gianini LM, White MA, Masheb RM. Eating pathology, emotion regulation, and emotional overeating in obese adults with binge eating disorder. *Eating Behaviors* 2013;14:309–13. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2013.05.008>.
- [14] Pérez-Fernández A, Fernández-Berrocal P, Gutiérrez-Cobo MJ. The Relationship Between Emotional Intelligence and Diabetes Management: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.754362>.
- [15] Kravvariti E, Maridaki-Kassotaki K, Kravvaritis E. Emotional Intelligence and Coronary Heart Disease: How Close Is the Link? *Global Journal of Health Science* 2010;2:127–37. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v2n1p127>.
- [16] Tunheim K, Dammen T, Baardstu S, Moum T, Munkhaugen J, Papageorgiou C. Relationships between depression, anxiety, type D personality, and worry and rumination in patients with coronary heart disease. *Frontiers in Psychology* 2022;13:1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.929410>.
- [17] Vlachaki C, Maridaki Kassotaki K. Coronary Heart Disease and Emotional Intelligence. *Global Journal of Health Science* 2013;5:156–65. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v5n6p156>.
- [18] Ferlisi M, Shorvon S. Epilepsy & Behavior Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2014;33:101–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.019>.
- [19] Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellock JM, Corey LA. Which seizure precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? 2005;6:85–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.11.003>.
- [20] Sperling MR, Schilling CA, Glosser D, Tracy JI, Asadi-pooya AA. Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level, depression , and health locus of control in epilepsy 2008:302–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.09.003>.
- [21] Temkin NR, Davis GR. Stress as a Risk Factor for Seizures Among Adults with Epilepsy 1984;25:450–6.
- [22] Kotwas I, Mcgonigal A, Trebuchon A, Bastien-toniazzo M, Nagai Y, Bartolomei F, et al. Epilepsy & Behavior Self-control of epileptic seizures by nonpharmacological strategies. *Epilepsy & Behavior* 2016;55:157–64. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.023>.
- [23] Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Crossvalidation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998;51:1171–8. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00109-7](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00109-7).

- [24] Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger T V. The French SF-36 Health Survey: Translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998;51:1013–23. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00093-6](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00093-6).
- [25] Dan-Glauser ES, Scherer KR. The difficulties in emotion regulation scale (DERS). *Swiss Journal of Psychology* 2013;72:5–11. <https://doi.org/10.1024/1421-0185/a000093>.
- [26] Gratz KL, Roemer L. Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 2004;26:41–54. <https://doi.org/10.1023/B:JOBA.0000007455.08539.94>.
- [27] Beck, Brown, Epstein, Steer. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988;56:893–7.
- [28] Freeston M., Ladouceur R, Thibodeau N, Gagnon F, Rhéaume J. L'inventaire d'anxiété de Beck: Propriétés psychométriques d'une traduction française. *L'Encephale* 1994;20:47–55.
- [29] Alsaleh M, Lebreuilly R. Validation de la traduction française d'un questionnaire court de dépression de Beck (BDI-FS-Fr). *Annales Medico-Psychologiques* 2017;175:608–16. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2016.06.015>.
- [30] Beck A., Ward C., Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry* 1961:561–71.
- [31] Bernstein EM, Putnam FW. Psychometric properties of the Dissociative Experiences Scale. *The Journal of Nervous & Mental Disease* 1986;174:727–35. <https://doi.org/10.1097/00005053-198612000-00004>.
- [32] Darves-Bornoz J-M, Degiovanni A, Gaillard P. Validation of a French Version of the Dissociative Experiences Scale in a Rape-Victim Population. *The Canadian Journal of Psychiatry* 1999;44:271–5. <https://doi.org/10.1177/070674379904400308>.
- [33] Ashbaugh AR, Houle-Johnson S, Herbert C, El-Hage W, Brunet A. Psychometric validation of the English and French versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5). *PLoS ONE* 2016;11:1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161645>.
- [34] Soncin LD, Faure S, McGonigal A, Horowitz T, Belquaid S, Bartolomei F, et al. Correlation between fluorodeoxyglucose positron emission tomography brain hypometabolism and posttraumatic stress disorder symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2022;63:e74–9. <https://doi.org/10.1111/epi.17300>.
- [35] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>.
- [36] Bovin MJ, Marx BP, Weathers FW, Gallagher MW, Rodriguez P, Schnurr PP, et al. Psychometric properties of the PTSD checklist for diagnostic and statistical manual of mental disorders-fifth edition (PCL-5) in veterans. *Psychological Assessment* 2016;28:1379–91. <https://doi.org/10.1037/pas0000254>.

- [37] Husky, M M, Lépine J-P, Gasquet I, Kovess-Masfety V. Prevalence and Psychological Correlates of Complicated. *Journal of Post Traumatic Stress* 2015;20:251–62. <https://doi.org/10.1002/jts>.
- [38] Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Benjet C, Bromet EJ, Cardoso G, et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *European Journal of Psychotraumatology* 2017;8. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>.
- [39] Rosenberg HJ, Rosenberg SD, Williamson PD, Wolford GL 2nd. A comparative study of trauma and posttraumatic stress disorder prevalence in epilepsy patients and psychogenic nonepileptic seizure patients. *Epilepsia* 2000;41:447–52.
- [40] Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic literature review of psychiatric comorbidities in adults with epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Korea)* 2021;17:176–86. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.176>.
- [41] Gehi AK, Sears S, Goli N, Walker TJ, Chung E, Schwartz J, et al. Psychopathology and symptoms of atrial fibrillation: Implications for therapy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2012;23:473–8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02264.x>.
- [42] Marrie RA, Patel R, Figley CR, Kornelsen J, Bolton JM, Graff L, et al. Diabetes and anxiety adversely affect cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019;27:164–70. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.018>.
- [43] Roy MS, Roy A, Affouf M. Depression is a risk factor for poor glycemic control and retinopathy in African-Americans with Type 1 diabetes. *Psychosomatic Medicine* 2007;69:537–42. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3180df84e2>.
- [44] Van Tilburg MAL, McCaskill CC, Lane JD, Edwards CL, Bethel A, Feinglos MN, et al. Depressed mood is a factor in glycemic control in type 1 diabetes. *Psychosomatic Medicine* 2001;63:551–5. <https://doi.org/10.1097/00006842-200107000-00005>.
- [45] McCabe PJ. Psychological distress in patients diagnosed with atrial fibrillation: The state of the science. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2010;25:40–51. <https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e3181b7be36>.
- [46] Serpytis R, Navickaite A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Cognitive Function, Psychological Distress, Quality of Life, and Impulsiveness. *American Journal of Medicine* 2018;131:703.e1-703.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.044>.
- [47] Snyder HR, Miyake A, Hankin BL. Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology : bridging the gap between clinical and cognitive approaches 2015;6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00328>.
- [48] A. Golay, G, Lagger, M, Chamnouleyron, I, Carrard, A L-M. Therapeutic education of diabetic patients. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2014;32:13–23. <https://doi.org/10.1002/dmrr>.

[49] Campora N, Kochen S. Epilepsy & Behavior Subjective and objective characteristics of altered consciousness during epileptic seizures. *Epilepsy & Behavior* 2016;55:128– 32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.003>.

[50] Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, Brand B, Schmahl C, Bremner JD, et al. Emotion Modulation in PTSD: Clinical and Neurobiological Evidence for a Dissociative Subtype 2010:640–7.

Supplementary files

INCLUSION CRITERIA

A **NO** to one of the following questions does not allow inclusion:

- Patient, male or female, aged ≥ 18 years and ≤ 70 years YES NO
- Patient native French speaker YES NO
- Patient with education level \geq middle school level YES NO
- Patient with a definite diagnosis
 - Drug-Resistant Epilepsy YES NO
 - Atrial fibrillation YES NO
 - Type 1 Diabetes YES NO
- Patient affiliated to the social security system YES NO

NON-INCLUSION CRITERIA

A **YES** to one of the following questions does not allow inclusion:

- Pregnant or breast-feeding patients YES NO
- Patients with psychiatric disorders YES NO
- Patient unable to read French YES NO
- Patients with severe cognitive impairment YES NO
- Patients under guardianship YES NO
- Patient deprived of liberty by judicial or administrative decision YES NO

ETUDE 3

Post-traumatic stress disorder (PTSD), cognitive control, and perceived seizure control in patients with epilepsy: An exploratory study

Epilepsy & Behavior 147 (2023) 109396
[<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109396>]

Lisa-Dounia Soncin^{a,b,c}, Sara Belquaid^a, Aileen McGonigal^{b,c,e}, Bernard Giusiano^{b,f},
Fabrice Bartolomei^{b,c*}, Sylvane Faure^{a*}

***Equally contributed to the study.**

^aUniversité Côte d'Azur, LAPCOS, France

^bAix Marseille Univ, INSERM, INS, Int Neurosci Syst, Marseille, France

^cAPHM, Timone Hospital, Epileptology and Cerebral Rhythmology, Marseille, France

^dMater Hospital and Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia

^eQueensland Brain Institute, University of Queensland and Mater Hospital, Brisbane, Queensland, Australia

^fAPHM, Timone Hospital, Public Health department, Marseille, France

Corresponding authors at: Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cliniques, Cognitives et Sociales, Université Côte d'Azur, Campus Saint Jean d'Angely, MSHS Sud-Est, 24 Avenue des Diables Bleus, 06000 Nice Cedex 4, France (S. Faure); Department of Epileptology and cerebral rhythmology, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France (F. Bartolomei).

Résumé

L'épilepsie pharmaco-résistante (EPR) est souvent associée à divers symptômes psychiatriques, les troubles anxieux, la dépression et les troubles dysphoriques inter-ictaux étant les plus courants. De plus, la littérature suggère une prévalence notable du trouble de stress post-traumatique (TSPT) dans les EPR. On sait que le TSPT est associé à des altérations cognitives, notamment de la mémoire et des fonctions exécutives. Notre étude exploratoire vise à examiner le contrôle attentionnel exécutif et l'inhibition émotionnelle chez les patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante (EPR) présentant des symptômes de TSPT par rapport à un groupe témoin. De plus, certains patients épileptiques peuvent parvenir à contrôler leurs crises à partir de certains signes d'alerte et en utilisant des stratégies émotionnelles et cognitives. Ainsi, nous estimons pertinent d'explorer le lien entre leurs capacités de régulation, leurs performances de contrôle cognitif et les symptômes de TSPT.

Nous avons inclus 54 patients épileptiques et 60 participants contrôles sains. Les deux groupes ont rempli des échelles d'anxiété et de dépression ainsi que deux questionnaires évaluant les symptômes de TSPT et un questionnaire mesurant le contrôle perçu des crises pour les patients avec une EPR. Nous avons mesuré le contrôle exécutif à l'aide d'une tâche de contrôle exécutif (Attention Network Test, ANT) ainsi qu'une tâche émotionnelle Go/No-Go.

Nous avons mis en évidence une corrélation positive entre les scores de TSPT (PDS-5) et les performances à la tâche ANT, *i.e.* de contrôle attentionnel. En revanche, dans la tâche d'inhibition émotionnelle (Go/No-Go), les erreurs d'inhibition comportementale étaient positivement corrélées avec les scores de TSPT, en particulier avec les symptômes d'hypervigilance chez les patients présentant un TSPT. Il y avait une corrélation positive entre les temps de réaction aux stimuli dans une condition aversive et les scores de TSPT : plus les symptômes de TSPT étaient sévères, plus les patients avec une EPR identifiaient rapidement les stimuli dans la condition aversive de la tâche Go/No-Go. En ce qui concerne le contrôle perçu des crises, les résultats ont montré des corrélations entre la vigilance et les symptômes de TSPT associés à l'anticipation des crises pendant les périodes inter-ictales et péri-ictales. Les analyses ont montré que les patients qui présentent des symptômes de TSPT ont déclaré mieux réussir à contrôler les crises.

Nos résultats suggèrent que les patients avec une EPR souffrant de TSPT connaissent des changements cognitifs tels qu'un contrôle attentionnel exécutif accru, une inhibition

émotionnelle affaiblie et une hypervigilance aux crises, ce qui suggère un état d'alerte constant chez les EPR envers le TSPT et tout risque de crise, et nous discutons du rôle de la dissociation dans le contrôle cognitif chez les EPR avec un TSPT.

Mots-clés : *Épilepsie, Trouble de stress post-traumatique, Contrôle cognitif, Inhibition émotionnelle, Contrôle attentionnel*

Abstract

Epilepsy is often linked to various psychiatric symptoms, with anxiety, depression, and interictal dysphoric disorders being the most prevalent. Few studies have investigated posttraumatic stress disorder (PTSD) in epilepsy, but they suggest a notable prevalence of PTSD. PTSD is known to be associated with cognitive impairments, particularly memory and executive functions. Our proposed exploratory study aims to investigate executive attentional control and emotional inhibition in patients with drug-resistant epilepsy (DRE) who exhibit PTSD symptoms compared with a healthy control group. Additionally, some PWE can manage their seizures using emotional and cognitive strategies, we find it relevant to explore the connection between their regulation abilities, cognitive control performance, and PTSD symptoms. We included 54 PWE and 60 healthy participants. They completed anxiety and depression scales as well as two questionnaires assessing PTSD symptoms and a questionnaire that measured the perceived self-control of seizures. We measured executive control using an executive control task (Attention Network Test, ANT) and an emotional Go/No-Go task. We found a positive correlation between PTSD scores (PDS-5) and performance at the ANT task. In contrast, in the emotional inhibition (Go/No-Go) task, behavioral inhibition errors were positively correlated with PTSD scores, specifically with hypervigilance symptoms in PTSD+ patients. There was a positive correlation between response reaction times in an aversive condition and PTSD scores: the more severe the PTSD symptoms, the faster the PWE identified stimuli in the angry face condition of the Go/No-Go task. Regarding perceived seizure control, we found correlations between alertness and PTSD symptoms associated with seizure anticipation during the inter and peri-ictal periods. Patients with PTSD symptoms reported better seizure control. Our findings suggest that epilepsy patients with PTSD experience cognitive changes such as heightened executive attentional control, weakened emotional inhibition, and improved seizure control perception.

Keywords: *Epilepsy, Posttraumatic Stress Disorder, Cognitive Control, Emotional inhibition, Attentional control*

1. Introduction

Experiencing one or more traumagenic events (TE) and developing PTSD are believed to be contributing factors in the development of anxiety and depression [1,2], the two major psychiatric comorbidities in patients with epilepsy (PWE). Although PTSD seems to be more common among PWE than in the general population [6,7], there have been relatively few studies conducted to date on the symptoms of PTSD specifically in relation to epilepsy [3–5].

In a cohort of PWE, we have recently shown that 78% of patients (vs. 52% of healthy controls) had been exposed to a TE, and 26% (vs. 7%) had a score above the diagnostic threshold of the PTSD diagnosis scale for DSM-5 (PDS-5) [3]. In addition, anxiety and depression symptoms were significantly correlated with PTSD symptoms [4]. Our findings indicate that individuals with epilepsy may experience a unique set of symptoms related to PTSD, even during the inter- and peri-ictal periods. To explore this further, we created the PTSD-E scale, which focuses specifically on symptoms during the period surrounding seizures.

Several studies have investigated cognitive control in PTSD patients and have shown that memory and cognitive control of attention are primarily affected in PTSD [5]. Specifically, attentional control weakness has been associated with the severity of PTSD symptoms [6,7].

Studies on patients with PTSD have revealed that changes in brain networks are associated with symptoms and cognitive/emotional dysregulation. Functional neuroimaging has found augmented functional connectivity in the threat processing network, comprising the amygdala, the insula, the operculum, and the dorsal anterior cingulate cortex [8]. In addition, decreased activity in the executive network (ventromedial, dorsolateral, and ventral lateral prefrontal cortices) involved in emotional modulation and executive processes has been observed [8,9].

Major models reported in the literature support that the development and maintenance of PTSD symptoms would be associated with fear conditioning (fear learning model), exaggerated threat detection (threat detection model), and diminished emotional regulation/executive function (emotional regulation/executive function model) (see review in Liberzon *et al.*, 2016 [8]).

Thus, memory, attentional, and executive dysfunctions could play a key role in the weakening of cognitive control leading to symptom expression [5,10,11]. For example, reexperiencing symptoms are involuntary, and automatic memory retrieval would be a

conditioned response associated with poor cognitive control [12,13]. Furthermore, cognitive dysfunction related to emotional regulation is not rare in PWE [14,15].

In addition, PWE makes attempts to adapt to the daily risk of seizures. Some manage to anticipate the occurrence of a seizure and implement various coping strategies, and some report success in interrupting a seizure. These strategies, which are personal control strategies developed to reduce the impact of seizures, can be cognitive, emotional, behavioural, or simply seizure prevention and safety strategies [16]. Some therapies have been developed in this sense, to help patients develop and improve their own strategies and this has shown positive results on seizure management in addition to drug treatment [17]. Research has shown that patient's perception of their seizure control and the methods used to enhance it involve emotional regulation skills [14].

Our study aims to further explore the relationship between cognitive control performance and perceived seizure control and also examining how PTSD symptoms affect both cognitive control and perceived seizure control. We hypothesize a relationship between cognitive control and PTSD symptoms and the ability to control seizures. However, the mechanisms of interaction between PTSD and epilepsy are still poorly defined. The present study aimed at investigating links between cognitive control, perceived control of seizure, and PTSD symptoms comparing PWE with and without PTSD using an experimental protocol that solicits the executive attention and cognitive emotional inhibition abilities. The ANT, offered to PWE and control participants, is used to assess executive attentional control and attentional alertness to neutral material. The emotional Go/No-Go task was proposed as a second step in the protocol, exclusively for PWE. Our objective was to gain a deeper understanding of the cognitive control changes observed in individuals with both epilepsy and PTSD, taking so into account the emotional context, and to explore any potential connections with their perception of seizure control as the executive content of the stimuli is known to modulate emotion regulation and vice-versa.

2. Material and methods

2.1. Participant selection

The study included 54 patients with drug-resistant epilepsy aged 18–54 years (27 females and 27 males). We also included 61 healthy control participants, 43 females, and 18 males aged between 18 and 50 years who were not suffering from any known long-term illness or psychiatric symptoms. Patients and controls were from various educational and socio-cultural backgrounds. All have been previously studied for the prevalence and characteristics of PTSD symptoms in epilepsy [3]. Details can be found in this previous report and in Table 1.

All control participants volunteered for no remuneration. For all inclusions of PWE and control participants, questionnaires were supervised by a qualified neuropsychologist. All the procedures and protocols were approved by the institutional Ethical Committee (CPP SudEst 2020-74) and were performed after written informed consent by the participants.

All PWE and control participants performed the executive attentional control task.

TABLE 1. Demographic data for epilepsy and control groups and clinical data for epileptic participants.

	Epilepsy group	PTSD+	PTSD-	Control group	<i>p</i>
<i>N</i>	54	14	40	61	
<i>M/F</i>	27/27	4/10	23/17	18/43	0.025 ^a
Age	<i>M</i> =37.11; <i>SD</i> = 9.56	<i>M</i> =31.5 ; <i>SD</i> =9.73	<i>M</i> =39.08 ; <i>SD</i> =8.79	<i>M</i> =26.54; <i>SD</i> =6.52	0.001 ^b
Age at seizure onset	<i>M</i> =18.6; <i>SD</i> = 10.7	<i>M</i> =15.5 ; <i>SD</i> =7.79	<i>M</i> =19.68 ; <i>SD</i> =11.43		
Localization of epilepsy					
<i>Generalized</i>	5	2	3		
<i>Temporal</i>	30	7	23		
<i>Parietal</i>	1	1	0		
<i>Frontal</i>	8	1	7		
<i>Other</i>	10	3	7		

^a*chi*² test; ^bStudent *T*

2.2. Clinical and behavioural measures

2.2.1. Questionnaires

Behavioral assessment was realised prior to psychiatric comorbidities and PTSD assessments to avoid any mention of any traumatic past and PTSD symptom, minimizing the induction of negative emotion that might influence or disturb cognitive performance.

To assess psychiatric comorbidities and PTSD characteristics, several questionnaires were proposed in paper format. PTSD symptoms were evaluated with the Post-traumatic Stress Disorder Diagnosis Scale for DSM-5 (PDS-5) [18] translated into French and the Post-traumatic Stress Disorder for Epilepsy scale (PTSD-E), a new scale we elaborated previously [3] and for which a validation study is currently in preparation. The assessment was completed by a psychological interview based on the DSM-5 international guidelines [19], conducted by a psychologist. For generalized anxiety symptoms screening, we used the French version of the Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7) [20]. For major depressive disorder screening, we used the French version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy scale (NDDI-E) [20]. We created another questionnaire in order to evaluate the self-control of seizure abilities, based on the meta-analysis by Kotwas *et al.* (2016) on seizure control in DRE and partly inspired by the Perceived Stress Scale 14 (PSS14) [21]: the Seizure Control Scale (SCS). It includes several sub-questionnaires. “Perceived trigger” (items 1–13) measures the physical, behavioral, and emotional factors that alert the PWE that a seizure is about to occur and the time at which these clues seem, in other words, auras and prodromes. “Strategies used” (items 14–26) measures the number and nature of strategies used by the PWE to control his seizure. Different types of strategies are distinguished: preventive, behavioral, physical, cognitive, and emotional. “Perceived effectiveness” (items 27–34) assesses the effectiveness of the strategies used by PWE to control their seizures. In other words, whether these strategies enable them to reduce or interrupt a seizure. “Perceived stress” (items 35–40) assesses the PWE’s perceived stress in relation to the control of their seizures: These items were inspired by the PSS14 [21]. The entire questionnaire serves as a secondary assessment of the psycho-cognitive mechanisms of stress, *i.e.*, the respondent’s evaluation of his or her own resources and control abilities. A high score reflects the perceived effectiveness of seizure control.

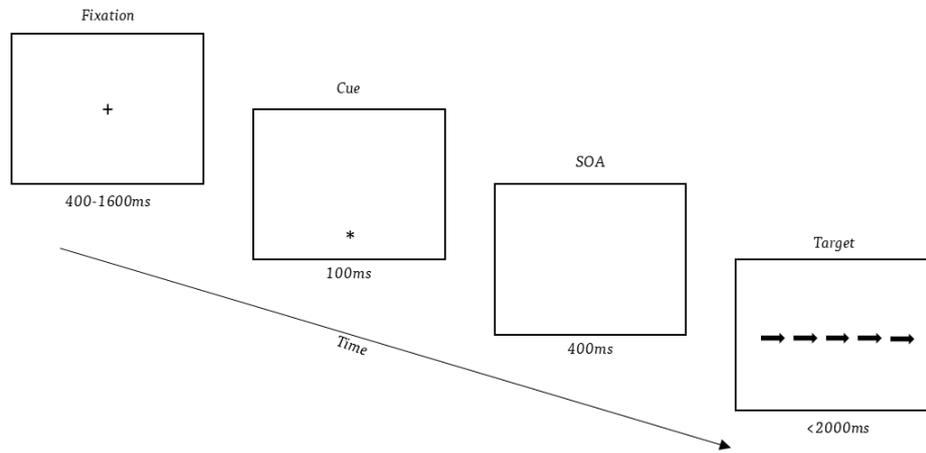
2.2.3. Assessment of cognitive control

The experiment was conducted using a mobile computer and programmed in E-Prime (2.0.10.356 version). The stimuli were presented on a screen (1366 x 768 pixels). Participants were seated the eyes about 74.5 cm from the screen. Manual responses were made on the computer keyboard.

Firstly, the original version of the ANT [22] was used as a cognitive task to measure the efficiency of attentional executive control and alerting networks (*Fig. 1A*). The task is to set the orientation of the central arrow by pressing the left mouse button with the left index finger if it is pointing left, and the right button with the right index finger if it is pointing right. The target was flanked by two arrows on the left and on the right pointing in the same (congruent condition), or the opposite (incongruent condition) direction. The instructions were to respond as quickly as possible. The target and flankers were presented until the participant response or until 2000 ms elapsed. A cue (an asterisk) was presented for 200 ms before the target seemed. Each participant performed six blocks, each one lasting about 6 min and consisting of 36 trials plus 2 buffer trials at the beginning. In each block, the six trial types (three cue conditions by two target conditions) were presented in a predetermined counterbalanced order. All participants completed training before performing the ANT.

Secondly, the emotional Go/No-Go [23] was used to examine the behavioral inhibition on emotional materials (*Fig. 1B*). In line with traditional Go/No-Go, the participant is instructed to press the keyboard key as quickly as possible (motor action) when identifying the target stimulus (*e.g.* happy face in the “happy” condition) and to inhibit his or her reaction to non-target stimuli (*e.g.* sad face in the “anger” condition) and vice versa. This protocol forces the participant to maintain his attention on a set of stimuli presented rapidly and to inhibit both a behavior previously learned in the previous condition and his motor reactivity. The introduction of the emotional variant in this protocol makes it possible to elicit behavioral inhibition and emotional modulation. The stimuli for the “Go” and “No-Go” signals consisted of facial expressions of happiness and anger from 24 individuals (12 females, 12 males) selected from Paul Ekman’s database of faces [24]. The happy (H) and anger (A) facial expressions alternated during the four blocks in fixed order (HAAH). Each block contained 96 stimuli, of which 72 (75%) were start signals and 24 (25%) were stop signals, for a total of 288 and 96 stimuli, respectively, for each block. The stimuli were presented in the center of the screen for 500 ms each. The Inter Stimulus Interval (ISI) was pseudo-randomized from 1,250 to 1,750 ms to reduce anticipatory responses. A fixation cross was displayed in the center of the screen during the ISI. Instructions were displayed

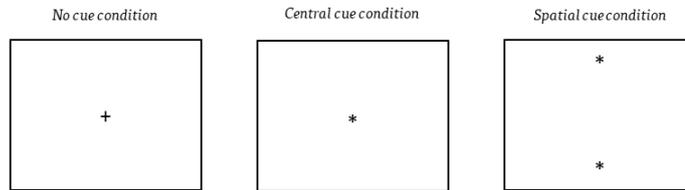
1.A
TRIAL PROCESS



TARGET
Flanker type



CUE
Warning type



on the screen at the beginning of each block and participants had to press the space bar when they were ready to start.

Fig. 1A. Attention Network Test (ANT).

1.B

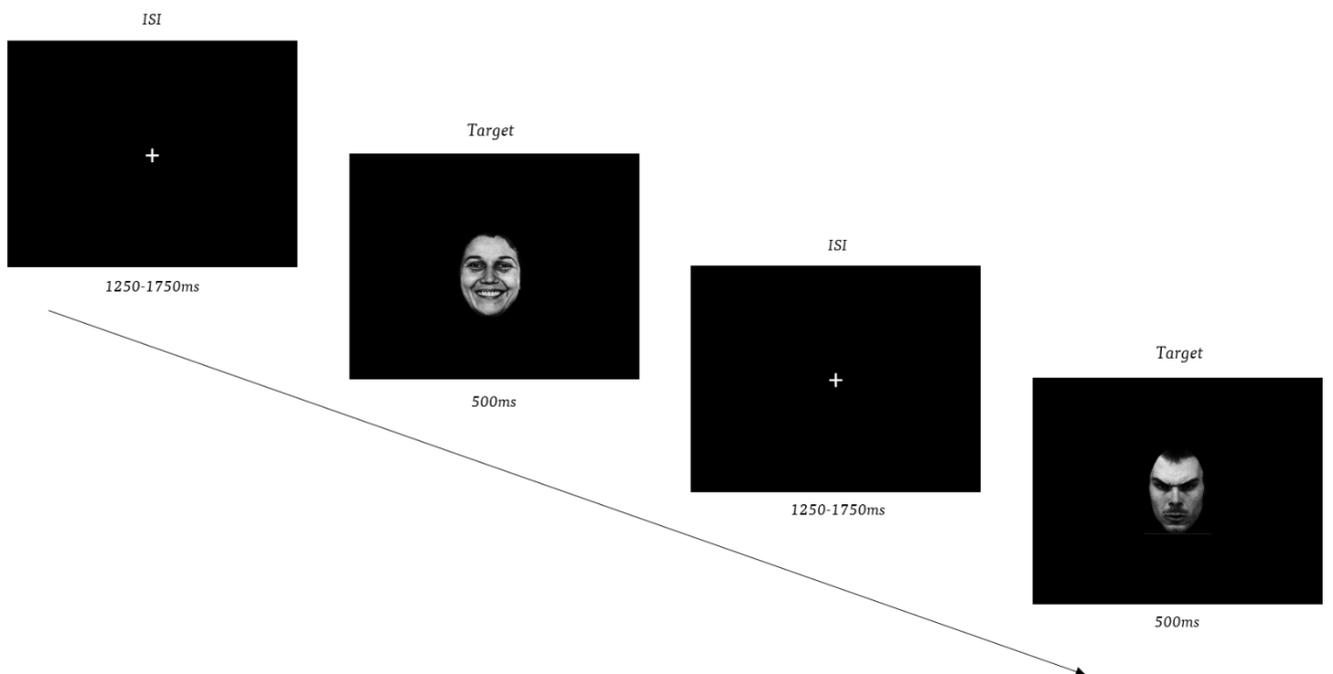


Fig 1B. Emotionnal Go/NoGo

2.3. Statistical analyses

Two groups of PWE were separated according to the score of the PDS-5, as it was done in our previous study [3]. Based on the PDS-5 validation study [18], we used a cut-off score of 27.5 as a diagnostic threshold. Patients with a score above or equal to the diagnosis score were attributed to the “PTSD+” subgroup and those scoring under the diagnosis score to the “PTSD-” subgroup. The measure of the reliability and the construct validity of both questionnaires (PDS-5 and PTSD-E) were previously checked [3].

We tested cognitive control performance differences between the two PWE subgroups (PTSD+ with $n = 14$ vs. PTSD- with $n = 37$) and between PWE (all patients) and control participants ($n = 61$) groups using independent samples Student's t test. Regarding the ANT task, four PWE participants had incomplete datasets and were excluded from the data analysis. With respect to the Go/No-Go task, one PWE participant had an incomplete dataset and was excluded from the analysis. Group size will be specified for each test.

Pearson's Correlation coefficients were calculated to examine the linear relationship between PTSD, anxiety and depression scales scores on one hand, and cognitive measures (Go/No-Go and ANT measures) on the other.

We also calculated correlation coefficients between task ability scores, scores on the PTSD questionnaires (inter- and peri-ictal and items that question hypervigilance), and the one measuring perceived seizure control.

Using the subtractive method established by the authors of the ANT [22], we measured efficiency of cognitive control (mean response time for incongruent flanking condition minus mean response time for congruent flanking condition) and alerting capacities (means response time for no cues condition minus means response time for cues condition). The difference of RTms corresponds to the reactivity of the participant to meet the objective of the task: the shorter this difference in RT, the more effective the response is. We used commission errors (*i.e.*, the participant makes pushes when he or she should not) on the No-Go condition for happy versus angry facial cues in the Go/No-Go task as the standard for the behavioral inhibition and the emotional regulation measures respectively [23]. We have adopted a decision threshold of 0.05. We claim that this study is exploratory in nature, and further studies will be needed to provide more conservative threshold.

3. Results

3.1. Attention Network Test (ANT)

The significantly lower scores in attentional executive control than controls were found by PWE ($t(109) = 3.05$ and $p = 0.003$, *Table 2*). However, the PTSD+ subgroup significantly outperformed the PTSD- ($M = 39.08$; $SD = 8.79$) in executive attentional control ($t(48) = 2.26$ and $p = 0.028$, *Table 2*). Moreover, PTSD+ patients tended to perform better in executive attentional control ($M = 54.9$; $SD = 26.5$) than in the control group ($M = 65.1$; $SD = 27.1$) but the difference was not significant ($p = 0.222$, *Table 2*).

A significant negative correlation was found between the attentional executive control measure and the PDS-5 total score (Pearson's $r = 0.361$; $p = 0.039$) considering the whole group of PWE. Thus, the more the patients reported symptoms of PTSD, the better they performed on the executive attentional control task (*Fig. 2A*).

3.2. Emotional Go/No-Go task

There was no significant difference between the PTSD+ and PTSD- subgroups on the variables extracted from the Go/No-Go task (all $ps > 0.05$). There was no significant correlation of Go/No-Go scores with either anxiety or depression questionnaire scores (all $ps > 0.05$).

For the emotional Go/No-Go task in the PTSD+ subgroup (*Table 3*), the commission errors, interpreted as behavioral inhibition errors, were significantly positively correlated with the severity of PTSD symptoms (Pearson's $r = 0.602$; $p = 0.023$, *Fig. 2B*). In addition, the response times (RTms), used as a measure of emotional bias, were significantly negatively correlated with the hyper vigilance symptoms (Pearson's $r = 0.571$; $p = 0.033$). Moreover, for the aversive faces (anger condition), we found a significant negative correlation between RTms and the percentage of commission errors (Pearson's $r = 0.623$; $p = 0.017$): the faster the patients were, the more commission errors they made.

TABLE 2. Description of attentional cognitive control (C-ANT) scores in Epilepsy and Control groups.

Attentional control (Attention Network Test)

	Epilepsy	PTSD+	PTSD-	Control
<i>N</i>	50	13	37	61
<i>M; SD</i>	104; 93.9	54.9; 26.5	121; 103	65.1; 27.1
<i>Min</i>	-3.51	-2.89	-3.51	-10.1
<i>Max</i>	493	97.7	493	124

Independent sample *T-Test* between the Epilepsy and control groups on the C-ANT scores.

		Statistic	df	<i>p</i>	CI (95%)	
C-ANT	<i>Student's t</i>	-3.05	109	0.003 ^{***}	-63.5	-13.5

Independent sample *T-Test* between the PTSD+ and PTSD- group on the C-ANT scores.

		Statistic	df	<i>p</i>	CI (95%)	
C-ANT	<i>Student's t</i>	-2.26	48	0.028*	-124	-7.25

Independent sample *T-Test* between the PTSD+ and Control group on the C-ANT scores.

		Statistic	df	<i>p</i>	CI (95%)	
C-ANT	<i>Student's t</i>	1.23	72	0.222	-6.28	26.6

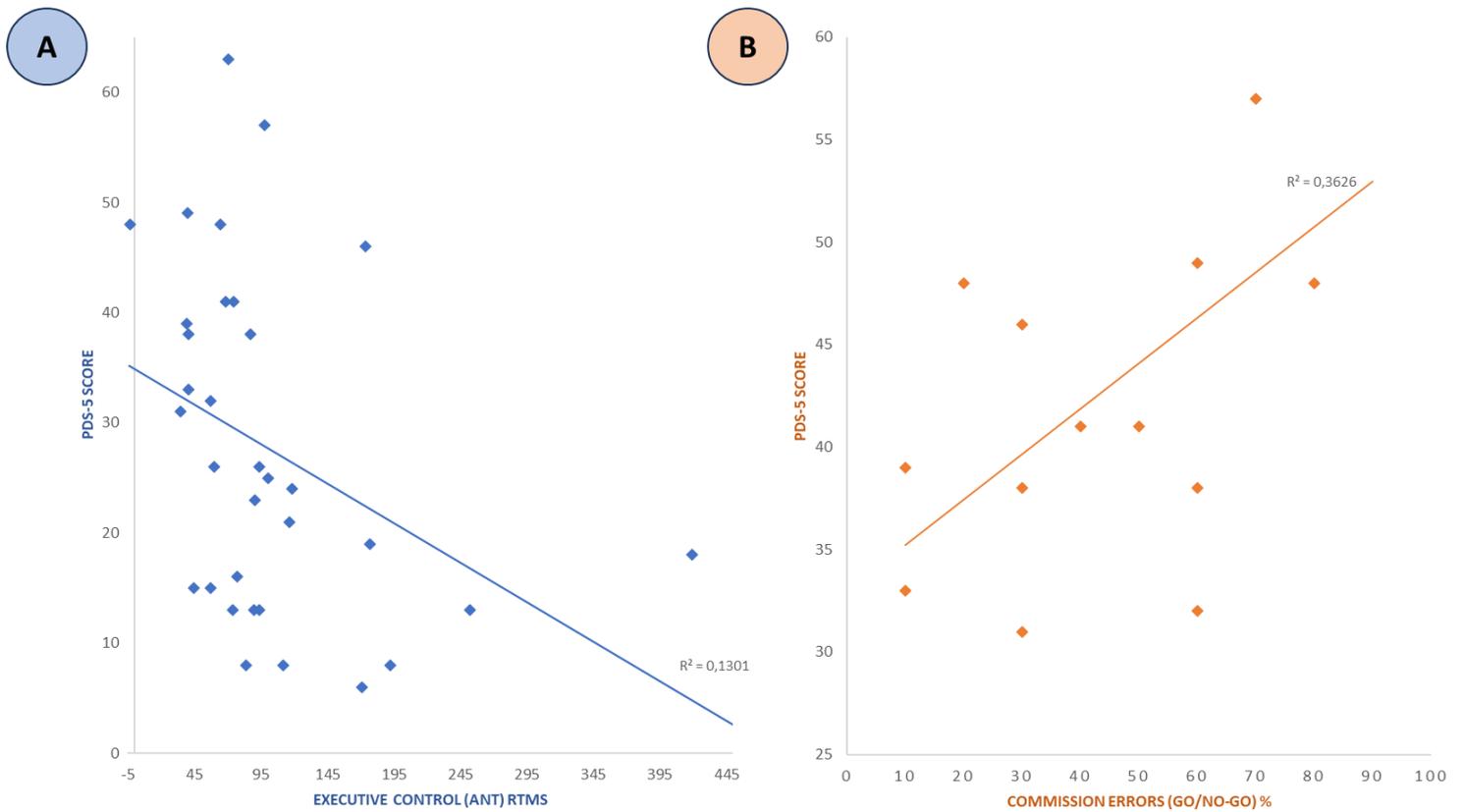


Fig. 2. PTSD symptoms and executive control correlation. A) Correlation between the attentional executive control measure (ANT) in RTms and PTSD symptoms (Post-traumatic Diagnostic Scale for DSM-5 [PDS-5]) in epileptic patients' group. B) Correlation between the percentage of commission errors and PTSD symptoms (Post-traumatic Diagnostic Scale for DSM-5 [PDS-5]) in PTSD+ patients' group.

TABLE 3

Correlation matrix between Go/No Go task and PTSD measures for PTSD+ group.

		C.Err.	RTms	H-PDS-5	PDS-5
C.Err.	Pearson's r	—			
	<i>p-value</i>	—			
RTms	Pearson's r	-0.623*	—		
	<i>p-value</i>	0.017	—		
H-PDS-5	Pearson's r	0.497	-0.571*	—	
	<i>p-value</i>	0.071	0.033	—	
PDS-5	Pearson's r	0.605*	-0.430	0.679**	—
	<i>p-value</i>	0.022	0.125	0.008	—

Abbreviations: C-ANT, Control-Attention Network Test; C.Err, Commission Errors; RTms, Response Time millisecond; H-PDS-5; Hypervigilance PTSD (PDS-5); PDS-5, Posttraumatic stress disorder diagnosis scale for DSM-5.

Note: Epilepsy group, all patients with drug resistant epilepsy; PTSD+ subgroup, patients with PTSD; PTSD- subgroup patients without PTSD (subgroup based on PDS-5's cutoff)

3.3. Cognitive control and perceived seizure control

Based on scores on the SCS questionnaire, depending on whether the item concerned the physical or emotional dimensions, respectively 74% and 72% PWE reported being alert to the occurrence of seizures during daily life (*Table 4*). However, emotional strategies to interrupt or reduce the intensity of a seizure were the least reported strategies (36%) in comparison with items that measure cognitive strategies (42%). For controlling seizures, preventive strategies were the most reported, by 61% of PWE. Regarding the perceived effectiveness of seizure control, 24% of PWE reported that they were able to interrupt a seizure through their personal control strategies and 31% that they were able to reduce their intensity.

Based on the all-group data, seizure vigilance was correlated with effectiveness in interrupting seizure, and emotional and cognitive strategies seemed to be perceived as the most effective (see correlation *Table 5*).

PTSD+ patients tended to declare having more control on their seizures compared with patients who do not report this, but the difference was not significant ($t(52) = 0.663$ and $p = 0.510$). The total score of the Seizure Control Scale Questionnaire (SSQ) was positively correlated to the PTSD-E total score: the more the patients report PTSD symptoms during seizure the more they report having a control on their seizures ($r = 0.423$; $p < 0.001$, *Table 5*).

The auto-reported ability to control seizures was correlated to the “alerting network” (ANT) score ($r = 0.670$; $p = 0.009$).

Table 4. Frequency of responses to the Seizure Control Scale (SCS).

	<i>N</i>	<i>n</i> (%)
Perceived factors		
Time of appearance of warning signs (before the seizure)		
<i>Minutes/seconds (auras)</i>	54	37 (68,5%)
<i>Hours/days (prodromes)</i>	54	13 (24,07%)
Vigilance on indices		
<i>Physics</i>	54	40 (74,07%)
<i>Emotional</i>	54	39 (72,22%)
Type of indices		
<i>Physics</i>	54	29 (53%)
<i>Sensory</i>	54	29 (53%)
<i>Behavioral</i>	54	35 (64,8%)
<i>Emotional</i>	54	36 (66,6%)
<i>Cognitive</i>	54	29 (53%)
<i>Stress</i>	54	31 (57,4%)
<i>Déjà-vu</i>	54	31 (57,4%)
Reported strategies		
<i>Preventive</i>	54	33 (61,1%)
<i>Physics et behavioral</i>	54	23 (42,5%)
<i>Cognitive</i>	54	22 (40,7%)
<i>Emotional</i>	54	19 (35,1%)
Perceived effectiveness	54	
<i>Avoid a seizure</i>	54	13 (24%)
<i>Reducing the intensity of a seizure</i>	54	17 (31,4%)

Table 5. Correlation matrix between perceived efficacy items (PEf: items 217&28) and strategies used (S: items 21 to 25) (N=54)

		Perceived efficacy items (PEf)		Cognitive strategies items (CS)		Emotional strategies items (ES)		
		i27. (PEf)	i28. (PEf)	i21. (S)	i22. (S)	i23. (S)	i24. (S)	i25. (S)
i27. (PEf)	Spearman's rho	—	0.850***	0.622***	0.630***	0.556***	0.509***	0.489***
	<i>p-value</i>	—	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001
i28. (PEf)	Spearman's rho		—	0.465***	0.544***	0.466***	0.440***	0.406**
	<i>p-value</i>		—	< .001	< .001	< .001	< .001	0.002
i21. (CS)	Spearman's rho			—	0.768***	0.660***	0.617***	0.547***
	<i>p-value</i>			—	< .001	< .001	< .001	< .001
i22. (CS)	Spearman's rho				—	0.754***	0.682***	0.552***
	<i>p-value</i>				—	< .001	< .001	< .001
i23. (ES)	Spearman's rho					—	0.778***	0.444***
	<i>p-value</i>					—	< .001	< .001
i24. (ES)	Spearman's rho						—	0.558***
	<i>p-value</i>						—	< .001
i25. (ES)	Spearman's rho							—
	<i>p-value</i>							—

Abbreviations: PEf, Perceived efficacy items; CS, Cognitive strategies items; CE Emotional strategies (*cf.* Sections 2.2 and 2.2.1).

4. Discussion

4.1. *Attentional control and PTSD in epilepsy*

We selected the ANT task as it is a proven method for assessing executive attentional control skills. This choice was made to investigate the correlation between PTSD symptoms and attentional control abilities, in line with our research goals. The study revealed that individuals with epilepsy who have PTSD compared with PWE without PTSD, tend to display a cognitive profile that involves excessive engagement of attentional executive control. Interestingly, the more severe the PTSD symptoms reported by an epileptic patient, the more efficient they are in completing attentional executive control tasks.

Results from the ANT found that patients with PTSD were more efficient compared with patients without PTSD. The overengagement in attentional executive control is in contradiction with some findings supporting that attentional executive control is decreased in PTSD [5,12] and that attentional control limits the persistence of PTSD symptoms [10]. However, it should be mentioned that several studies have reported results similar to ours and that their authors associated high performance in cognitive control with dissociative symptoms [25–27]. Dissociative symptoms have been shown to be associated with PTSD [28] and have been also observed in epilepsy [29]. Dissociation may serve as a form of compensatory mechanism in emotional regulation against traumatic memory persistence in PTSD [5,30] and thus dissociative symptoms would be associated with high cognitive control performance [25–27]. However, we did not specifically examine dissociation in this study and thus this link should be investigated in future studies. It has also recently been theorized that the bottom-up influence of fear associated with anxiety or PTSD can act as a top-down resource to disengage from threatening stimuli through active effort. This attentional resource mechanism is not systematic in PTSD but may allow some patients to develop these attentional capacities in the context of vulnerability, progressively, in an automatic, and bottom-up manner [31].

In this vein, Powers *et al.* [32] found a greater activation of the dorsal anterior cingulate cortex and dorsomedian prefrontal cortex in patients suffering from PTSD while they performed a task that recruits the processing of fearful facial expressions. According to the authors this would be representative of the over-active function of attention towards processing negative information (even when the threat is low). This may leave fewer cognitive resources available to engage in other processes, such as adaptive emotion regulation. Our results are consistent with this hypothesis dealing with the relationship between emotion regulation and attentional control, high executive attentional control

towards non-emotional material (ANT) and executive weakness in an emotional context (Go/No-Go). It is conceivable that this relationship is specific to the PTSD/epilepsy association. Deficit in executive functions is a common feature in temporal and extra-temporal epilepsy, in particular associated with deficit in frontal lobe function [33,34]. This could explain that at the whole group level (without distinguishing PTSD+ from PTSD-), patients exhibited a lower attentional control efficiency than the healthy participants. Overactive attentional control allows efficiency in the experimental task measuring attentional control (ANT) but reveals maladaptive in emotional aversive context, *i.e.* when performing the Go/No-Go.

4.2. Cognitive inhibition and PTSD symptoms in epilepsy

In contrast with the ANT task, the Go/No-Go task was based on emotional stimuli. We included this task in the protocol to obtain measurements of inhibition capacities, in addition to measures of executive attentional control. This helps improve the measurement of executive capacities by introducing emotional material that is not present in the ANT. We observed that commission errors, interpreted as a measure of cognitive inhibition to emotional stimuli, were positively correlated with self-reported symptoms of the PTSD questionnaire.

There was a clear link between the speed of behavioral responses and the weakness of inhibition: the faster patients responded, the more errors they made, especially in the emotional aversive condition. In addition, it is particularly relevant to note that their response time (RTms) correlated with self-reported symptoms of hypervigilance on the PDS-5. Thus, patients with high hypervigilance symptoms were faster and exhibited more inhibition weakness, indicating that hypervigilance may be associated with decreased inhibition abilities. This is in agreement with previous studies on PTSD patients showing that weakness in executive inhibition is associated with a rapid response time, which is considered to reflect high hypervigilance [23].

In epilepsy patients, a high-level of hypervigilance has several potential consequences. Poor attentional processing of information may result in a sense of internal or external threat at any time [35] and may participate in the high-level of anxiety observed in PWE, particularly anticipatory anxiety [4,36], as well as contribute to PTSD symptoms specific to epilepsy patients [3].

In addition, several studies have also shown difficulties for patients with epilepsy to adapt and correct their emotional response [37–39]. Moreover, attentional bias towards threatening stimuli may underlie vulnerability to emotional seizure triggering [40].

Considering the clinical presentation of PTSD in epilepsy, it seems that difficulties in emotional regulation/cognitive control may be associated with the severity of PTSD symptoms including those linked to seizures. It is important to note that the data presented in this study are exploratory. Based on our findings, we have proposed several hypotheses that may guide future research on this topic.

4.3. *Perceived seizure control and PTSD symptoms in epilepsy*

We designed a questionnaire for this study (SCS), which was based on the literature [20], to assess perceived control of seizures. This allowed us to gather some initial exploratory data that aligns with our research objectives and offers new insights. First, patients report being alert to the onset of seizures to anticipate them. Seventy-four % of patients report being alert to physical triggers and 72% to emotional triggers. This attentional vigilance in anticipation of seizures, which has not been studied yet, seems thus to be very frequent in patients with DRE. A remarkable relationship was found between vigilance and seizure control. Vigilance was indeed associated with efficient seizure control perception. More precisely, the ANT task measures the “alerting network”, one of the three attentional networks as defined by Petersen & Posner [41], which is associated with the arousal system and sustained vigilance. The ANT scores found a correlation between alertness abilities and the seizure control questionnaire (SCS).

Finally, vigilance (and hypervigilance) is the result of a natural adaptation to seizure anticipation but is also associated with increased fear of seizures, anticipatory anxiety, and PTSD symptoms. This suggests that alertness, arousal, and attentional control are intertwined in the ability to psychologically control seizures when possible.

The questionnaire (SCS) found that emotional or cognitive regulation strategies are employed by those who report success in controlling their seizures.

In addition, patients who report symptoms of PTSD in the peri-ictal period report success in controlling their seizures. This reinforces the strong emotional and vigilance component in seizure control and, in our study, the link with PTSD symptoms and epilepsy.

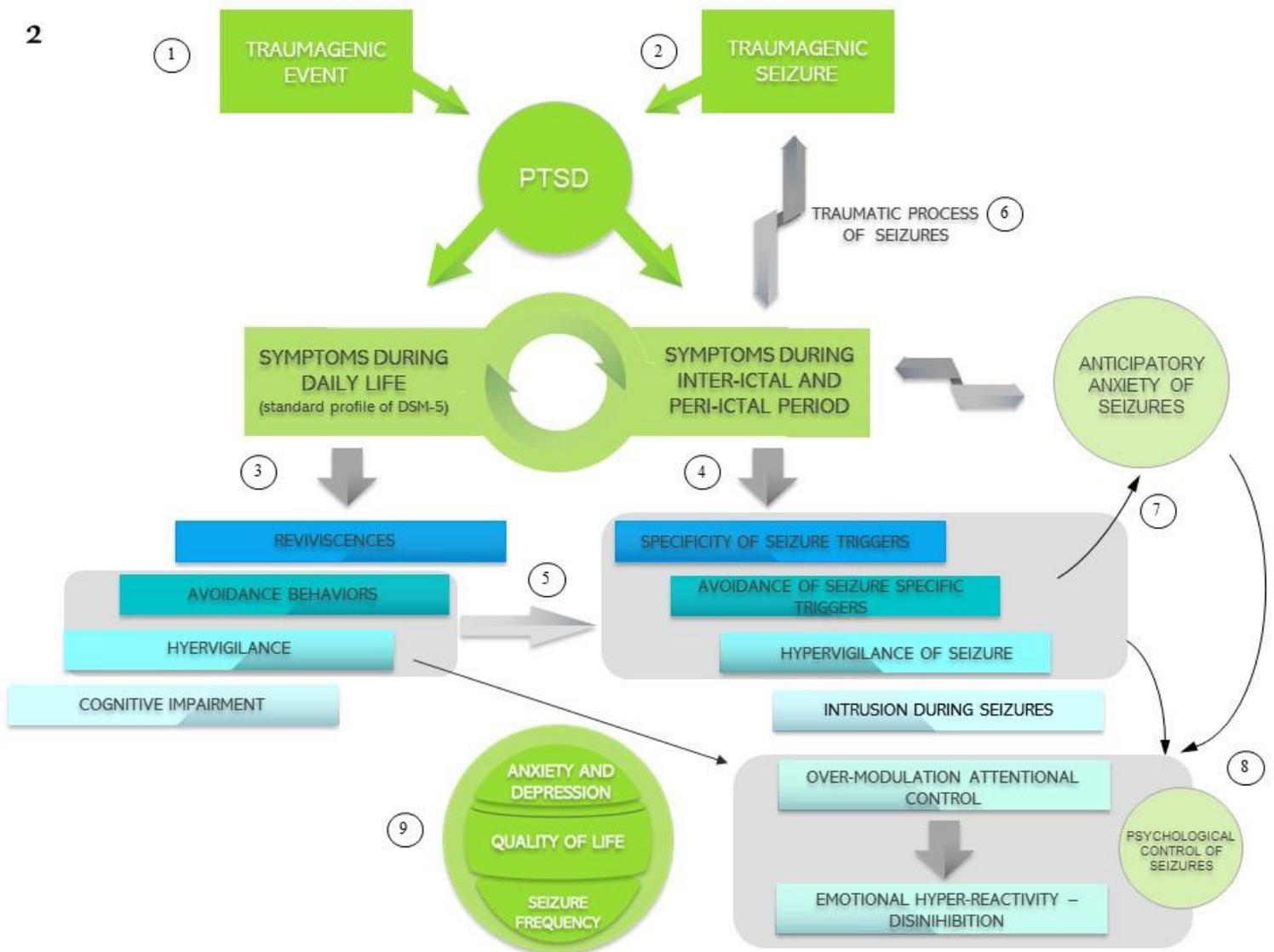


Fig. 3. PTSD spectrum in epilepsy: clinical picture model. Symptoms of PTSD can result from: **1.** exposure to a traumatic event over the lifetime before or after the onset of the epilepsy, **2.** Traumatic effects characteristic of the seizure or a particularly psychologically significant seizure. **3.** Symptoms may subsequently occur in daily life, in accordance with the classical semiological criteria referred to in the DSM-5. **4.** Symptoms may also merge with epileptic activity, manifesting during pre-ictal and peri-ictal periods and become more severe during this period, depending on the severity of the PTSD. **5.** Seizures that may occur in a specific context in relation to the contextual elements of the trauma (fear conditioning theory) may increase hypervigilance and seizures avoiding behaviours during inter-ictal and pre-ictal periods. **6.** The PTSD symptoms during the peri-ictal period that cause fear of seizures can thus in turn reinforce the trauma associated with the seizures, which we call “the traumatic process of seizures” (*i.e.* patients who have been exposed to a traumatic event in everyday life may also develop symptoms of PTSD because of seizures, related to exposure to traumatic factors during the peri-ictal period). **7.** The hypervigilance and avoidance behaviours against specific triggers of seizures during inter- and peri-ictal periods that are characteristic of PTSD are thus accentuated by the unpredictable and anxiety-provoking nature of seizure occurrence, increasing anticipatory seizure anxiety, and posttraumatic symptoms of seizures. **8.** The hypervigilance and hyper-reactivity increase the executive attentional control and weakens the inhibition function. These cognitive particularities allow patients to better identify and control their seizures in traumatic context. **9.** The complex pattern of PTSD profiles in epilepsy thus increases anxiety and depressive disorders and has a negative impact on quality of life and, in accordance with previous studies, probably on seizure frequency

4.4. Limitations

A significant drawback of our study is that we had to create two questionnaires to meet our research goals, as no existing tools were available in the literature. These scales have not undergone formal validation, so our study is primarily exploratory and preliminary. Nonetheless, our results provide promising prospects for future development and validation of these methods. Moreover, the sample of PWE is not representative of the whole population of epileptic patients but mostly of DRE who are more vulnerable to the development of psychiatric comorbidity [42]. Lastly, it seems important to stress the significant differences in age and gender-ratio between the two experimental groups as a methodological limitation and a potential factor influencing the results. However, this exploratory study highlights future directions for research into the interactions between PTSD, cognition, and epilepsy.

5. Conclusion

Patients with epilepsy presenting PTSD symptoms seem to be characterized by attentional overcontrol and difficulties with emotional inhibition (towards anger-related stimuli). Based on the initial data, we suggest that the cognitive profile could potentially be caused by hypervigilance and anxiety related to the anticipation of seizures. These cognitive responses may be associated with hyperactive traumatic memory, which may promote difficulty in managing the threat of re-exposure to traumatic stimuli during inter- and peri-ictal period (epilepsy-specific PTSD symptoms) [3]. This cognitive profile could be explained by the maintenance of PTSD symptoms associated with fear and anxiety of seizure occurrence.

Fig. 3 summarizes our hypotheses on the interactions between PTSD and epilepsy, based on a scheme already proposed in our previous article [3]. The present study allows us to model a more integrative and complex view, incorporating a new hypothesis about the involvement of attentional executive control and cognitive inhibition in relation to “psychological seizure control” to define PTSD in epilepsy.

Funding details

Lisa-Dounia Soncin receives funding from a doctoral fellowship at the University Cote d'Azur (Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cliniques, Cognitives et Sociales, UPR 7278).

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

The authors are grateful to Dr. Stanislas Lagarde, Prof. Agnès Trebuchon, Dr. Lisa Vaugier, Dr. Sandrine Aubert, and Dr. Francesca Bonini of the epileptology department for referring some of the patients studied.

Reference

- [1] Labudda K, Illies D, Herzig C, Schröder K, Bien CG, Neuner F. Current psychiatric disorders in patients with epilepsy are predicted by maltreatment experiences during childhood. *Epilepsy Res* 2017;135:43–9. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.06.005>
- [2] Lee I, Strawn JR, Dwivedi AK, Walters M, Fleck A, Schwieterman D, et al. Childhood trauma in patients with self-reported stress-precipitated seizures. *Epilepsy Behav* 2015;51:210–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.019>
- [3] Soncin L, Mcgonigal A, Kotwas I, Belquaid S, Giusiano B, Faure S, et al. Posttraumatic stress disorder (PTSD) in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;121:1. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108083108083>
- [4] Ertan D, Hubert-Jacquot C, Maillard L, Sanchez S, Jansen C, Fracomme L, et al. Anticipatory anxiety of epileptic seizures: an overlooked dimension linked to trauma history. *Seizure* 2021;85:64–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.12.006>
- [5] Banich MT, Mackiewicz KL, Depue BE, Whitmer AJ, Miller GA, Heller W. Cognitive control mechanisms, emotion and memory: a neural perspective with implications for psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:613–30. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.010>
- [6] Bardeen JR, Orcutt HK. Attentional control as a moderator of the relationship between posttraumatic stress symptoms and attentional threat bias. *J Anxiety Disord* 2011;25:1008–18. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.06.009>.
- [7] Hageraars MA, Putman P. Attentional control affects the relationship between tonic immobility and intrusive memories. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2011;42:379–83. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.02.013>.
- [8] Liberzon I, Abelson JL. Perspective context processing and the neurobiology of post-traumatic stress disorder. *Neuron* 2016;92:14–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.039>.
- [9] Quirk GJ, Garcia R, González-Lima F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry* 2006;60:337–43. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.010>.
- [10] Brewin CR, Holmes EA. Psychological theories of posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev* 2003;23:339–76. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00033-3).
- [11] Harnett NG, Goodman AM, Knight DC. PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry. *Exp Neurol* 2020;330:1. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113331113331>

- [12] Bomyea J, Amir N, Lang AJ. The relationship between cognitive control and posttraumatic stress symptoms. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2012;43:844–8. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.12.001>.
- [13] Bomyea J, Lang AJ. Accounting for intrusive thoughts in PTSD : Contributions of cognitive control and deliberate regulation strategies. *J Affect Disord* 2016;192:184–90. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.021>.
- [14] Kotwas I, Mcgonigal A, Bastien-Toniazzo M, Bartolomei F, Micoulaud-Franchi JA. Stress regulation in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;71:39–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.01.025>.
- [15] Lanteaume L, Guedj E, Bastien-toniazzo M, Magalahaes A, Mundler O, Bartolomei F. Cognitive and metabolic correlates of emotional vulnerability in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(5):522–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301219>.
- [16] Kotwas I, Mcgonigal A, Trebuchon A, Bastien-Toniazzo M, Nagai Y, Bartolomei F, et al. Self-control of epileptic seizures by nonpharmacological strategies. *Epilepsy Behav* 2016;55:157–64. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.023>.
- [17] Micoulaud-Franchi JA, Kotwas I, Lanteaume L, Berthet C, Bastien M, Vion-Dury J, et al. Skin conductance biofeedback training in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy and stress-triggered seizures: a proof-of-concept study. *Epilepsy Behav* 2014;41:244–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.10.017>.
- [18] Foa EB, McLean CP, Zang Y, Zhong J, Powers MB, Kauffman BY, et al. Psychometric properties of the Posttraumatic Diagnostic Scale for DSM-5 (PDS-5). *Psychol Assess* 2016;28(10):1166–71. <https://doi.org/10.1037/pas0000258>.
- [19] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
- [20] Micoulaud-Franchi JA, Lagarde S, Barkate G, Dufournet B, Besancon C, Trébuchon-Da Fonseca A, et al. Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy Behav* 2016;57:211–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.015>.
- [21] Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24:385–96. <https://doi.org/10.2307/2136404>.
- [22] Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci*. 2002 Apr 1;14(3):340-7. <http://doi:10.1162/089892902317361886> PMID: 11970796
- [23] Schulz KP, Fan J, Magidina O, Marks DJ, Hahn B, Halperin JM. Does the emotional go / no-go task really measure behavioral inhibition? Convergence with measures on a non-

emotional analog. Arch Clin Neuropsychol 2007;22 (2):151–60. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.12.001>.

[24] Ekman P, Friesen WV. Measuring facial movement. Environ. Psychol. Nonverbal. Behav. 1976;1:56–75. <https://doi.org/10.1007/BF01115465>.

[25] DePrince PA, Freyd JJ. Dissociative tendencies, attention, and memory. Teach Stat 1994;16:60–1. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9639.1994.tb00691.x>.

[26] Fales CL, Barch DM, Rundle MM, Mintun MA, Snyder AZ, Cohen JD, et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. Biol Psychiatry 2008. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.012>.

[27] Lanius RA, Bluhm R, Lanius U, Pain C. A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptom provocation. J Psychiatr Res 2006;40:709–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.07.007>.

[28] Briere J, Scott C, Weathers F. Peritraumatic and persistent dissociation in the presumed etiology of PTSD. Am J Psychiatry 2005;162:2295–301. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2295>.

[29] Swinkels WAM, Van Emde BW, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Interictal depression, anxiety, personality traits, and psychological dissociation in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE. Epilepsia 2006;47:2092–103. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00808.x>.

[30] White SF, Costanzo ME, Blair JR, Roy MJ. PTSD symptom severity is associated with increased recruitment of top-down attentional control in a traumaexposed sample. NeuroImage Clin 2015;7:1927. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.012>.

[31] Bardeen JR. The regulatory role of attention in PTSD from an information processing perspective, In “Emotion in Posttraumatic Stress Disorder”, Ed(s): Matthew T. Tull, Nathan A. Kimbrel, Academic Press, 2020, 311-341, ISBN 9780128160220, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816022-0.00011-9>

[32] Powers A, Stevens JS, van Rooij SJH, Ely TD, Fani N, Jovanovic T, et al. Neural correlates and structural markers of emotion dysregulation in traumatized civilians. Soc Cogn Affect Neurosci 2017;12:823–31. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx005>.

[33] Keller SS, Baker G, Downes JJ, Roberts N. Quantitative MRI of the prefrontal cortex and executive function in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2009;15:186–95. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.005>.

[34] Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 2012;98:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.10.009>.

[35] Ehlers A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. Behav Res Ther. 2000;38(4):319–45. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(99)00123-0). PMID: 10761279.

- [36] Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, Micoulaud-Franchi JA. The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1029-9>.
- [37] Kotwas I, Micoulaud-franchi J, Khalifa S, McGonigal A, Bastien-Toniazzo M, Bartolomei F. Subjective and physiological response to emotions in temporal lobe epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures. *J Affect Disord* 2019;244:46–53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.004>.
- [38] Moritz JLW, Mameniškienė R, Rimšienė J, Budriuniene A, de Almeida CG, Rigon IB, et al. Control perceptions in epilepsy: a transcultural case–control study with focus on auras. *Epilepsy Behav* 2018;88:130–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.005>.
- [39] Ciuffini R, Stratta P, Marrelli A. Emotional reactivity in mesial temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav* 2018;82:87–90. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.011>.
- [40] Lanteaume L, Bartolomei F, Bastien-toniazzo M. How do cognition, emotion, and epileptogenesis meet ? A study of emotional cognitive bias in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;15:218–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.034>.
- [41] Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci* 2012;35:73–89. <https://doi.org/10.1146/annurevneuro-062111-150525>.
- [42] Fiest KM, Patten SB, Jetté N. Screening for depression and anxiety in epilepsy. *Neurol Clin* 2016;34:351–61. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.11.003>.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109396>.

TABLE 2: PTSD Symptoms screening

<i>Instruments</i>	<i>Items Description</i>
Post-traumatic stress disorder diagnostic scale for DSM-5(PDS-5)	Criterion A items: <i>Scale for any participant who felt he/she had been exposed to a traumatic event (TE) during his/her lifetime.</i> Criterion B items: <i>Reexperiencing symptoms</i> Criterion C items: <i>Avoidance behaviors</i> Criterion D items: <i>Changes in mood and cognition</i> Criterion E items: <i>Hypervigilance</i>
Post-traumatic Stress Disorder for Epilepsy (PTSD-E)	Specificity items (peri-ictal period): <i>Investigation if seizures could be expressed in specific ways (occurring in relation to certain thoughts, situation, time of day).</i> Avoidance items (inter-ictal period): <i>Avoidance behaviors to specific seizure triggers (memories, thoughts, situations).</i> Hypervigilance items (inter-ictal period): <i>Hypervigilant with regards to risk of having a seizure (over-alert state).</i> Intrusions items (ictal period): <i>Manifestations of intrusive thoughts (emotions or memories) during the ictal period.</i> Distress items (post-ictal period): <i>Psychological distress that could result from all preceding symptoms.</i>

ETUDE 4

Correlation between fluorodeoxyglucose positron emission tomography brain hypometabolism and posttraumatic stress disorder symptoms in temporal lobe epilepsy

Epilepsia 2022;00:1-6 (2022) [<https://doi.org/10.1111/epi.17300>]

Lisa-Dounia Soncin^{1,2} | Sylvane Faure¹ | Aileen McGonigal^{2,3,4} | Tatiana Horowitz^{5,6,7} | Sara Belquaid^{1,8} | Fabrice Bartolomei^{2,3} | Eric Guedj^{5,6,7}

1. LAPCOS, Côte d'Azur University, Nice, France
2. Aix Marseille Univ, Inserm, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille, France
3. Department of Epileptology and Cerebral Rhythmology, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France
4. Queensland Brain Institute, University of Queensland and Mater Hospital, Brisbane, Queensland, Australia
5. Department of Nuclear Medicine, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France
6. National Center for Scientific Research, Central School of Marseille, Mixed Unit of Research 7249, Fresnel Institute, Aix-Marseille University, Marseille, France
7. CERIMED, Aix-Marseille University, Marseille, France 8 Department of General Psychiatry, University Hospital of Nice, Nice, France

Correspondence

Fabrice Bartolomei, Department of Epileptology and Cerebral Rhythmology, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 264 Rue SaintPierre, 13005 Marseille, France. Email: fabrice.bartolomei@ap-hm.fr

Eric Guedj, Department of Nuclear Medicine, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Timone University Hospital, 264 Rue SaintPierre, 13005 Marseille, France. Email: eric.guedj@ap-hm.fr

Fabrice Bartolomei and Eric Guedj contributed equally as last authors of the study.

Résumé

La relation entre le trouble de stress post-traumatique (TSPT) et l'épilepsie pharmaco-résistante (EPR) est mal comprise. Dans des études précédentes nous avons émis l'hypothèse qu'il existe une interaction complexe et réciproque entre la sémiologie de ces deux troubles.

Dans cette étude, nous avons examiné s'il existe des changements cérébraux spécifiques au TSPT dans l'épilepsie du lobe temporal (ELT). Le métabolisme cérébral au fluorodésoxyglucose en tomographie par émission de positons (TEP-FDG) a été comparé entre des participants sains et deux groupes de patients atteints d'ELT : un groupe de 15 patients répondant aux critères d'un diagnostic potentiel de TSPT complexe (ELT/SPT+), un autre groupe de 24 patients sans diagnostic de TSPT (ELT/TSPT-), et un groupe de 30 participants sains en tant que témoins.

Nous avons comparé les différences de métabolisme cérébral en TEP entre ces trois groupes, et nous avons étudié les corrélations entre les réponses métaboliques et les échelles interictales et péri-ictales des symptômes de TSPT.

Les patients ELT/TSPT+ présentaient un hypométabolisme significatif impliquant le cortex temporal interne polaire droit et le cortex orbitofrontal droit par rapport aux patients ELT-TSPT- et aux sujets sains. De plus, le degré de réduction du métabolisme dans ces zones cérébrales était corrélé avec les scores aux questionnaires qui mesurent les symptômes de TSPT qui se manifestent en période inter- et péri-ictale.

En conclusion, Le TSPT dans l'ELT est associé à des changements spécifiques dans les réseaux neuronaux, affectant les structures limbiques et paralimbiques. Cela illustre l'étroite imbrication des processus épileptogènes et psychogènes chez ces patients.

Mots-clés : *anxiété, TSPT, épilepsie du lobe temporal*

Abstract

The relationship between posttraumatic stress disorder (PTSD) and focal epilepsy is poorly understood. It has been hypothesized that there is a complex and reciprocal potential reinforcement of the symptoms of each condition. In this study, we investigated whether there are PTSD-specific brain changes in temporal lobe epilepsy (TLE). Brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) metabolism was compared between controls and two groups of TLE patients: one group of 15 patients fulfilling the criteria for a potential diagnosis of PTSD (TLE-PTSD+), another group of 24 patients without a diagnosis of PTSD (TLEPTSD-), and a group of 30 healthy control participants. We compared the differences in brain PET metabolism among these three groups, and we studied their correlations with interictal and peri-ictal scales of PTSD symptoms. TLE-PTSD+ patients showed more significant hypometabolism involving right temporal and right orbitofrontal cortex in comparison to TLE-PTSD- patients and healthy subjects. Moreover, degree of reduced metabolism in these brain areas correlated with interictal and peri-ictal PTSD questionnaire scores. PTSD in temporal epilepsy is associated with specific changes in neural networks, affecting limbic and paralimbic structures. This illustrates the close intertwining of epileptogenic and psychogenic processes in these patients.

Keywords: *anxiety, PTSD, temporal lobe epilepsy*

1. Introduction

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric condition that may occur when an individual lives through or witnesses one or more events in which he or she believes that there is a threat to life or physical integrity and safety, and experiences fear, terror, or helplessness. The symptoms are characterized by re-experiencing the traumatic episode, intrusive thoughts, avoidance behaviors, changes in mood and cognition, and hypervigilance.¹

To date, the occurrence of PTSD in patients with epilepsy has not been extensively studied. Patients with epilepsy are more exposed to traumatic life events and report more symptoms of PTSD than healthy controls.² It has also been shown that in addition to the classical PTSD symptomatology, patients with epilepsy report psychological symptoms during the inter- and peri-ictal period that are specifically related to occurrence of seizures: hypervigilance to seizures, avoidance of all potential seizure triggers, and even traumatic reliving of the ictal period.² The relationship between PTSD and epilepsy is therefore complex, with probable reciprocal reinforcement of the symptoms of each condition. Major stresses are likely to accelerate epileptogenesis in animal models,³ and PTSD has been associated with alterations in brain networks affecting the prefrontal cortex,⁴ the amygdala, the hippocampus,⁵ or the precuneus.⁶ These regions are also likely to be altered in focal epilepsy, especially in temporal lobe epilepsy (TLE).⁷ How the combination of epilepsy and PTSD alters brain networks is not known, particularly whether there are metabolic modifications specific to PTSD in patients with TLE. In this work, we explored the relationships between PTSD and epileptogenic networks by correlating brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) metabolic abnormalities in patients with TLE and PTSD symptoms.

2. Materials and methods

2.1. Study population

Patients with drug-resistant TLE were recruited from the Department of Epileptology, Timone Hospital, Marseille, France during 2018–2019. We selected only patients with unilateral TLE with or without a lesion, who had undergone an 18F-FDG-PET scan during the presurgical workup of their epilepsy. The diagnosis of TLE was based on magnetic resonance imaging (MRI) and PET data, interictal electroencephalographic (EEG) data, clinical semiology, and video-EEG recordings of seizures and in some patients stereotactic EEG recordings. All included patients had clear unilateral temporal lobe onset. We controlled the demographic homogeneity of the patients, including sex, age, laterality of epilepsy, and presence of lesion (from MRI). Data are available in *Table S1*. A female predominance was observed in the PTSD group (73% vs. 33%).

These patients are part of a cohort of patients included in a previous study investigating the characteristics of PTSD in patients with epilepsy.² The diagnosis of PTSD was based on a clinical interview with the same psychologist, using the international screening criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5).¹ All patients in the PTSD group had a score >27.5 on the diagnostic scale for PTSD (Posttraumatic Diagnostic Scale for DSM-5 [PDS-5]).⁸ A questionnaire specific to PTSD symptoms in epilepsy (in the inter- and peri-ictal period), recently developed by our team, was also completed by the patients (for details, see *Table 1*). We also asked the patients to fill out questionnaires screening for major depression (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy [NDDI-E]) and generalized anxiety disorder (Generalized Anxiety Disorder–7 items [GAD-7]).⁹ We selected a third group of healthy subjects, without neurological/psychiatric symptoms or antecedent diagnosis, and with normal brain MRI, who underwent brain 18F-FDG-PET in the Department of Nuclear Medicine at Timone Hospital, Marseille, France. They were selected from a previous study including 60 age- and sex-matched subjects (NCT00484523; *Table S1*).

2.2. 18F-FDG-PET imaging and processing

Brain 18F-FDG-PET scans were acquired at the same center using an acquisition protocol conforming to European guidelines, at resting state, in subjects fasting for at least 4 h with a controlled, normal glyceic level, using an integrated PET/computed tomography (CT) General Electric camera, after an intravenous administration of 150MBq per 15-min acquisition at 30min postinjection. Images were reconstructed on a 192×192 matrix using the ordered subsets expectation maximization algorithm and corrected for attenuation using a CT transmission scan. All PET imaging was performed during the hospitalization for phase 1 of presurgical evaluation. The interictal nature of PET scans was established by clinical observation 15min prior to FDG administration and during the uptake period of 30min.

Whole-brain statistical analysis was performed at the voxel level using SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London) to compare patients to healthy subjects with consideration of their age and sex as covariables.

The PET images were spatially normalized onto the Montreal Neurological Institute atlas. The dimensions of the resulting voxels were 2×2×2mm. The images were then smoothed with a Gaussian filter (8mm full width at half maximum) to blur individual variations in the gyral anatomy and to increase the signal-to-noise ratio. Proportional scaling was performed to give the same global metabolic value to each PET examination. Consequently, the extracted values have no dimension; the default value of 50 for the grand mean value scales the global flow to a physiologically realistic value of 50ml/dl/min.

As more significant hypometabolism was expected between patients and healthy subjects than between patients with and without PTSD symptoms, the statistical threshold was thus adapted at the analysis level. The SPM(T) PET maps were obtained at an uncorrected height threshold (voxel-level significance) of $p < .005$ between patients with PTSD symptoms and healthy subjects, within an inclusive mask of hypometabolism of patients with PTSD symptoms in comparison to those without PTSD symptoms fixed at $p < .05$ uncorrected. The T -score of voxel level corresponded to a threshold of 2.65, and an additional statistical control was applied at the cluster level with a k extent higher than those expected by Monte Carlo simulation corresponding to at least 128 voxels. Mean metabolic values of this cluster(s) were extracted using MarsBaR (<http://marsbar.sourceforge.net/>).

TABLE 2: PTSD Symptoms screening

<i>Instruments</i>	<i>Items Description</i>
Post-traumatic stress disorder diagnostic scale for DSM-5(PDS-5)	<p>Criterion A items: <i>Scale for any participant who felt he/she had been exposed to a traumagenic event (TE) during his/her lifetime.</i></p> <p>Criterion B items: <i>Reexperiencing symptoms</i></p> <p>Criterion C items: <i>Avoidance behaviors</i></p> <p>Criterion D items: <i>Changes in mood and cognition</i></p> <p>Criterion E items: <i>Hypervigilance</i></p>
Post-traumatic Stress Disorder for Epilepsy (PTSD-E)	<p>Specificity items (peri-ictal period): <i>Investigation if seizures could be expressed in specific ways (occurring in relation to certain thoughts, situation, time of day).</i></p> <p>Avoidance items (inter-ictal period): <i>Avoidance behaviors to specific seizure triggers (memories, thoughts, situations).</i></p> <p>Hypervigilance items (inter-ictal period): <i>Hypervigilant with regards to risk of having a seizure (over-alert state).</i></p> <p>Intrusions items (ictal period): <i>Manifestations of intrusive thoughts (emotions or memories) during the ictal period.</i></p> <p>Distress items (post-ictal period): <i>Psychological distress that could result from all preceding symptoms.</i></p>

2.2.1. Standardized protocol approvals, registrations, and patient consents

The institutional review board of the French Institute of Health (IRB15226) approved this study, and written patient consent was obtained.

2.3 Statistical analysis

We controlled the distribution of the three experimental groups by the Shapiro–Wilk test, and they were normal. We used whole-brain voxel-based analysis to compare brain PET metabolism between the three groups (see above). Pearson correlation coefficients were calculated between the PTSD questionnaire responses and the metabolic cluster that was identified among the three groups. A p -value of $<.05$ was considered significant. We also compared patients with right TLE in the two experimental groups by Student t test.

3. Results

Thirty-nine patients with TLE were selected (15 PTSD + and 24 PTSD-). The PTSD+ group had a majority of right temporal lobe epilepsies (11/15, 73%; *Table S1*). In comparison with healthy controls, patients with TLE exhibited significant hypometabolic brain regions prominent in temporal regions ($p\text{-voxel} < .005$; *Figure 1A*).

TLE PTSD+ patients exhibited significant brain hypometabolism in comparison both to those without PTSD ($p\text{-voxel} < .05$ uncorrected) and to healthy subjects ($p\text{-voxel} < .005$; uncorrected), involving the right temporal pole and the right orbitofrontal cortex ($k = 1066$; $T\text{-max} = 4.64$; $p\text{-cluster} = .007$, uncorrected; *Figure 1B*).

We compared brain metabolism in this cluster between right TLE-PTSD+ and right TLE-PTSD- patients. Right TLE-PTSD+ ($n = 11$) patients showed hypometabolism on this cluster compared to right TLE-PTSD- ($n = 12$; $t[21] = -3.17$; $p = .005/U = 21$; $p = .004$).

The metabolism of this cluster was negatively correlated with the level of PTSD symptoms (PDS-5; $r = -.695$; $p < .001$) and inter- and peri-ictal PTSD symptoms (PTSD-E, Post-Traumatic Stress Disorder for Epilepsy; $r = -.370$; $p < .020$; *Figure 1C*). We also found a significant correlation between this metabolic cluster and NDDI-E scores ($r = -.433$; $p = .015$), but there was no correlation with anxiety scores measured by the GAD-7 ($r = -.338$; $p = \text{not significant}$).

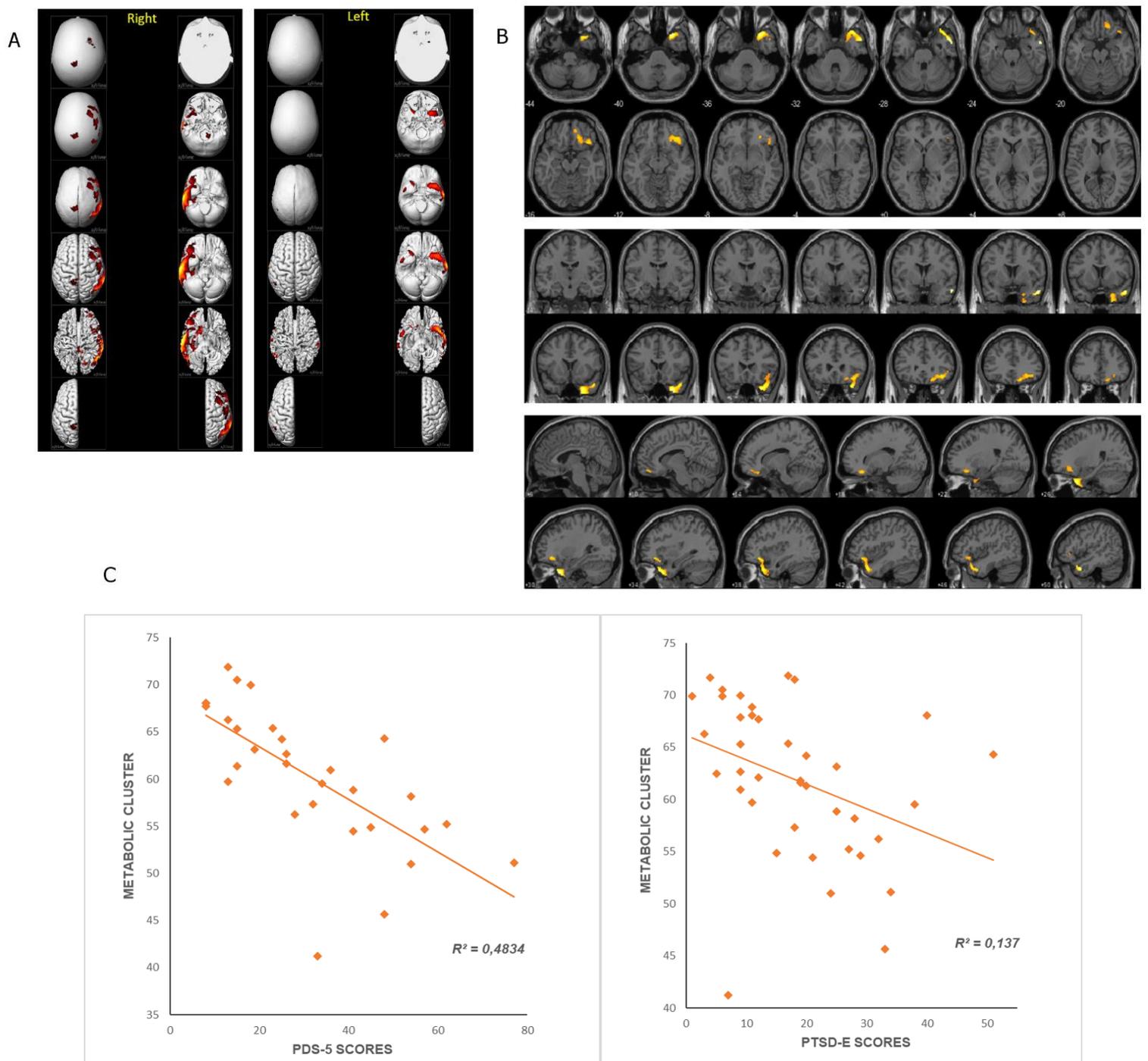


FIGURE 1. Hypometabolism in temporal lobe epilepsy (TLE) patients with posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms. **(A)** In comparison with healthy controls, patients with TLE exhibited significant hypometabolic brain regions, which was prominent in temporal regions (p -voxel < .005). Right TLE and left TLE are shown. **(B)** TLE patients with PTSD symptoms exhibited significant brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) hypometabolism in comparison both to those without PTSD and to the healthy subjects (using inclusive mask), involving the right temporal pole and orbitofrontal cortex. **(C)** Correlation between the brain 18F-FDG-PET metabolic cluster and the PTSD symptom scores (Posttraumatic Diagnostic Scale for DSM-5 [PDS-5]) and PTSD symptom scores of the inter and peri-ictal periods (Post-Traumatic Stress Disorder for Epilepsy [PTSD-E]).

4. Discussion

Epilepsy patients have an increased incidence of emotional trauma¹⁰ and a likely increased incidence of PTSD.² In a cohort of epilepsy patients, we recently showed that 26% (vs. 7% of controls) had a score above the diagnostic threshold of the PTSD-5 scale.² In this study, we looked at whether TLE patients with PTSD had differences in metabolism compared to TLE patients without PTSD. The main result of this study was to show that in comparison with TLE-PTSD-, the group of patients with TLE-PTSD+ presented significant hypometabolism in the right temporal pole and the right orbitofrontal cortex. This result is in agreement with previous studies dealing with neurofunctional alterations in PTSD patients, affecting the temporolimbic system and the prefrontal cortex.⁴ Recently, it has been shown that the volume of the right temporal pole of PTSD patients was significantly smaller than that of healthy and psychiatric control groups.¹¹ The temporal pole is part of the paralimbic system, as are the anterior cingulate cortex, orbitofrontal cortex, and insula. Considered a node of the paralimbic cortex, the temporal pole is thought to play a key role in social and emotional processing.¹² The right laterality of this hypometabolism can be compared with the right predominance of epilepsy in this group of patients (73%). The hypometabolism of the right temporal polar region could simply be related to the right predominance of the epilepsy in patients with PTSD. However, we observed that this hypometabolic cluster persists when comparing only right temporal epilepsies (PTSD+ vs. PTSD- groups). The pathological role of this hypometabolic cluster is reinforced by the strong linear correlation between the degree of hypometabolism and the PTSD scores: the lower the cerebral metabolism of the temporal pole and orbitofrontal cortex, the greater the PTSD symptomatology. This rightsided predominance warrants further investigation to understand why patients with PTSD likely more often have a right-sided epilepsy. It is possible that the interaction between PTSD and epileptogenesis promotes this lateralization, but this remains to be demonstrated in a larger cohort of patients. Hypometabolism is a characteristic of epileptogenic networks and may be associated with hyperexcitability of some of the involved brain regions. Thus, hypometabolism of paralimbic regions in the PTSD+ group could be associated with a decrease in interictal metabolism but would have the property of being hyperexcitable in the ictal period or in the case of PTSD during the manifestations of symptoms. Several studies support this paradoxical effect, showing a decrease in interictal metabolism but amygdala hyperexcitability during ictal periods.¹³ This could reflect dysfunction of networks subserving emotional regulation, as has been observed in PTSD, in which hypofunctionality of the prefrontal cortex could favor the emergence of PTSD symptoms, particularly fear

response.¹⁴⁻¹⁶ It is worth noting that our study has some limitations, including small sample sizes, heterogeneity in the etiology, and lack of clinical covariation.

5. Conclusions

This study shows that TLE patients with PTSD are characterized by metabolic alteration at the group level, specifically affecting the right temporal pole and the right orbitofrontal region. This metabolic alteration is correlated with the severity of PTSD symptoms. These results illustrate the close intertwining of epileptogenic and psychogenic processes and suggest that specific cerebral network changes are associated with interictal psychiatric phenomena in epilepsy.

Author contributions

F.B., L.-D.S., E.G., and S.F. contributed to the design and implementation of the research. E.G. and T.H. performed PET data analysis. L.-D.S. performed the psychological measurements and analyzed the data. S.B. and A.M. aided in interpreting the results and worked on the manuscript. All authors discussed the results and commented on the manuscript.

Acknowledgment

None.

Conflict of interest

None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

References

1. American Psychiatric Publishing. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
2. Soncin L-D, McGonigal A, Kotwas I, Belquaid S, Giusiano B, Faure S, et al. Post-traumatic stress disorder (PTSD) in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021;121:108083. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108083>
3. Becker C, Bouvier E, Ghestem A, Siyoucef S, Claverie D, Camus F, et al. Predicting and treating stress-induced vulnerability to epilepsy and depression. *Ann Neurol.* 2015;78:128–36. <https://doi.org/10.1002/ana.24414>
4. Quirk GJ, Garcia R, González-Lima F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry.* 2006;60:337–43. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.010
5. Harnett NG, Goodman AM, Knight DC. PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry. *Exp Neurol.* 2020;330:113331. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113331>
6. Rousseau PF, Malbos E, Verger A, Nicolas F, Lançon C, Khalfa S, et al. Increase of precuneus metabolism correlates with reduction of PTSD symptoms after EMDR therapy in military veterans: an 18F-FDG PET study during virtual reality exposure to war. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:1817–21. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04360-1>
7. Verger A, Lagarde S, Maillard L, Bartolomei F, Guedj E. Brain molecular imaging in pharmacoresistant focal epilepsy: current practice and perspectives. *Rev Neurol.* 2018;174:16–27. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.05.001>
8. Foa EB, McLean CP, Zang Y, Zhong J, Powers MB, Kauffman BY, et al. Psychometric properties of the posttraumatic diagnostic scale for DSM-5 (PDS-5). *Psychol Assess.* 2016;28:1166–71. <https://doi.org/10.1037/pas0000258>
9. Micoulaud-Franchi J-A, Bartolomei F, Duncan R, McGonigal A. Evaluating quality of life in epilepsy: the role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy Behav.* 2017;75:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.016>
10. Labudda K, Frauenheim M, Illies D, Miller I, Schrecke M, Vietmeier N, et al. Psychiatric disorders and trauma history in patients with pure PNES and patients with PNES and coexisting epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018;88:41–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.027>
11. Gosnell SN, Oh H, Schmidt J, Oldham J, Fowler JC, Patriquin M, et al. Right temporal pole volume reduction in PTSD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020;100:109890. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109890>

12. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*. 2007;130:1718–31. <https://doi.org/10.1093/brain/awm052>
13. Lanteaume L, Guedj E, Bastien-Toniazzo M, Magalahaes A, Mundler O, Bartolomei F. Cognitive and metabolic correlates of emotional vulnerability in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:522–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301219>
14. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1071:67–79. <https://doi.org/10.1196/annals.1364.00>
15. Sripada RK, King AP, Welsh RC, Garfinkel SN, Wang X, Sripada CS, et al. Neural dysregulation in posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med*. 2012;74:904–11. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318273bf33>
16. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to regulate: counterproductive recruitment of topdown prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci*. 2007;27:8877–84. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-07.200>

Supporting information

Supplemental table: Experimental groups descriptive factors

	PTSD+ group	PTSD- group	Healthy group	<i>p</i> value
<i>N</i>	15	24	30	
M/F	4/11	16/8	12/18	0.033
Age	32.9	38.2	36.2	0.417
LTE/RTE	4/11	12/12		0.150
MRI lesion/normal	5/10	12/12	0/30	0.307

Abbreviation: M: Male; F: Female; LTE: Left Temporal Epilepsy;
RTE: Right Temporal Epilepsy; MRI: Magnetic Resonance Imaging

ETUDE 5

Functional connectivity in patients with drug resistant epilepsy (DRE) and Posttraumatic stress disorder (PTSD)

In preparation

Soncin, Lisa-Dounia^{1,2,3*}; Simula Sara^{2*}; Mourre, H el ene^{2,3}; Scholly, Julia^{2,3}; Bénar, Christian²; Faure, Sylvane¹; Bartolomei, Fabrice^{2,3}

*Co-first author

¹Universit e Côte d'Azur, LAPCOS, Nice, France

²Aix Marseille Univ, INSERM, INS, Inst Neurosci Syst, Marseille, France ³APHM, Timone Hospital, Epileptology and Cerebral Rhythmology, Marseille, France

³APHM, Hôpital de la Timone, Service de Cardiologie, Rythmologie, Marseille, France

Correspondance to : Prof Fabrice Bartolomei, Department of Epileptology and cerebral rhythmology, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France. E-mail: fabrice.bartolomei@ap-hm.fr

Correspondance to: Professor Sylvane Faure, Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cliniques, Cognitives et Sociales, Université Côte d'Azur, Nice, LAPCOS, France. E-mail: sylvane.faure@univ-cotedazur.fr

Résumé

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est une comorbidité psychiatrique courante chez les patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante (EPR). Le TSPT chez les EPR peut être lié à des antécédents de traumatismes répétés durant l'enfance (« TSPT complexe »), un ou plusieurs événements traumatiques et/ou causé par les aspects traumatiques sur le plan psychologique des crises épileptiques répétées.

La physiopathologie et les spécificités anatomo-fonctionnelles qui sous-tendent l'association entre le TSPT et les EPR ne sont, à notre connaissance, pas connues. Cette étude vise à évaluer la connectivité fonctionnelle inter-ictale à l'aide de données de stéréoelectroencéphalographie (SEEG) chez des patients atteints d'EPR du lobe temporal (EPRt) ayant subi des traumatismes durant l'enfance et qui présentent un TSPT complexe, en les comparant aux données recueillies auprès de patients EPRt sans TSPT et non exposés.

Notre hypothèse propose qu'il y aurait des différences de connectivité dans les régions liées au TSPT (amygdale, hippocampe, *etc.*) et une connectivité plus élevée entre ces régions et la zone épileptogène (ZE).

Deux groupes de patients ont été inclus : EPRt avec TSPT complexe (EPRt+, $N=12$) et EPRt sans TSPT (EPRt-, $N=12$). Nous avons mené une analyse prospective des données de SEEG issues de l'évaluation pré-chirurgicale, et proposé aux patients de renseigner un ensemble de questionnaires qui mesure l'anxiété, la dépression, les symptômes de TSPT liés aux crises, un questionnaire de diagnostic du TSPT et un questionnaire qui évalue les traumatismes de l'enfance.

Les résultats ont révélé une augmentation de la connectivité fonctionnelle chez les EPRt+ dans l'hémisphère cérébral ipsilatéral à la ZE. De plus, une augmentation de la connectivité fonctionnelle a été observée dans les structures clés du TSPT (amygdale, insula et cortex orbito-frontal).

Ces résultats sont pionniers et nouveaux et soutiennent l'existence d'un réseau renforcé qui sous-tend l'association TSPT-épilepsie. Ces découvertes offrent des perspectives nouvelles sur les dynamiques complexes liant le TSPT et l'épilepsie et encouragent des investigations futures en ce sens.

Abstract

Post-traumatic stress disorder (PTSD) has been shown to be more common in patients with drug-resistant epilepsy (DRE). PTSD in patients with drug-resistant epilepsy may be related to past psychotraumatic events (“complex PTSD”) and/or to specific links with the traumatic aspects of epileptic seizures. Pathophysiology and anatomo-functional specificities are poorly understood.

This study aims to assess interictal functional connectivity using Stereoelectroencephalography (SEEG) data in patients with temporal lobe DRE (tDRE) and complex PTSD, comparing them to tDRE patients without PTSD. Our hypothesis posits differences in connectivity within PTSD-related regions (amygdala, hippocampus, *etc.*) in connections with the epileptogenic zone (EZ).

Two groups were included: tDRE with complex PTSD (tDRE+, $N=12$) and DRE without PTSD (tDRE-, $N=12$). We conducted a prospective analysis of SEEG data during pre-surgical assessment, accompanied by questionnaires measuring anxiety, depression, PTSD symptoms related to seizures, a diagnostic PTSD questionnaire, and a childhood trauma questionnaire.

Results revealed increased functional connectivity (FC) in tDRE+ in the cerebral hemisphere ipsilateral to the EZ. Additionally, increased FC was observed in key PTSD structures (amygdala, insula, and orbito-frontal cortex). These findings support the existence of a PTSD-epilepsy-reinforced network.

These findings offer initial insights into the intricate dynamics linking PTSD and epilepsy.

1. Introduction

Drug-resistant epilepsy (DRE) is associated with numerous comorbidities, the most common being anxiety and depression [1]. A large body of evidence shows that anxiety and depression are linked to an history of childhood-trauma [2]. We have previously shown that patients with drug resistant epilepsy report significantly more exposure to traumatic events (78% vs. 52%) and report more symptoms of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) than healthy control participants (26% vs. 7%) [3].

In addition to its significant incidence, PTSD in epilepsy presents as a specific clinical picture combining the classic presentation of PTSD [4] with specific features linked to epilepsy manifestations. We have already shown that 18.5% of patients report a temporal link of less than six months between traumatic exposure and the development of epilepsy and that PTSD symptoms are associated with seizure dynamics (hypervigilance to seizures, avoidance of seizure triggers, seizure phobia, anticipatory anxiety, etc.). These features were obtained from measures using a questionnaire we have created for this purpose: the PTSD-E questionnaire (Posttraumatic Stress Disorder for Epilepsy). In addition, patients who have not been exposed to traumatic life events may also develop PTSD due to a particularly severe seizure or due to the extremely anxiety-provoking and repeated effect of seizures in DRE [5–7]. These data show a clinical and objective association between PTSD and epilepsy and correspond to the concept of 'psycho-epileptogenesis' that fit well with animal data showing the probable etiology of stress in the development of epilepsy and the diathesis-epilepsy model [8,9].

In a recent PET study, we showed that patients with PTSD due to complex trauma (in childhood) show hypometabolism in the region of the right medial polar temporal lobe, spilling over into deeper structures, notably the amygdala. This suggests an aggravation of epilepsy by PTSD and supports the physiological association between PTSD and epilepsy. Moreover, this metabolic decrease involves regions associated with PTSD and is correlated with patients' self-reported questionnaires on inter- and peri-ictal PTSD symptoms [10].

PTSD is conceptualized as an increased reactivity to fear that develops in response to exposure to a threatening event. Behaviorally, it is associated with fear conditioning and long-term potentiation between the executive networks and the limbic regions, notably a hyperactivity of the amygdala and a memory retrieval deficit of the hippocampus [11,12]. PTSD is thought to be underpinned by an increase in functional connectivity (FC) in the network of fear and threat processing: the dorsal anterior cingulate cortex, the insula, the

operculum, which is far too active, thwarting the inhibitory functions of these regions by the medial, dorsolateral, ventromedial, and lateral prefrontal cortices and the anterior cingulate cortex, whose FC is thought to be reduced. Although there are few studies on FC in PTSD, several data, notably in imaging connectivity measures have shown an increase in the networks involved in fear and threat detection: the basolateral nucleus of the amygdala (BLA) with the dorsal anterior cingulate (dACC) cortex and the middle frontal gyrus (mFG) [13], a stronger connectivity between the left posterior hippocampus (LPH) and the posterior cingulate cortex (PCC) involved in memory encoding, recollection and contextualization which may explain the hyper-reactivity to threat in PTSD [14]. Authors have argued that FC in default mode regions, salience, and central executive networks, play a role in the psychopathology model of PTSD [15]. Thus, there is a failure of emotional regulation and of the adequate re-occupation of memories, which supports the symptoms and maintenance of PTSD, whose networks reinforce the formation of this traumatic memory [12].

On the other hand, DRE epilepsies are recognized as network diseases [16] characterized, in the interictal period, by an increase in the functional connectivity of the regions involved in seizure genesis and propagation [17]. It is therefore possible that the association of PTSD and DRE may reinforce the connectivity changes observed when these conditions are combined.

The objective of the present study is thus to compare the FC in SEEG between in patients with temporal DRE (tDRE) with and without complex PTSD to better describe the physiology of the association between PTSD and epilepsy. According to the data in the literature, we should observe differences in connectivity in the regions of interest in PTSD in tDRE patients and those with PTSD.

2. Material and Methods

2.1. Patients and psychological evaluation

We retrospectively studied a cohort of patients that had SEEG recordings of drug-resistant temporal epilepsy patients in the department of Epileptology, Hôpital de la Timone (Marseille, France) for pre-surgical assessment. All selected patients had questionnaires and evaluation of their psychiatric status during their presurgical evaluation including PTSD evaluation. Patients were categorized into two groups: patients with PTSD (tDRE+, $N=12$) and patients without PTSD (tDRE-, $N=11$). Inclusion criteria for patients with PTSD were as follows: (i) diagnosis of temporal epilepsy, (ii) presenting with a diagnosis of PTSD at the psychological interview and on the PCL-5 and CTQ scales and (iii) having been repeatedly exposed to trauma in childhood. For patients without PTSD (tDRE-), we followed the same criteria of diagnosis of temporal epilepsy, but they should not have been exposed to a particularly traumatic event and not have shown clinical symptoms of PTSD. The description of the two groups is presented in *Table 1*).

		tDRE+ N=12	tDRE N=12
Age (M;SD)		33,50 ;8,87	36,25 ;10,43
Sex (F;M)		10;2	7;5
Epileptic Zone (EZ)	Temporal lateral	2	6
	Temporal plus	9	5
	Temporal mesial	1	–
Laterality	Right	6	5
	Left	4	7
	Bilateral	2	–

Table 1. Socio-demographic and descriptive clinical information for the two experimental group

Patients completed a series of questionnaires following a psychological interview to obtain variables dependent on psychiatric and psycho-affective symptoms. The questionnaires were proposed in the order in which they were presented:

- Generalized Anxiety Disorder (GAD-7): For generalized anxiety screening, we used the French version of the GAD-7 scale with a cutoff score of 7/21 [18].
- Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E): For major depressive disorder screening, we used the French version of the NDDI-E scale with a cutoff score of 15/24 [18].
- Posttraumatic Stress Disorder for Epilepsy (PTSD-E): This scale has already been used in previous studies by the team [3,7,10] to evaluate the symptoms during the inter- and peri-ictal period. We investigated whether seizures could occur in relation to certain thoughts (specificity), avoidance behaviors to specific seizure triggers, hypervigilant about the risk of having a seizure (over-alert state) ; intrusive thoughts (emotions or memories) during the ictal period ; and psychological distress that could result from these symptoms in postictal period. The items of the questionnaire were scored as categorical variables ranging from 0 (never) at 4 (always) to create a total score and sub-scale scores. These questionnaires have been designed in such a way that the higher the patient's score, the more likely it is that PTSD symptoms are linked to episodes during seizures.
- Post-traumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): For evaluate the PTSD we used the PCL-5 [19] is the only questionnaire validated in French to measure the symptoms of PTSD as defined by the DSM-5. It has been determined that a score higher than 31 indicates the presence of PTSD.
- Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): to assess maltreatment experiences by family members during childhood until the age of 18, we used a short version of the CTQ scale, validated in French. This scale comprises five subscales, each with its own cutoff: emotional neglect (≥ 16), emotional abuse (≥ 16), physical abuse (≥ 11), sexual abuse (≥ 11) and physical neglect (≥ 14). All subscale scores range from 5 (no maltreatment experience) to 25 (very severe maltreatment experience).

2.2. SEEG recordings and preprocessing

SEEG signals were recorded on a Natus system (Natus Medical Incorporated Pleasanton, California, USA) with a 1024 Hz sampling rate and a 16-bit resolution. The system included a hardware high-pass filter (cut-off 0.16 Hz), and an antialiasing low-pass filter (cut-off 340 Hz). Signals from each channel were manually inspected one by one to exclude artifacts and noise thanks to the AnyWave software [20]. A specific bipolar montage (subtraction of consecutive channels) was created for each patient, removing noisy channels and channels in the white matter.

To evaluate network changes in tDRE subjects with and without PTSD, SEEG segments lasting 10 minutes were manually chosen during resting state (manually marked by neurologist). Functional connectivity (FC) analysis for each patient was performed in four frequency sub-bands (delta: 1-4 Hz, theta: 4-8 Hz, alpha: 8-15 Hz, beta: 15-30 Hz) and in broadband (1-45 Hz). To avoid connectivity biases and oversampling, we excluded adjacent bipolar channels in the selected montage.

To analyze network characteristics, resting state FC was evaluated on SEEG traces via the linear (R^2 , for sub-bands) and the nonlinear (h^2 , for broadband) correlation coefficients between each couple of channels, representing nodes of the network [21–23].

The nonlinear correlation coefficient h^2 is a measure of nonlinear regression and takes values in the interval $[0, 1]$. Low values of h^2 denote that two signals, X and Y , are uncorrelated (both linearly and nonlinearly). High values of $h^2 X \rightarrow Y$ mean that the signal Y may be explained by a piecewise linear transformation of the signal X [22]. From the R^2 and h^2 connectivity matrices, we calculated the node strength of each channel by summing all the links and normalizing by the number of channels.

2.3. Statistical analysis

Analyses were performed in MATLAB (version R2022b) and R (version 4.2.2). Connectivity matrices were calculated in Anywave and were further processed in MATLAB to create a node strength table containing one row per channel for each subject. Channels were separated into ipsilateral and contralateral, depending on their location with respect to the seizure onset hemisphere (e.g., in a subject with right-lobe seizure onset, a channel in the right amygdala was defined as ipsilateral; a channel in the left amygdala was defined as contralateral). In further analyses of group differences, patients were categorized into right-lobe onset and left-lobe onset depending on the laterality of seizure onset. Differences between the tDRE+ and the tDRE- groups were evaluated by the Wilcoxon signed-rank test and false discovery rate correction for multiple comparison. P-values were complemented by Cohen's d to measure the effect size of our comparisons. A Cohen's d effect size is defined as: "negligible" if $|d| < 0.2$, "small" if $|d| < 0.5$, "medium" if $|d| < 0.8$, otherwise "large". Finally, correlation between FC and questionnaire scores was tested via the Spearman's correlation coefficient.

3. Results

Descriptive results for the clinical scales are presented in Table 2. For traumatic exposure in childhood, several participants reported having experienced multiple traumatic events (12/13).

Dependant Variable (M;SD;Min;Max)	tDRE+	tDRE-	Student <i>t</i>
GAD-7	13,1;4,56;2;19	7,83;4,73;0;15	$p=0,011$
NDDI-E	11,5;4,10;7;21	5,17;4,75;0;15	$p=0,002$
PTSD-E	69,5;20,9;35;110	39,7;13;35;110	$p<0,001$
PCL-5	45,3;9,59;34;64	13,2;9,23;0;28	$p<0,001$
CTQ	11,9;2,27;8,80;15,2	–	
Type and number of childhood trauma cases reported			
Number of event reported (M;SD;Min;Max)	2,82;1,25;1;5		
<i>emotional negligence</i>	4,00 (31%)	–	
<i>physical abuse</i>	5,00 (38%)	–	
<i>emotional abuse</i>	4,00 (31%)	–	
<i>physical negligence</i>	3,00 (23%)	–	
<i>sexual abuse</i>	8,00 (62%)	–	

Table 2. descriptive statistics of psychiatric dependent variables (questionnaires)

3.1. Functional connectivity: Comparison across all channels

The first objective of the study was to identify potential brain-wide differences in network connectivity between tDRE patients with and without PTSD. We thus pooled node strength results for all channels included in the analysis and separated between ipsilateral and contralateral channels, depending on their location with respect to the seizure onset hemisphere.

The tDRE+ patients showed significantly stronger broadband node strength than tDRE-patients ($p=3.4e-09$, $d=0.4$). The same result was obtained when we analyzed node strength only among ipsilateral channels ($p=8.34e-09$, $d=0.4$), and node strength between ipsilateral and contralateral channels ($p=5.73e-11$, $d=0.4$). When we investigated contralateral connections with all other ipsilateral and contralateral channels, we found no differences between tDRE+ and tDRE- patients. To gain more insight into the characteristics of PTSD in epilepsy, we additionally separated patients into left-lobe and right-lobe seizure onset (*figure 1*). Both for right- (*fig. 1A*) and left-lobe seizure onset (*fig. 1B*), FC in tDRE+ patients was higher than in tDRE- subjects when accounting all connections between

recorded channels as well as only inside the ipsilateral hemisphere (right-lobe onset, all channels pooled: $p=9.2e-07$, $d=0.4$, only inside ipsilateral hemisphere: $p=1.2e-06$, $d=0.3$; left-lobe onset, all channels pooled: $p=2.3e-14$, $d=0.7$, only ipsilateral hemisphere: $p=1.3e-14$, $d=0.7$).

Functional connectivity characteristics in the broadband may reflect more narrow bands changes in sub-bands. For this reason, we investigated potential FC differences between tDRE+ and tDRE- patients in four sub-bands. For patients with right-lobe seizure onset, FC was stronger in tDRE+ patients in all bands except for delta and theta. On the contrary, in patients with left-lobe onset, FC was significantly stronger in the tDRE+ group only in delta and alpha bands (*suppl. Table 1*). None of the bands exhibited stronger FC in tDRE- subjects with respect to tDRE+ patients.

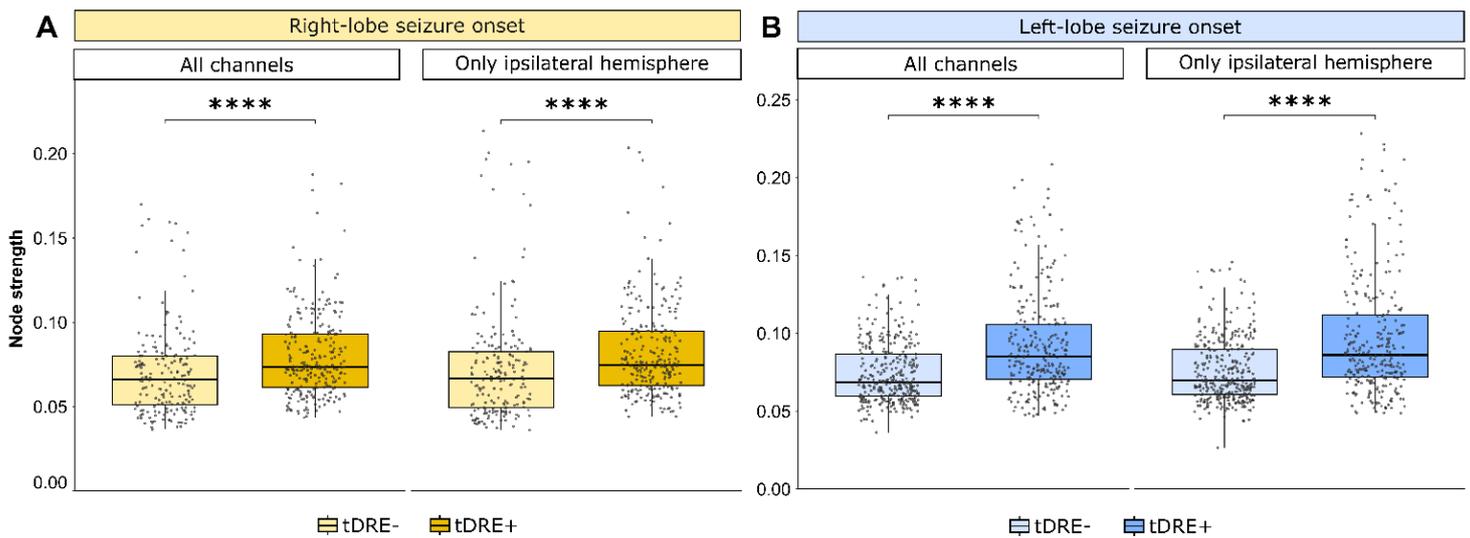


Figure 1: Node strength in tDRE+ vs tDRE- patients, all structures pooled. **A)** Resting state total node strength (sum of out- and in-going links) of FC in tDRE- subject (light yellow) compared against tDRE+ subjects (dark yellow) with right-lobe seizure onset in broadband (1-45Hz) calculated for all channels against each other (left, $p=9.2e-07$, $d=0.4$) and for ipsilateral channels only (right, $p=1.2e-06$, $d=0.3$). **B)** Resting state total node strength of FC in tDRE- subject (light blue) compared against tDRE+ subjects (dark blue) with left-lobe seizure onset in broadband for all channels against each other (left, $p=2.3e-14$, $d=0.7$) and for ipsilateral channels only (right, $p=1.3e-14$, $d=0.7$).

3.2. FC differences in specific structures

Although interesting for a first overview on the connectivity profiles in PTSD, brain-wide FC differences between tDRE+ and tDRE- patients should be more thoroughly investigated inside the brain regions known to be involved in PTSD. We thus focused on the amygdala, the orbitofrontal cortex, the hippocampus, the insula, and the cingulate cortex, chosen based on previous studies reporting correlations between these regions and PTSD [24,25,26].

Channels in each region were selected separately after computation of node strength against all other channels. The results of the statistical comparisons are summarized in the suppl. Table 2. Nodes located in the hippocampus did not show any significant FC strength difference between tDRE+ and tDRE- patients. As observable in figure 2A, amygdala channels showed a stronger node strength in tDRE+ patients in broadband, but only in patients with right-lobe seizure onset ($p=0.046$, $d=-1.2$). The same result was found in alpha, theta, and delta bands (*suppl. Table 2*). Regarding channels located in the insula, node strength was higher in broadband for both right- and left-lobe seizure onset tDRE+ patients (right-lobe onset: $p=0.001$, $d=1.1$, left-lobe onset: $p=0.001$, $d=0.9$). On the other hand, channels in the orbito-frontal cortex displayed stronger connections in tDRE+ patients in broadband but only in patients with left-lobe seizure onset (*figure 2C*, $p=0.031$, $d=1.3$). Similarly, nodes in the cingulate cortex showed stronger FC strength only in left-lobe onset tDRE+ patients in broad, delta and theta bands. When analyzing sub-bands connectivity, however, we found that right-lobe onset patients exhibited stronger FC only in the alpha band while left-lobe onset tDRE+ patients exhibited stronger FC only in the delta band.

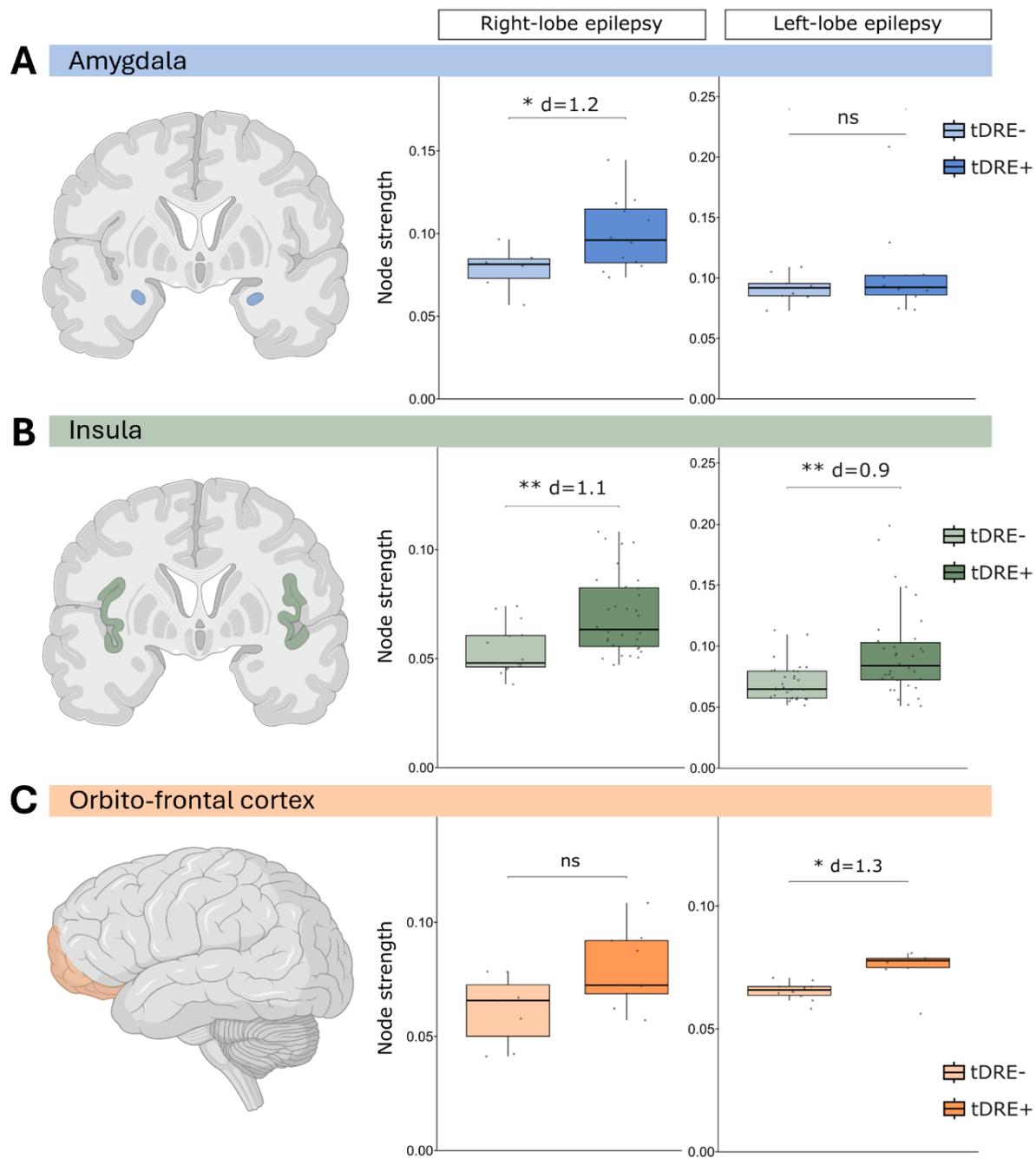


Figure 2: Node strength in tDRE+ vs tDRE- patients, specific structures. **A)** Resting state total node strength of amygdala channels only in tDRE- subject (light blue) compared against tDRE+ subjects (dark blue) in broadband (1-45Hz) for all channels against each other in right-lobe seizure onset patients ($p=0.046$, $d=1.2$) and left-lobe seizure onset patients (ns difference between tDRE+ and tDRE). **B)** Broadband total node strength of insula channels only in tDRE- subject (light green) compared against tDRE+ subjects (dark green) for all insula channels in right-lobe seizure onset patients ($p=0.001$, $d=1.1$) and left-lobe seizure onset patients ($p=0.001$, $d=0.9$). **C)** Broadband total node strength of orbito-frontal cortex channels only in tDRE- subject (light orange) compared against tDRE+ subjects (dark orange) in right-lobe seizure onset patients (ns) and left-lobe seizure onset patients ($p=0.031$, $d=1.3$).

3.3. Correlation between FC and questionnaire scores

The tDRE+ patients were all known to and followed by a psychologist and a psychiatrist on the ward. The clinical results from the questionnaires did not reveal any correlation with FC. This could be because FC values might depend in the individual patient and might more or less correlate to questionnaire scores depending on the subject. To better test the relationship between FC and questionnaire scores, more individual differences such as etiology, age, sex, and specific region could be taken into account. However, it should be noted that our results show a significant incidence of childhood trauma in tDRE+ patients. Although the patients were selected based on having been exposed to traumatic events in childhood and having PTSD, the majority of them reported having experienced several cumulative traumas of different kinds. Furthermore, sexual abuse (62%) was reported by most patients in our cohort before physical abuse (38%). These results underline the importance of taking childhood trauma and PTSD into account in tDRE+ patients. Node strength values of FC were compared against all measured questionnaire scores. We found no significant correlation between any of the scores and FC node strength values.

4. Discussion

This study is the first to investigate FC changes in patients with tDRE associated to PTSD following complex trauma. Our aim was to observe whether there were differential changes in brain network organization in tDRE patients with PTSD linked to complex trauma to better understand the association between PTSD and epilepsy.

The tDRE+ patients showed significantly stronger broadband node strength than tDRE- patients. The same result was obtained when we analyzed node strength only among ipsilateral channels. This FC increase is repeated when the lateralisation of the seizures is considered (c.f. figure 1): whether on the left or the right, the FC of tDRE+ patients is higher. This result supports the association between PTSD and epilepsy is linked to significant changes in brain network organization that could result to both conditions. In addition, increased FC in temporal lobe networks and in the EZ's hemisphere has been observed in several SEEG studies [17,27,28].

On the other hand, PTSD is associated with an increase in FC in the fear networks, particularly the amygdala, and a decrease in the control networks [13,14,25]. Chronic repetition of the traumatic memory reinforces the fear network [12] and with regard to our results, probably the epileptogenic network. However, this result is particularly marked in patients whose seizure onset comes from the right hemisphere, notably for the amygdala. This hemispheric specificity of PTSD in epilepsy had already been observed in one of our previous publications. Indeed, in a previous metabolic FDG-PET study we showed that tDRE+ patients present a right medial polar temporal hypometabolism that spreads over the amygdala and orbitofrontal region. Moreover, the tDRE+ patients in that study had been selected in the same way (PTSD following childhood trauma) and had significantly more right tDRE than left tDRE compared to tDRE- patients [10]. We found involvement of the brain structures involved in PTSD, corroborating our previous PET scan results: an increase in FC in the orbito-frontal and cingulate cortex showed stronger connections in tDRE+ patients in broadband but only in patients with right-lobe seizure onset (c.f. figure 2) and additionally, an increase in in the amygdala [10] which consistent with brain models of PTSD [24,25,26].

We found no significant difference in FC between the two groups for the hippocampus. However, as mentioned above patients with a right tDRE showed an increase in FC in the amygdala. This FC is expressed in the broad band as well as in the alpha, theta, and delta bands. We can link this result showed in these bands to a recent study which provided data on hippocampus-amygdala coupling in the alpha and theta bands. Indeed, communication

between the amygdala and the hippocampus has been proposed to support emotional memory. From intracranial recordings in pre-surgical epilepsy patients, Zheng *et al.* (2019) have studied neural mechanisms to understand the vividness and precision of memory retrieval and especially when discriminating between overlapping experiences in memory, because over time these memories tend to deteriorate. Zheng *et al.* (2019) showed that the ability to recall an emotional memory is well supported by the hippocampus-amygdala interaction and that the ability to situate a stimulus in time (i.e. old or new) is associated with theta band coordinated bidirectional interactions between the amygdala and the hippocampus. In contrast, temporal discrimination errors were associated with alpha band coordinated unidirectional influence from the amygdala to the hippocampus. The authors postulate that the theta band in the amygdala allows correctly located emotional recollection in time (discrimination of an old or new stimulus) whereas the alpha band synchrony may impair discrimination of similar emotional events via the amygdala-hippocampal directional coupling. Zheng *et al.* (2019) have suggested that reliving in PTSD could be associated with poor amygdala-hippocampal coupling responsible for vividness and accuracy. We believe that further comprehensive analyses are essential to comprehend the reasons behind the expression of functional connectivity (FC) within these frequency bands (alpha, theta, and delta bands). However, there is insufficient literature on the links between the brain structures associated with PTSD and their expression in frequency bands. To present day, we cannot make any consistent interpretations as to why FC in tDRE+ patients is expressed as theta in the amygdala and delta and theta in the orbitofrontal cortex and cingulate cortex. Furthermore, heightened activity in the amygdala, particularly in the alpha, theta, and delta bands, indicate and reinforce the idea of a hyperactivity in this structure. The variations in hemispheric laterality within these frequency bands likely hint at the intricate interplay between PTSD and epilepsy. Given that the theta band is linked to learning and associative processes in episodic memory [30], these findings underscore the need for more detailed investigations and analyses to delve deeper into the intricacies of brain oscillations within PTSD-Epilepsy brain networks.

The observed FC increase in the insula aligns with PTSD brain models, indicating its role in interoceptive awareness of emotional states [31,32]. This implies that in individuals with PTSD, regions responsible for perceiving emotional states through interoception are active even when not consciously perceived [33]. The heightened insula response during exposure to negative events is specifically associated with symptoms such as reviviscences [34], hyperarousal [35], and the onset of flashbacks [36]. Consequently, the degree to which

individuals with PTSD re-experience physical cues of their traumatic event may directly correlate with insula hyperactivity during emotional processing [33].

As this is the first SEEG study to investigate the FC of PTSD, animal models may provide arguments that could support the PTSD-epilepsy association. Some animal models have shown that early stress in rats increases epileptogenesis [8,9] Animal models of PTSD show that fear conditioning in rats creates a kindling phenomenon and that repeated activity of the fear network forms the persistence of traumatic memory and PTSD such as reviviscence and hypervigilance [37]. It has been shown that the increase in CRF (Corticotropin Releasing Factor) caused by intense stress provokes epileptiform excitable activity in the amygdala and leads to epileptic seizures in animals [38]. This activity then spreads to the cerebral cortex and more specifically to the dorsal hippocampus [39,40].

To elucidate the association between the formation of PTSD symptoms and epilepsy, we propose (based on an animal model) that exposure to a psycho-traumatogenic event leads to the release of CRF and stress hormones. This release causes kindling and facilitates the development of intrusive memories. When reactivated during reviviscences, these memories lead to epileptic activity. The kindling phenomenon is associated with the propagation of epileptic activity in the cortical and hippocampal regions, forming a functional network characterized by hyper-synchrony. This network is underpinned by the Long-Term Potentiation (LTP) mechanism [12,41,42], which also supports fear conditioning. The traumatic memory associates' epileptogenic pathways with the traumatic network.

The network associated with post-traumatic stress disorder (PTSD) and the network that causes epileptic seizures have a significant overlap and mutually strengthen each other. This hypothesis provides a promising avenue for investigating the emergence of epileptic seizures and the contribution of stressful or traumatic events. On a more fundamental level, studying PTSD symptoms in epilepsy could offer a model for a better understanding of the physiological and functional mechanisms underlying PTSD symptoms.

5. Conclusion

This study shows an increase in functional connectivity on the side of the epileptogenic zone in patients with temporal epilepsy and PTSD compared with patients without PTSD. These results are new and reinforce the physiological link between epilepsy and PTSD.

Declaration of competing interest

None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Author contributions

F.B., C.B., J.S and S.F. They are the principal investigators in the study and supervise the work. L-D.S. and H.M collected clinical data. S.S. and N.H collected the physiological SEEG data. L-D.S. is a PhD candidate specializing in PTSD in epilepsy and worked on the theoretical aspects and research objectives of the study. S.S., PhD candidate, is the study's methodologist, she did all the pre-processing of the data and analyzed them in line with the research objectives.

The scientific contribution of Lisa-Dounia SONCIN and Sara SIMULA is equal for this study, and they share co-first authorship.

All authors discussed the results and commented on the manuscript.

Acknowledgements

None.

References

- [1] Jansen C, Francomme L, Vignal J, Jacquot C, Schwan R, Tyvaert L, et al. Epilepsy & Behavior Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy : Prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2019;94:288–96. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.046>.
- [2] Labudda K, Illies D, Herzig C, Schröder K, Bien CG, Neuner F. Current psychiatric disorders in patients with epilepsy are predicted by maltreatment experiences during childhood. *Epilepsy Research* 2017;135:43–9. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.06.005>.
- [3] Soncin L, Mcgonigal A, Kotwas I, Belquaid S, Giusiano B, Faure S, et al. Epilepsy & Behavior Post-traumatic stress disorder (PTSD) in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2021;121:108083. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108083>
- [4] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>.
- [5] Labudda K, Illies D, Bien CG, Neuner F. Epilepsy & Behavior Postepileptic seizure PTSD: A very rare psychiatric condition in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2018;78:219–25. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.043>.
- [6] Mariotti S, Valentin D, Ertan D, Maillard L, Tarrada A, Chrusciel J, et al. Past Trauma Is Associated With a Higher Risk of Experiencing an Epileptic Seizure as Traumatic in Patients With Pharmacoresistant Focal Epilepsy. *Frontiers in Neurology* 2021;12:1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.669411>.
- [7] Soncin LD, Belquaid S, McGonigal A, Giusiano B, Bartolomei F, Faure S. Posttraumatic stress disorder (PTSD), cognitive control, and perceived seizure control in patients with epilepsy: An exploratory study. *Epilepsy and Behavior* 2023;147:109396. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109396>.
- [8] Becker C, Bouvier E, Ghestem A, Siyoucef S, Claverie D, Camus F, et al. Predicting and treating stress-Induced vulnerability to epilepsy and depression. *Annals of Neurology* 2015;78:128–36. <https://doi.org/10.1002/ana.24414>.
- [9] Bernard C. The diathesis-epilepsy model: How past events impact the development of epilepsy and comorbidities. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2016;6. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022418>.
- [10] Soncin LD, Faure S, McGonigal A, Horowitz T, Belquaid S, Bartolomei F, et al. Correlation between fluorodeoxyglucose positron emission tomography brain hypometabolism and posttraumatic stress disorder symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2022;63:e74–9. <https://doi.org/10.1111/epi.17300>.
- [11] Brewin CR, Holmes EA. Psychological theories of posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review* 2003;23:339–76. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00033-3).
- [12] Parsons RG, Walker DL, Davis M. Neurobiology of Learning and Memory Mechanisms underlying long-term fear memory formation from a metaplastic neuronal state.

Neurobiology of Learning and Memory 2016;136:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.09.009>.

[13] Haris EM, Bryant RA, Williamson T, Korgaonkar MS. Functional connectivity of amygdala subnuclei in PTSD: a narrative review. *Molecular Psychiatry* 2023;28:3581–94. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02291-w>.

[14] Malivoire BL, Girard TA, Patel R, Monson CM. Functional connectivity of hippocampal subregions in PTSD: Relations with symptoms. *BMC Psychiatry* 2018;18:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1716-9>.

[15] Pankey BS, Riedel MC, Cowan I, Bartley JE, Pintos Lobo R, Hill-Bowen LD, et al. Extended functional connectivity of convergent structural alterations among individuals with PTSD: a neuroimaging meta-analysis. *Behavioral and Brain Functions* 2022;18:1–16. <https://doi.org/10.1186/s12993-022-00196-2>.

[16] Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, Mcgonigal A. Defining epileptogenic networks : Contribution of SEEG and signal analysis 2017:1131–47. <https://doi.org/10.1111/epi.13791>.

[17] Lagarde S, Bénar CG, Wendling F, Bartolomei F. Interictal Functional Connectivity in Focal Refractory Epilepsies Investigated by Intracranial EEG. *Brain Connectivity* 2022;12:850–69. <https://doi.org/10.1089/brain.2021.0190>.

[18] Micoulaud-Franchi JA, Bartolomei F, Duncan R, McGonigal A. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy and Behavior* 2017;75:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.016>.

[19] Ashbaugh AR, Houle-Johnson S, Herbert C, El-Hage W, Brunet A. Psychometric validation of the English and French versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5). *PLoS ONE* 2016;11:1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161645>.

[20] Colombet B, Woodman M, Badier JM, Bénar CG. AnyWave: A cross-platform and modular software for visualizing and processing electrophysiological signals. *Journal of Neuroscience Methods* 2015;242:118–26. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.01.017>.

[21] Pijn JP, Lopes da Silva F. Propagation of Electrical Activity: Nonlinear Associations and Time Delays between EEG Signals. *Basic Mechanisms of the EEG* 1993:41–61. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-0341-4_4.

[22] Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. Identification de réseaux épileptogènes par modélisation et analyse non linéaire des signaux SEEG [Identification of epileptogenic networks from modeling and nonlinear analysis of SEEG signals]. *Neurophysiologie Clinique* 2001;31:139–51.

[23] Lagarde S, Roehri N, Lambert I, Trebuchon A, McGonigal A, Carron R, et al. Interictal stereotactic-EEG functional connectivity in refractory focal epilepsies. *Brain* 2018;141:2966–80. <https://doi.org/10.1093/brain/awy214>.

[24] Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, Brand B, Schmahl C, Bremner JD, et al. Emotion Modulation in PTSD: Clinical and Neurobiological Evidence for a Dissociative Subtype 2010:640–7.

- [25] Liberzon I, Abelson JL. Perspective Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuron* 2016;92:14–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.039>.
- [26] Harnett NG, Goodman AM, Knight DC. PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry. *Experimental Neurology* 2020;330:113331. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113331>.
- [27] Antony AR, Alexopoulos A V., González-Martínez JA, Mosher JC, Jehi L, Burgess RC, et al. Functional connectivity estimated from intracranial EEG predicts surgical outcome in intractable temporal lobe epilepsy. *PloS One* 2013;8:1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077916>.
- [28] Bettus G, Wendling F, Guye M, Valton L, Régis J, Chauvel P, et al. Enhanced EEG functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 2008;81:58–68. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.04.020>.
- [29] Zheng J, Stevenson RF, Mander BA, Mnatsakanyan L, Hsu FPK, Vadera S, et al. Multiplexing of Theta and Alpha Rhythms in the Amygdala-Hippocampal Circuit Supports Pattern Separation of Emotional Information. *Neuron* 2019;102:887–898.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.025>.
- [30] Herweg NA, Solomon EA, Kahana MJ. Theta Oscillations in Human Memory. *Trends in Cognitive Sciences* 2020;24:208–27. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.12.006>.
- [31] Craig ADB. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience* 2009;10:59–70. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>.
- [32] Grupe DW, Nitschke JB. Uncertainty and anticipation in anxiety: An integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature Reviews Neuroscience* 2013;14:488–501. <https://doi.org/10.1038/nrn3524>.
- [33] Fitzgerald JM, Digangi JA, Phan KL, Biology C. U.S. Department of Veterans Affairs 2019;26:116–28. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000185.Functional>.
- [34] Hopper JW, Frewen PA, Kolk BA van der, Lanius RA. Neural Correlates of Reexperiencing, Avoidance, and Dissociation in PTSD: Symptom Dimensions and Emotion Dysregulation in Responses to Script-Driven Trauma Imagery 2007;20:251– 62. <https://doi.org/10.1002/jts>.
- [35] Simmons AN, Paulus MP, Thorp SR, Matthews SC, Norman SB, Stein MB. Functional Activation and Neural Networks in Women with Posttraumatic Stress Disorder Related to Intimate Partner Violence. *Biological Psychiatry* 2008;64:681–90. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.027>.
- [36] Osuch EA, Benson B, Geraci M, Podell D, Herscovitch P, McCann UD, et al. Regional cerebral blood flow correlated with flashback intensity in patients with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 2001;50:246–53. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01107-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01107-6).

- [37] McFarlane CA. The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences 2010:3–10.
- [38] Smith MA, Weiss SRB, Abedin T, Kim H, Post RM, Gold PW. Effects of amygdala kindling and electroconvulsive seizures on the expression of corticotropin-releasing hormone in the rat brain. *Molecular and Cellular Neuroscience* 1991;2:103–16. [https://doi.org/10.1016/1044-7431\(91\)900026](https://doi.org/10.1016/1044-7431(91)900026).
- [39] Ehlers CL, Henriksen SJ, Wang M, Rivier J, Vale W, Bloom FE. Corticotropin releasing factor produces increases in brain excitability and convulsive seizures in rats. *Brain Research* 1983;278:332–6. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90266-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90266-4).
- [40] Weiss SRB, Post RM, Gold PW, Chrousos G, Sullivan TL, Walker D, et al. CRF-induced seizures and behavior: Interaction with amygdala kindling. *Brain Research* 1986;372:345–51. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91142-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91142-X).
- [41] Engert F, Bonhoeffer T. Synapse specificity of long-term potentiation breaks down at short distances. *Nature* 1997;388:279–84. <https://doi.org/10.1101/lm.451507>.
- [42] Rogan TM, Stäubli U V., LeDoux JE. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature* 1997;391

Supplementary Tables

Supp. Table 1 – FC statistics in all channels

band	seizure onset	FC in all channels	
		all connections	ipsi <-> ipsi
delta	Right	ns	ns
	Left	d=0.6	d=0.6
theta	Right	ns	ns
	Left	ns	ns
alpha	Right	d=0.7	d=0.7
	Left	d=0.2	ns
beta	Right	d=0.3	d=0.3
	Left	ns	ns
lowgamma	Right	d=0.3	d=0.3
	Left	ns	ns
broad	Right	d=0.4	d=0.3
	Left	d=0.7	d=0.7

tDRE+ vs tDRE-	
d<0 (lower FC in tDRE+)	d>0 (higher FC in tDRE+)
p<0.05	p<0.05
p<0.01	p<0.01
p<0.001	p<0.001

Supp. Table 2 – FC statistics in specific structures

band	seizure onset	Amygdala		Insula		Hippocampus		OFC		Rhinal cortex	
		all connections	ipsi <-> ipsi								
delta	Right	d=1.3	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Left	ns	ns	d=0.9	d=0.9	ns	ns	ns	ns	d=0.9	d=1.2
theta	Right	d=1.5	d=1.3	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Left	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	d=0.9	d=1.0
alpha	Right	d=1.6	d=1.4	d=1.3	d=1.3	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Left	ns	ns								
beta	Right	ns	ns								
	Left	ns	ns								
lowgamma	Right	ns	ns								
	Left	ns	ns								
broad	Right	1.2	ns	1.1	1.1	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	Left	ns	ns	0.9	0.9	ns	ns	1.3	1.1	1.3	1.4

tDRE+ vs tDRE-	
d<0 (lower FC in tDRE+)	d>0 (higher FC in tDRE+)
p<0.05	p<0.05
p<0.01	p<0.01
p<0.001	p<0.001

*P*ARTIE 3 :
*D*ISCUSSION
*G*ENERALE

1. Modèle du Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) dans les épilepsies pharmaco-résistantes (EPR) : association multidimensionnelle du TSPT et des EPR

1.1. Prévalence du trouble de stress post-traumatique et de l'exposition traumatogène

Le premier objectif de la thèse était d'évaluer la prévalence de l'exposition traumatogène et du trouble de stress post-traumatique (TSPT) qui pourrait expliquer le niveau élevé de comorbidités psychiatriques chez les patients avec une épilepsie pharmaco-résistante (EPR). Notre première étude a montré que les patients atteints d'une EPR rapportent avoir été significativement plus exposés à des événements traumatogènes (78% comparativement à 52% pour les contrôles) et signalent plus de symptômes de TSPT que des participants contrôles qui ne souffrent d'aucune maladie (Soncin *et al.*, 2021). La prévalence de ce trouble a été estimée à 24%³ (N=54) dans l'échantillon de la première étude, en comparaison à 7%³ chez les contrôles (N=61) puis évaluée à 36%³ (N=64) dans la seconde étude comparativement aux patients atteints d'une fibrillation atriale (FA, N=30 : 3%)³ et aux patients qui souffrent d'un diabète de type 1 (DT1, N=28 : 21%)³. De plus, les patients avec une EPR rapportent significativement un profil psychiatrique plus sévère : ils rapportent davantage de symptômes de TSPT selon la sémiologie classique (EPR=36% ; FA=3% et DT1=21%)³, plus de symptômes d'anxiété modérée à sévère (EPR=19% ; FA=23% à 0% et DT1= 7% à 14%)³, de dépression (EPR=58% ; FA=20% et DT1=39%)³ ainsi que plus de symptômes dissociatifs (EPR=30% ; FA=3% et DT1=7%)³. Ils rapportent également une moins bonne qualité de vie et de moins bonnes capacités à réguler correctement leurs émotions, en comparaison aux patients avec une FA et un DT1.

A titre comparatif, dans une autre étude, les troubles anxieux généralisés ont été estimés à 34%, les troubles dysphoriques inter-ictaux à 21,8% et la dépression majeure à 16,1% (Jansen *et al.*, 2019). La première étude de notre thèse (Soncin *et al.*, 2021) ainsi que la seconde montrent un ensemble de corrélations entre les échelles cliniques, ce qui va dans le sens d'un tableau poly-comorbide dans l'EPR et soutient le fait que le niveau de comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie peut être expliqué par le TSPT et des antécédents traumatiques comme cela avait été suggéré par Labudda *et al.* (2018). Nos résultats confirment notre hypothèse et soutiennent que le TSPT est une autre comorbidité très fréquente dans les EPR et qui participe considérablement aux niveaux de symptômes anxio-

³ Les pourcentages sont calculés en fonctions de la proportion de scores supérieures au seuil diagnostique de l'échelle clinique de référence

dépressifs. Par ailleurs, même si ce n'était pas dans nos objectifs initiaux, il est important de souligner que nos résultats ont montré également une prévalence non négligeable de troubles dissociatifs (30%), qui est donc aussi à considérer comme une comorbidité fréquente chez les EPR et associée au TSPT et aux troubles anxio-dépressifs.

Concernant la prévalence de l'exposition traumatogène, la première étude a montré que les patients avec une EPR rapportent significativement avoir été plus exposés à des événements traumatogènes (78%) que les participants contrôle (52%) (Soncin *et al.*, 2021). Les troubles anxio-dépressifs et de TSPT pourraient être associés principalement au fait de vivre avec une maladie chronique et c'est ce qui a motivé la seconde étude. Les résultats ont montré que les patients avec une EPR ne rapportent pas significativement avoir été plus exposés (90.6%) que les FA (86.6%) et les DT1 (64.2%). En ce qui concerne les expositions traumatogènes causées par les épisodes symptomatiques de la maladie (crises d'épilepsie, épisode de FA et hypo- et hyperglycémie), aucune différence significative n'a été révélée entre les patients avec une EPR (68.7%), une FA (60%) et un DT1 (57.2%). Mais les troubles psychiatriques comorbides sont significativement plus fréquents chez les patients souffrant d'une EPR que dans les autres maladies chroniques étudiées.

Pour les patients avec une EPR, les études de la thèse ont permis d'identifier différents types d'expositions traumatiques qui puissent occasionner un TSPT. Les deux premières montrent qu'il y a deux types d'exposition traumatique dans l'épilepsie. Le premier est une exposition traumatique de la vie quotidienne qui a eu lieu avant ou après l'apparition des crises et dont le TSPT lié va modifier le vécu subjectif des crises (Biran *et al.*, 2020; Soncin *et al.*, 2021; Zijlmans *et al.*, 2017). Le second type est l'exposition unique ou répétée à des crises vécues comme traumatiques. Nous pensons par ailleurs que même si la crise n'est pas à l'origine du TSPT, la manifestation des symptômes qui vont majorer la détresse pendant ces crises, ainsi que la répétition des crises dans les EPR peuvent rendre le vécu subjectif des crises traumatique : c'est ce que nous appelons le processus traumatogène des crises épileptiques, qui correspond à une troisième forme d'exposition consubstantielle. Par ailleurs, la cinquième étude de la thèse, en particulier, a montré au moyen de l'échelle CTQ (*Childhood Trauma Questionnaire*) que la majorité des patients sélectionnés comme présentant un traumatisme complexe rapportent plusieurs types d'expositions au cours de leur enfance : 62% rapportent des abus sexuels, et 38% des abus physiques. Ceci d'une part rejoint les résultats de l'étude de Labudda *et al.* (2018) qui suggère que les comorbidités psychiatriques dans les épilepsies sont liées à des antécédents traumatiques dans l'enfance, et d'autre part corrobore notre hypothèse de recherche.

Enfin, il est important de noter que la littérature scientifique a montré que le genre est une variable pouvant influencer les résultats, car les réponses au stress diffèrent entre les hommes et les femmes. En effet, les femmes rapportent significativement plus de symptômes de TSPT que les hommes (Olf, 2017; Rincón-Cortés *et al.*, 2019). La distribution des effectifs dans les études 1 et 2 n'est pas à prédominance féminine, ce qui suggère que l'exposition aux événements traumatiques et les symptômes de TSPT ne sont pas accentués par l'influence du genre. Cependant, il serait intéressant que des études futures examinent plus en profondeur l'exposition aux traumatismes et le TSPT en fonction du sexe chez les patients atteints d'EPR.

1.2. Association TSPT-EPR : la sémiologie clinique

Notre second objectif est le premier à s'inscrire concrètement dans la démarche d'étudier de façon parcimonieuse et multidimensionnelle l'association entre le TSPT et les EPR. Nous avons pour objectif d'explorer l'association entre la sémiologie du TSPT et celle de l'épilepsie. Grâce à la création de l'échelle PTSD-E (*Posttraumatic stress disorder for Epilepsy*) ainsi que par les entretiens, nous avons montré que les symptômes de TSPT peuvent s'associer à la dynamique des crises dans les EPR (Soncin *et al.*, 2021).

D'après les données recueillies au questionnaire PTSD-E, à partir des études 1 et 2, les caractéristiques de l'association entre le TSPT et la dynamique épileptique sont les suivantes : la spécificité du déclenchement (49%), *i.e.* le fait que les crises puissent être déclenchées par des facteurs spécifiques (lieux, pensées, contexte, souvenir) ; l'hypervigilance aux crises (70%) ; l'anxiété anticipatrice aux crises (61%) ; les phobies intéroceptives (48%) ; les conduites d'évitement vis-à-vis de tout facteur qui puisse déclencher une crise (47%) ; la « reviviscences ictale », soit les reviviscences pendant les crises (22%) ; la peur intense ictale/phobie des crises (43%) ; la dissociation ictale (52%).

La seconde étude nous a permis de rendre compte d'un même schéma clinique similaire dans d'autres maladies chroniques et supporte le fait que le TSPT s'ajoute à la dynamique de la maladie en se manifestant durant les épisodes symptomatiques. Nous avons pu constater que les patients avec un EPR rapportaient significativement davantage de symptômes de TSPT et de troubles psychiatriques, comme cela a été mentionné plus haut (*c.f.* 1.1. Prévalence de l'exposition traumatogène et du trouble de stress post-traumatique), ainsi que ce type de manifestation du TSPT durant les épisodes symptomatiques. Ils rapportent notamment significativement davantage d'anxiété anticipatrice aux crises, de phobies

intéroceptives, de conduites d'évitement aux facteurs déclencheurs ainsi qu'une peur intense en période ictale.

Les patients avec un TSPT peuvent repérer facilement les facteurs déclencheurs de leurs crises, facteurs qui sont potentiellement traumatogènes. Ceci correspond à la spécificité du déclenchement, *i.e.* associé à des stimuli traumatiques et qui paraissent probablement plus saillants chez les patients avec une EPR et un TSPT. En effet, l'association entre le TSPT et l'épilepsie sur le plan sémiologique, provoque une anticipation tournée à la fois vers les indices d'une crise les facteurs traumatogènes. Les patients vont ainsi probablement devoir allouer plus de vigilance aux symptômes de TSPT ainsi qu'au risque de faire une crise, puisque l'on sait, que pour eux, le stress est le premier déclencheur de crise (Ferlisi et Shorvon, 2014; Nakken *et al.*, 2005; Sperling *et al.*, 2008).

1.3. Association TSPT-EPR : le contrôle cognitif/exécutif et la régulation émotionnelle

Notre troisième objectif était d'étudier l'association entre le TSPT et les EPR sur le plan cognitif, en utilisant le contrôle cognitif comme point de convergence entre les deux affections (*c.f.* Introduction générale).

Dans la seconde étude de la thèse, nous avons comparé les capacités de contrôle perçu des symptômes chez les patients souffrant de trois affections chroniques différentes : EPR, FA et DT1. Nous avons conçu trois questionnaires adaptés à chaque pathologie pour évaluer l'anticipation des épisodes symptomatiques, les stratégies de contrôle et leur efficacité perçue.

Nous avons sélectionné des patients avec une FA ou un DT1, pour inclure des patients ayant comme caractéristique de leur maladie le fait qu'elle soit « réfractaire » aux médicaments mais surtout parce que, comme dans l'épilepsie, leurs symptômes peuvent se manifester sous forme de crise, au sens d'interruption : épisode symptomatique.

Comme les patients atteints d'une EPR, nos résultats montrent que les patients avec une FA ou un DT1 peuvent en effet, également anticiper, et adopter des stratégies de contrôle sur leurs symptômes. Les patients qui souffrent de FA sont ceux qui rapportent réussir le plus souvent à contrôler leurs symptômes (23%), et ce sont ceux qui, significativement, ont de meilleures capacités de régulation émotionnelle auto-rapportée que les deux autres groupes (EPR et DT1). De plus, une forte corrélation suggère d'ailleurs que pour l'ensemble des patients ($N=122$) les stratégies émotionnelles pourraient être les plus efficaces pour réduire

ou éviter un épisode symptomatique ; cette corrélation se retrouve également chez les EPR dans la troisième étude. D'ailleurs les patients avec une FA sont ceux qui utilisent le plus ce type de stratégie (50%) et sont ceux qui rapportent mieux réguler leurs émotions de façon générale. Ainsi, la régulation émotionnelle semble être associée à la capacité de contrôler les symptômes.

Cependant, les patients avec une EPR rapportent quand même réussir à contrôler leur crise (19%), ce qui suggère que malgré le fait qu'ils ont plus de symptômes de TSPT et de moins bonnes capacités de régulation émotionnelle, cela n'impacte pas de façon significative leur capacités de contrôle des crises épileptiques, ce qui ne permet pas de valider notre hypothèse. Il faut ainsi envisager une autre hypothèse, qui est que, probablement, les symptômes de TSPT augmentent une forme de sur-contrôle des crises associé à l'hypervigilance et à l'anxiété anticipatrice ; ceci serait encore favorisé par le fait que les déclencheurs sont facilement identifiables car potentiellement traumatogènes comme déjà discuté plus haut.

Comme cela a été abordé (*c.f.* Chapitre 3 – 6. Dissociation et contrôle cognitif), des auteurs ont montré que les symptômes dissociatifs modulent les capacités attentionnelles et que, en situation expérimentale, les patients avec un TSPT et des symptômes dissociatifs présentent de meilleures capacités de contrôle attentionnel.

D'ailleurs, les patients avec une EPR rapportent le plus de symptômes dissociatifs et nos résultats ont révélé qu'il s'agit d'une comorbidité aussi importante que le TSPT chez les EPR. De plus, l'analyse de régression linéaire montre que, toutes variables prises ensemble, la régulation émotionnelle et la dissociation expliquent le plus les symptômes de TSPT dans l'épilepsie. Ainsi le TSPT dans l'épilepsie serait associé à une moins bonne capacité de régulation émotionnelle, qui est caractérisée comme un facteur transdiagnostique (Snyder *et al.*, 2015), et à des symptômes dissociatifs qui vont moduler la capacité d'adopter des stratégies de régulation et de contrôle sur les crises. Dans cette lignée, les résultats de la troisième étude corroborent le modèle du Lanius *et al.* (2010) sur la sur-modulation émotionnelle (*c.f.* Chapitre 3 – 6. Dissociation et contrôle cognitif). En effet, les patients qui présentent une EPR avec un TSPT montrent de meilleures performances en contrôle attentionnel que les EPR sans TSPT, et effectivement de meilleures capacités perçues à contrôler leurs crises. Cela montre pour la première fois, à notre connaissance, que le contrôle attentionnel est associé au contrôle des crises et, plus largement, comme cela a été mis en évidence par la seconde étude, à la régulation émotionnelle.

Cependant, lors de tâche utilisant des stimuli émotionnels, et donc en contexte expérimental, les capacités exécutives s'avèrent moins efficaces : les patients avec une EPR et un TSPT sont très réactifs aux stimuli négatifs (les réponses sont très rapides). Ceci correspond à un biais attentionnel envers des stimuli négatifs, ce qui est un marqueur de vulnérabilité émotionnelle dans l'EPR (Lanteaume *et al.*, 2009). Ces temps de réponse courts, marqueurs de sur-réactivité cognitive en comparaison aux patients sans TSPT, sont corrélés aux items qui mesurent l'hypervigilance à partir du questionnaire qui évalue le TSPT.

Selon le modèle de Lanius *et al.* (2010) et la revue de Banich (2009), la dissociation est un mécanisme attentionnel qui permet de gérer l'information traumatique dans le TSPT. Précisément, les patients développent une sur-modulation émotionnelle afin de faire face aux stimuli traumatogènes du quotidien. Ils ont ainsi un avantage cognitif à diviser leur attention, ce qui explique pourquoi ils ont un meilleur contrôle attentionnel. En revanche l'hyperréactivité se traduit par une faiblesse d'inhibition exécutive lorsqu'il s'agit de matériel émotionnel, car l'évitement et la vigilance au contenu négatif prévalent sur le risque d'exposition à un contenu émotionnel négatif qui peut potentiellement réactiver la détresse associée au TSPT (Soncin *et al.*, 2023). Ainsi ce schéma cognitif soutient l'association entre le TSPT et épilepsie car les patients présentent des symptômes dissociatifs et d'hypervigilance élevés qui leur permettent d'identifier rapidement les facteurs déclencheurs de crises, qui sont potentiellement traumatogènes. Enfin, la dissociation leur permet de mieux contrôler leurs crises mais avec une régulation pathologique plutôt qu'une régulation plus adaptée, telle que rapportée par les patients avec une FA par exemple, et associée à une symptomatologie psychiatrique plus sévère. Ainsi, la dissociation fréquente chez les épileptiques se manifeste par une hypervigilance et une attention divisée anormalement élevée et probablement associée au fait de porter attention simultanément aux stimuli associés au contexte traumatique d'une part et aux signes psychologiques et somatiques qui alertent sur le risque d'une crise d'autre part (Figure 2).

Cependant, le sous-type dissociatif du DSM-5 prévoit que les symptômes d'hypervigilance et les reviviscences dans ce profil sont moins importants que dans le profil classique (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013). Dans les EPR, il y aurait cette particularité dans l'association entre le TSPT et l'épilepsie où l'hypervigilance est associée d'une part aux processus dissociatifs et d'autre part aux reviviscences qui sont présentes durant la période ictale. Par exemple, certains patients rapportent revivre l'événement traumatique pendant leurs crises, voire même reproduire dans leurs mouvements le scénario traumatique (Biran *et al.*, 2020; Soncin *et al.*, 2021; Zijlmans *et al.*, 2017). Par exemple, trois des patientes ayant

participé à la première étude et ayant subi des abus sexuels intra-familiaux répétés durant leur enfance, ont déclaré en entretien revivre l'événement pendant leurs crises. Elles ont, entre autres, rapporté que durant leurs crises elles pouvaient adopter des comportements auto-sexuels, tout cela associé à une détresse intense vécue pendant ces événements.

1.4. Association TSPT-EPR : les modifications métaboliques et fonctionnelles cérébrales

Notre troisième objectif était d'étudier l'association entre les TSPT et les EPR sur le plan cérébral, selon l'hypothèse qu'il y aurait des modifications qui inclut les régions associées au TSPT et à la zone épileptogène. Sur le plan cérébral, les études de cette thèse montrent que les réseaux cérébraux présentent une intrication importante entre le TSPT et épilepsie. En effet, la quatrième étude montre que les patients avec une ELT et un TSPT complexe à la suite d'événements répétés ayant commencé dans l'enfance, présentent un hypométabolisme temporel polaire interne droit, qui déborde sur l'amygdale et la région orbitaire. Par ailleurs, les patients avec une ELT et un TSPT complexe présentent majoritairement une épilepsie droite. Ce cluster métabolique est d'ailleurs corrélé avec les scores des questionnaires qui mesurent le TSPT inter et péri-ictal (Soncin *et al.*, 2022). En ce qui concerne la cinquième étude, les résultats montrent une augmentation de connectivité fonctionnelle (FC) entre tous les canaux des électrodes SEEG (stéréoelectroencéphalographie) dans l'hémisphère ipsi-latéral à la zone épileptogène (ZE). Il y a également une augmentation de la FC dans l'amygdale, le cortex rhinal et le cortex orbito-frontal. Ces résultats montrent une association entre le réseau épileptogène et les régions impliquée dans le TSPT, notamment les régions limbiques qui supportent la mémoire traumatique (amygdale, cortex orbitaire, cortex rhinal). En outre de ces données, corroborent nos hypothèse formulées à partir des modèles animaux qui montrent une association entre les réseaux limbiques et para-limbiques hyper-actifs dans les protocoles de conditionnement à la peur (Jones *et al.*, 2009; McFarlane, 2010, *c.f.* Chapitre 4 - 1. Les modèles animaux). Ces données confirment notre hypothèse d'une association entre le TSPT et l'épilepsie sur le plan cérébral et mettent en évidence une inter-connexion des réseaux épileptiques et du TSPT. Ceci peut sous-tendre sur le plan comportementale, les symptômes de TSPT en période ictale, notamment les reviviscences ou l'hypervigilance inter-ictale, dont la l'activité répétée, la chronicité de crises, renforceraient le réseau TSPT et épilepsie (Ledoux, 2000; Rogan *et al.*, 1997).

1.4.1 Une spécialisation hémisphérique droite

En ce qui concerne les résultats montrant une éventuelle particularité hémisphérique droite, la quatrième étude a montré qu'une majorité des patients avec des traumatismes complexes ont une épilepsie latéralisée à droite : c'est un résultat à première vue étonnant qui mérite une discussion spécifique. Hartikainen (2021) dans une revue, expose que les asymétries hémisphériques dans les fonctions affectives et cognitives ont fait l'objet de nombreuses études. Bien que les deux hémisphères cérébraux contribuent à la plupart des processus affectifs et cognitifs, la littérature neuroscientifique et les preuves neuropsychologiques soutiennent une dominance globale du « cerveau droit » pour l'émotion, l'attention et l'activation. Les stimuli émotionnels, en particulier ceux ayant une valeur de survie telle que la menace, ont tendance à être prioritaires dans la compétition des ressources attentionnelles. Les stimuli émotionnels désagréables et stimulants ont un accès privilégié, en particulier aux réseaux attentionnels latéralisés à droite. Ces données pourraient potentiellement contribuer à expliquer le fait que la psychoépileptogénèse se développe majoritairement à droite, mais d'autres investigations sont nécessaires pour enrichir cette hypothèse. Par ailleurs, selon Hartikainen (2021), l'hémisphère droit est candidat pour être un nouveau biomarqueur de la santé cérébrale (lésions cérébrales et troubles) ainsi que pour optimiser les traitements. Par ailleurs, des études ont montré l'implication de l'hémisphère droit dans le TSPT. Notamment une altération du couplage fonctionnel entre les régions temporales et pariétales droites, altération qui sous-tendrait les symptômes d'hypervigilance (Bottari *et al.*, 2021). De plus les reviviscences traumatiques seraient associées à l'activation du cortex temporal droit (Mutluer *et al.*, 2018). Enfin, un lien a été établi entre l'activation persistante des réseaux neuronaux interagissant dans l'hémisphère droit et le composant de reviviscence du TSPT (Engdahl *et al.*, 2010). Ces travaux convergent pour souligner une implication encore peu connue de l'hémisphère droit dans la symptomatologie et les mécanismes sous-jacents du TSPT.

En définitive, l'association entre l'épilepsie et le TSPT se manifeste dans le comportement (symptômes inter- et péri-ictaux), le profil cognitif (sur-modulation émotionnelle) et cérébral (hyperconnectivité des réseaux). En outre, les résultats nous ont permis de dégager d'autres facteurs, telle que la dissociation qui semble jouer un rôle important dans cette association et une possible spécialisation hémisphérique droite qui sont des pistes de recherches futures à approfondir dans l'étude du TSPT dans les EPR. Nous proposons en conclusion de cette section un modèle qui intègre ces trois dimensions qui sous-tendent, selon nos travaux, le TSPT dans les EPR (Figure 1).

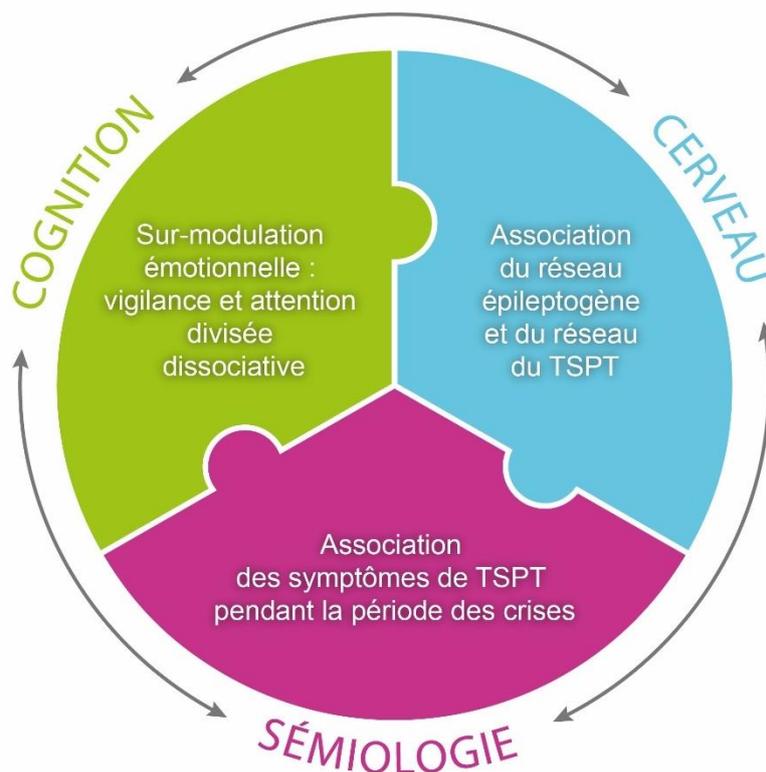


Figure 1 : Récapitulatif des différentes dimensions du TSPT dans les EPR : modèle multidimensionnel du TSPT dans les EPR

1.5. La clé de voute du tableau clinique du TSPT dans les EPR : la dissociation

La majorité des patients inclus dans les études présentaient des traumatismes complexes tels que définis dans l'introduction (*c.f.* Partie 1 - Chapitre 3 - La typologie des traumatismes : traumatisme simple et traumatisme complexe), c'est-à-dire qu'il s'agissait de patients qui ont vécu des expositions traumatiques répétées, majoritairement dans l'enfance. Compte tenu des résultats en faveur d'un sur-contrôle exécutif et de la prévalence des symptômes dissociatifs chez les patients avec une EPR, le TSPT dans l'épilepsie correspond davantage au sous-type dissociatif du TSPT, mais avec plus de spécificité. En effet, l'observation d'un hypo-métabolisme temporel interne droit peut rejoindre le modèle de Lanius *et al.* (2010), qui proposent que la dissociation soit associée à une diminution des activités limbiques et para-limbiques et à une augmentation de celle des régions préfrontales, ce qui caractérise la sur-modulation émotionnelle et sous-tend les symptômes dissociatifs.

De plus, Billieux *et al.* (2015) ont émis l'hypothèse selon laquelle des mécanismes métacognitifs dysfonctionnels seraient associés à un trouble de la régulation émotionnelle. Comme cela a été dit, la métacognition permet que l'autorégulation effectue non seulement une évaluation de l'importance des événements externes et des signaux du corps, mais a aussi une fonction métacognitive consistant à évaluer la signification personnelle des pensées et à guider la cognition ultérieure. Cependant, pour les auteurs, il s'agit d'une action volontaire *top-down* qui requiert des ressources exécutives, car cela implique, dans le cadre de la régulation émotionnelle, de diviser son attention focalisée sur un stimulus négatif pour progressivement la réorienter sur un stimulus positif (Billieux *et al.*, 2015; Wells et Matthews, 1994).

Par ailleurs, les symptômes d'hypervigilance, l'hyper-réactivité et les conduites d'évitement ainsi que les biais attentionnels (Lanteaume *et al.*, 2009; Soncin *et al.*, 2023; Soncin *et al.*, 2021) sont constants, et, chez ces patients qui souffrent à la fois d'une EPR et d'un TSPT, auraient un double rôle : éviter le risque de réexposition des symptômes de TSPT et le risque de crise. La vigilance, la réactivité et les conduites d'évitement sont portées à la fois aux stimuli liés au traumatisme et aux signes d'alertes d'une crise (Figure 2). Ceci peut compromettre les mécanismes de métacognition qui peuvent être non-volontaires et focalisés sur les stimuli endogènes et exogènes en permanence, ce qui provoque une attention divisée exacerbée mais non exécutive, requise par l'état d'alerte, comme un processus *bottom-up* d'attention exogène. Ainsi, il y aurait une forme accrue de capacité métacognitive qui peut renforcer la dimension dissociative, où la constante détection de la menace est associée à des identifications émotionnelles et sensorielles qui vont majorer l'anxiété anticipatrice (« *Je ressens cela donc je vais faire une crise !* » ; « *Cet endroit est fermé, donc je suis en danger à nouveau, donc je vais faire une crise !* », ou encore « *Si je fais une crise il va m'arriver cela...Donc je suis en danger* » ; « *Cela me rappelle cet évènement, je suis en danger, je sens que je vais faire une crise* »⁴ etc.).

Il y a une altération et une modification intéroceptive de la conscience de soi, d'ailleurs 48% des patients rapportent des phobies intéroceptives (étude 2). Le sous-type dissociatif est notamment marqué par un dysfonctionnement préfrontal mais également dans la région insulaire, des altérations qui pourraient être responsables des symptômes dissociatifs (Madec *et al.*, 2020). Ceci est cohérent avec le fait que l'insula fait partie des structures qui présentent une hyperconnectivité fonctionnelle chez les EPR avec un TSPT

⁴ Citations de patients en entretien modifiées pour le texte

complexe (étude 5) et qu'elle est impliquée dans la conscience intéroceptive et la métacognition émotionnelle (Garcia-Cordero *et al.*, 2021; Modesti *et al.*, 2022). Dans ce contexte, il est pertinent de faire le lien avec les auras des crises (vécues par 45% à 65% des patients, pour revue Kotwas *et al.*, 2016). De fausses croyances somato-sensorielles ainsi qu'émotionnelles et cognitives, dues à des erreurs métacognitives, peuvent suggérer la potentielle apparition des crises et renforcer l'anxiété anticipatrice soutenue par la mémoire traumatique, sans qu'il y ait pour autant un risque réel de crise (« *Je ressens une sensation dans mon ventre, comme quand je vais faire une crise, ça va recommencer* » ; « *J'ai une sensation dans la bouche, ça va se reproduire, ça recommence* », etc.).

Par ailleurs, des études sont nécessaires pour identifier les marqueurs attentionnels qui sous-tendent les processus dissociatifs, ainsi que l'influence des altérations de la conscience durant les crises qui pourrait majorer la dissociation en période inter-ictale.

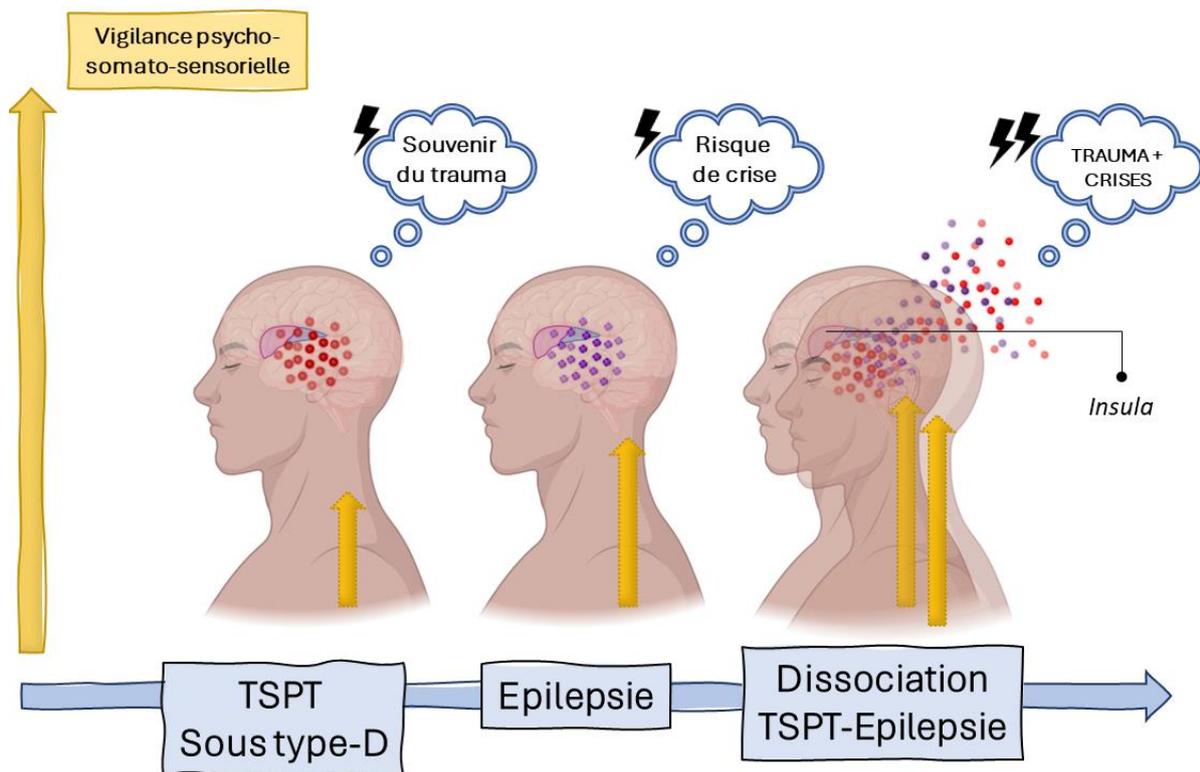


Figure 2. Attention divisée, vigilance psycho-somatique et sensorielle dans la dissociation associée au TSPT dans les EPR.

2. Proposition du tableau clinique du trouble de stress post-traumatique dans les épilepsies pharmaco-résistantes de l'adulte

Selon la démarche multidimensionnelle, nous pouvons caractériser le tableau clinique du TSPT (Tableau 1) dans les épilepsies de la façon suivante.

A. Une exposition traumatique unique ou répétée :

- Une exposition unique ou répétée ayant eu lieu soit moins d'un an avant l'apparition de la maladie soit plus d'un an avant l'apparition de la maladie
- Une exposition unique ou répétée ayant eu lieu après les premières crises d'épilepsie
- Une exposition unique ou répétée due à une ou plusieurs crises particulièrement marquantes ou à la répétition des crises

B. Les symptômes de TSPT inter et péri-ictaux :

- Hypervigilance aux crises (aux signes extéro et intéroceptifs) associée à une attention dirigée accrue envers les facteurs déclencheurs potentiels pouvant être liés au souvenir traumatique
- Anxiété anticipatrice aux crises
- Conduite d'évitement à tous les stimuli liés au souvenir traumatique et au risque de faire une crise
- Phobies intéroceptives en périodes inter et péri-ictale
- Troubles dissociatifs associés à des mécanismes métacognitifs altérés et des symptômes de déréalisation et de dépersonnalisation en période inter et péri-ictale
- Reviviscences ou comportements de reproduction du scénario traumatique en période ictale
- Détresse psychologique notable en période post-ictale.

C. Changements dans la cognition et le comportement :

- Hyper-réactivité physiologique et cognitive
- Hypervigilance neuro-végétative
- Absence attentionnelle, voire apathie
- Distractibilité cognitive due à une attention divisée élevée
- Impulsivité envers les stimuli à composante émotionnelle

D. Changements physiologiques cérébraux

- Renforcement du réseau épileptogène dans les régions limbiques et para-limbiques

Tableau 1. Proposition du tableau clinique du trouble de stress post-traumatique dans les épilepsies pharmaco-résistantes

3. Hypothèse d'une psychoépileptogénèse

Diathèse : xvi^e siècle. Emprunté du grec ancien διάθεσις , *diáthesis* ; « disposition, état, condition ».

- *Prédisposition d'une personne à une affection déterminée* -

Génèse : xii^e siècle, *Genesis*. Emprunté du grec ancien γένεσις , *généσις*, « création, naissance ».

Psycho : xvi^e siècle. Emprunté du latin scientifique *psychologia*, lui-même composé à partir du grec *psukhê*, « souffle, vie, âme »⁵

Dans la première étude, qui a inclus 51 patients avec une EPR, 78% rapportent avoir été exposés à un événement traumatogène, et dans la seconde étude, 90,6% des patients rapportent au moins un événement traumatogène auquel ils auraient été exposés. Dans la première étude 26% des patients présentent des symptômes de TSPT selon le questionnaire basé sur le DSM-5, et dans la seconde étude il s'agit de 30% des patients qui présentent un TSPT selon le questionnaire et l'entretien psychologique d'évaluation.

Toujours dans cette première étude, 31% des patients rapportent avoir été exposés à un événement traumatogène après l'apparition de l'épilepsie au cours de leur vie, tandis que 18,5% des patients rapportent avoir développé leur épilepsie dans les 6 mois qui ont suivi l'événement traumatogène (27% rapportent que l'épilepsie est apparue plus de 6 mois après l'événement).

Ces 18,5% de patients font volontiers un lien causal entre un événement traumatogène qu'ils ont vécu et l'apparition des crises d'épilepsie : 6 d'entre eux rapportent que l'épilepsie est apparue quelques jours après l'événement, et 2, quelques semaines ou quelques mois plus tard.

Deux patientes ont vécu des événements traumatiques (abus sexuel intra-familial dans leur enfance) bien avant l'apparition des premières crises, et ont développé des symptômes de TSPT bien plus tard, en même temps que l'apparition de leur première crise d'épilepsie. Ces deux patientes rapportent typiquement beaucoup de reviviscences au cours des crises (période ictale) et un haut niveau de symptômes dissociatifs à l'entretien.

⁵ <https://www.dictionnaire-academie.fr/>

Lors de l'entretien, si certains patients font facilement un lien de causalité entre une exposition traumatogène et l'apparition de l'épilepsie, d'autres font le lien que l'événement apparu après l'épilepsie a majoré la sévérité subjective des crises (symptômes de TSPT péri-ictaux). Ce constat des patients, exprimé à l'entretien, peut être relié avec une volonté de sens et de cohérence entre les événements négatifs de la vie, dans le processus d'intégration psychique d'un événement traumatique, mais également avec le sentiment de contrôle. En effet, le fait de faire un lien causal renvoie à un Locus Of Control (LOC) externe (l'épilepsie est due à un événement traumatique) ainsi qu'à un LOC interne causal (si je peux contrôler/traiter mes symptômes de TSPT, je peux contrôler mes crises).

Rappelons ici que les modèles animaux montrent bien un lien entre un stress précoce ou un stress dans la vie adulte qui augmentent des bio-marqueurs associés au TSPT et à l'épilepsie (CRF, BDNF). Les phénomènes d'embrasement (*kindling*) et de potentialisation à long terme (PLT) encouragent l'hypothèse diathèse-stress (Becker *et al.*, 2015; Bernard, 2016; Jones *et al.*, 2009; McFarlane, 2010; Rogan *et al.*, 1997). Ainsi, le stress pourrait engendrer une activité épileptique. Cette hypothèse est peut-être envisageable chez 18,6% des patients avec une EPR. Cependant, d'autres données physiologiques devraient conforter cette possibilité de psycho-épileptogénèse pour que la théorie chez l'être humain soit plus robuste.

L'ensemble de l'approche multidimensionnelle du TSPT dans l'épilepsie s'inscrit vers une théorie de l'association de ces troubles et en ce sens, les réseaux cérébraux associés à l'épileptogénicité et à la mémoire traumatique seraient probablement très connectés, ce qui expliquerait les changements typiques - sémiologiques, cognitifs et cérébraux - qui partagent des liens bidirectionnels.

3.2 Bidirectionnalité de la psychoépileptogénèse

Nous proposons que l'association TSPT-EPR se manifeste sur le plan sémiologique (TSPT en période péri-ictale), à travers le profil de sur-contrôle cognitif, ainsi que par les modifications cérébrales que nous avons observées. Nous suggérons que ces trois dimensions renforcent l'hypothèse de la genèse stress-épilepsie et correspond ainsi à la psycho-épileptogénèse, que nous définissons de la façon suivante :

- Un stress intense unique ou répété peut favoriser le développement épileptogène.
- Un stress intense et unique provoquant des symptômes de TSPT peut modifier plusieurs aspects psychiques et cérébraux associés chez un patient souffrant d'épilepsie.

La psycho-épileptogénèse regroupe l'ensemble de la multidimensionnalité du TSPT associé à l'épilepsie. C'est un concept bidirectionnel : le traumatisme psychologique peut favoriser l'épileptogénèse et l'épilepsie peut favoriser la traumatogénèse. Il s'agit d'un concept en mouvement qui permet de penser l'association des deux affections de façon dynamique et dont les influences sont réciproques (Figure 3).

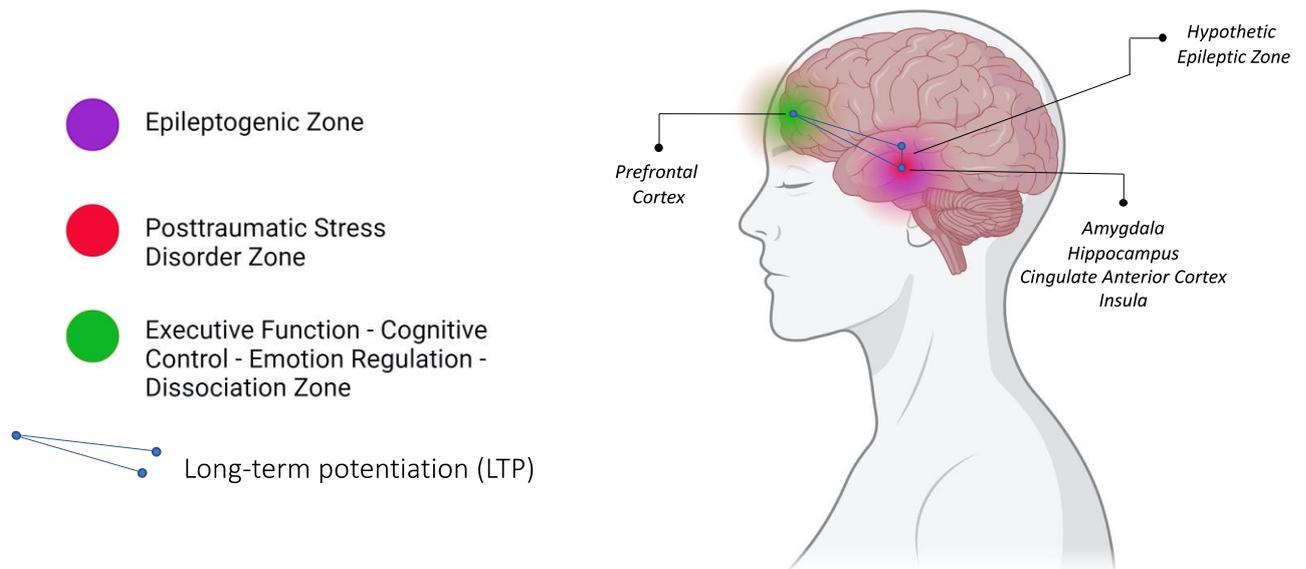


Figure 3. Hypothèse du réseau de la psychoépileptogénèse dans les EPR

4. Et après ? Dépistage et prise en charge du psycho-trauma dans les épilepsies réfractaires

“Was mich nicht umbringt, macht mich stärker”

“Ce qui ne me tue pas me rend plus fort”

F, Nietzsche, *Le crépuscule des idoles*, (1889).

Tout au long de ce document nous avons abordé le concept de contrôle cognitif et de régulation émotionnelle en tant que défense émotionnelle et de diminution de la détresse mais non sur le plan de l'amélioration de l'état psychique général. Plus précisément, dans cette section nous allons aborder la question du contrôle et de la régulation émotionnelle sur un plan théorique différent mais qui réfère aux mêmes concepts et qui renvoie à une possible issue positive après avoir vécu un événement traumatisant.

4.1 Le concept de résilience et croissance post-traumatique

Sur le plan strictement mécanique et matériel, la résilience est définie en physique comme la « grandeur qui exprime la résistance aux chocs d'un matériau et qui correspond à l'énergie nécessaire par unité de surface pour provoquer la rupture d'un échantillon de forme et de taille déterminées »⁶. En son sens figuré, la définition est tout aussi simple à interpréter, en psychologie, cela correspond à la capacité d'un individu à poursuivre son développement malgré l'adversité grâce à des ressources internes et externes (Herrman *et al.*, 2011; Wald *et al.*, 2006).

En effet, la résilience est un concept dynamique dépendant de facteurs internes et externes propres à chaque individu. Il ne s'agit pas d'une capacité acquise dans le sens où être résilient à une situation donnée au cours de sa vie ne garantit pas la même réaction à un autre moment. Par ailleurs, il est possible d'être à la fois vulnérable mais quand même résilient. De nombreuses études en psychologie et en neurosciences ont pour objectif de définir les facteurs de résilience, ce qui la constitue, et d'identifier des facteurs protecteurs pour mieux se préparer aux situations d'adversité (Canini, El-Hage, Garcia, *et al.*, Association ABC des psychotraumas 2017). Par exemple, des résultats ont montré que les participants résilients sont davantage capables de réguler et inhiber la réponse en mémoire.

⁶ <https://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9R2046>

Le mécanisme de suppression inhibiteur serait un facteur prédisposant à la résilience (Mary *et al.*, 2020).

Un autre concept intéressant, souvent beaucoup moins étudié que la résilience, est le concept de croissance post-traumatique, qui serait envisagé comme le fait que le traumatisme va apporter quelque chose de bénéfique et permettre une croissance, une élévation à la suite d'une douleur psychique. Ces effets se manifestent dans la perception de soi, la philosophie de vie, la spiritualité et les relations interpersonnelles. Certains individus rapportent se sentir plus forts, développent de nouveaux intérêts, s'engagent dans de nouvelles activités et perçoivent leur chemin de vie comme significatif. Sur le plan interpersonnel, cela peut se manifester par le développement de compassion envers les personnes ayant souffert, un sentiment de proximité avec autrui, et une meilleure confiance dans le soutien des proches (pour revue Alleaume *et al.*, 2023)

À la suite d'un événement traumatique, l'exposition peut altérer la perception du monde et de soi, impactant les croyances fondamentales. Les ruminations liées à un souvenir traumatique sont positivement corrélées à la détresse, mais elles peuvent évoluer vers un caractère contrôlé, contribuant à la croissance post-traumatique.

Deux conceptions émergent : la croissance constructive, résultant de réels changements cognitifs après avoir fait face à l'événement, et la croissance illusoire, fondée par des illusions positives déformées par des stratégies d'évitement cognitif. La croissance constructive, selon Tedeschi et Calhoun (2004), est un état positif résultant de changements cognitifs réels chez ceux qui ont affronté un événement traumatique, montrant une transformation personnelle et une adaptation positive, avec une détresse réduite et un meilleur ajustement. La croissance illusoire, vue de manière cynique selon les auteurs, nie l'existence de la croissance post-traumatique, la considérant comme une stratégie d'évitement cognitif ayant pour base des illusions positives déformées. Bien que bénéfique à court terme, cette approche peut renforcer les stratégies d'évitement, le déni de l'expérience traumatique, conduisant potentiellement à une détresse à long terme en renforçant les stratégies d'évitement et favorisant la détresse (pour revue Alleaume *et al.*, 2023).

Il existe plusieurs facteurs qui composent la croissance post-traumatique, incluant le développement spirituel, les croyances religieuses, et les stratégies de « *coping* » (de l'anglais : *to cope with* : surmonter, faire face). Des facteurs individuels tels que le genre et l'âge jouent un rôle, les femmes et les jeunes, par exemple, sont plus disposés à la croissance. Les relations entre détresse et croissance post-traumatique restent

inconsistantes, certains suggérant une relation négative, tandis que d'autres soulignent une association positive, potentiellement expliquée par la temporalité entre la détresse initiale et le développement ultérieur de la croissance post-traumatique. La croissance post-traumatique est un cadre théorique assez robuste pour le compléter par celui de la résilience, car la résilience n'implique pas nécessairement la croissance et inversement, la croissance peut s'effectuer tout en souffrant d'un TSPT (pour revue Alleaume *et al.*, 2023).

4.2 Retour au contrôle cognitif et la régulation émotionnelle : les stratégies de coping

Selon l'approche transdiagnostique en psychopathologie, il existe des processus psychologiques communs à différents troubles ; en particulier, l'affaiblissement des capacités de contrôle pourrait être responsable de la survenue et du maintien de plusieurs troubles (Snyder *et al.*, 2015; Van Der Linden, 2004). Dans le cadre de cette section, ici s'agit plus précisément de la capacité d'un individu à s'ajuster afin de faire face à l'adversité on parle de *coping*. La notion de *coping* provient de la théorie de Lazarus et Launier (1978), qui expliquent les liens qui existent entre des événements stressants et les conséquences qu'elles ont sur un être humain, comme l'anxiété, la dépression, les plaintes somatiques, et la souffrance psychologique de façon plus générale. Lazarus et Folkman (1984) définissent le *coping* comme « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou dépassent les ressources d'un individu ».

La littérature scientifique française utilise le terme de "stratégie d'ajustement" pour désigner les *coping strategies* anglo-saxonnes (Dantchev, 1989; Dantzer, 1989). La littérature a redéfini le stress en se concentrant sur la réaction individuelle plutôt que sur les événements stressants, évaluant le *coping* en tant que modérateur entre les événements stressants et la détresse émotionnelle (Folkman et Lazarus, 1988; Pour revue Mariage, 2001)

Le *coping*, initialement lié aux réponses comportementales innées ou acquises, a évolué pour devenir un modérateur dans la relation entre les événements stressants et la détresse émotionnelle (Lazarus et Folkman, 1984). Le modèle interactionniste de l'anxiété, du stress et du coping cherche à clarifier les liens entre ces concepts, offrant ainsi une meilleure compréhension des comportements de *coping* et de leurs impacts sur la santé mentale et physique dans des contextes spécifiques. Les interactions entre l'individu et la situation génèrent une perception de danger ou d'angoisse, entraînant des variations dans l'anxiété-

état et des réactions physiologiques, comportementales et psychologiques, formant ainsi un processus dynamique en feed-back (Mariage, 2001).

La figure suivante propose un modèle intégratif du contrôle perçu des crises, de la régulation émotionnelle du TSPT et des crises, ainsi que de leur impact sur les comorbidités psychiatriques et la qualité de vie chez les patients avec une EPR. Ce modèle est inspiré de plusieurs modèles : le modèle interactionniste de l'anxiété, du stress et du *coping* de Rolland, (1998), le modèle de la résilience dans le cadre du deuil de Mancini et Bonanno, (2009) et le modèle du contrôle perçu des crises d'épilepsie de Kotwas (2018). Nous intégrons dans notre proposition le contrôle réactif comme une forme de capture attentionnelle plus ou moins brutale causée par les auras, les prodromes et les facteurs déclencheurs potentiels, qui capturent l'attention sur un mode *bottum-up* à la perception de la survenue d'une crise majorée par l'hypervigilance. Puis, nous proposons que l'angoisse générée et l'anxiété anticipatrice correspondent au résultat de l'adaptation au conflit. Enfin, les formes de contrôle proactif et de contrôle adaptatif pourraient, elles, plutôt, correspondre aux stratégies que le patient va mettre en place pour tenter d'éviter la survenue d'une crise. Cette forme de contrôle serait associée aux mécanismes symptomatiques dissociatifs (Figure 4).

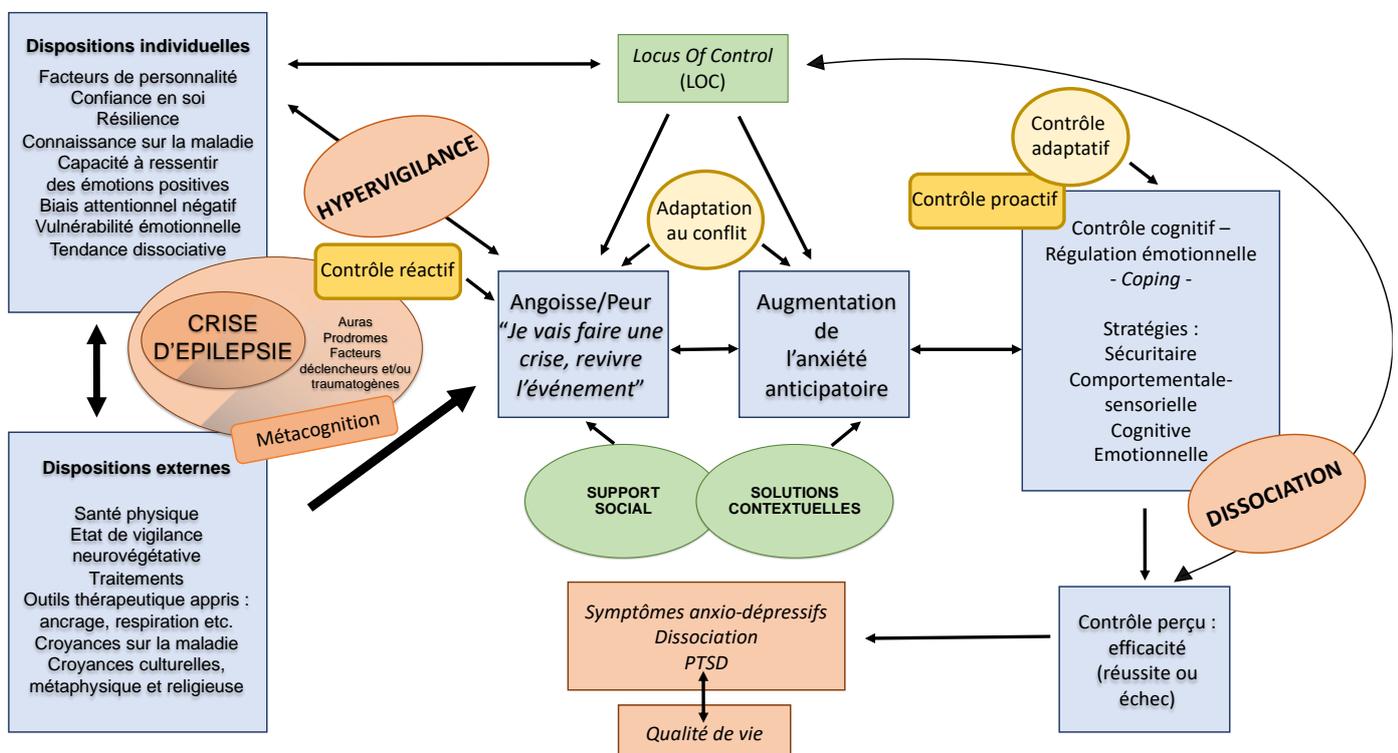


Figure 4. Modèle intégratif du contrôle perçu des crises, de la régulation émotionnelle du TSPT et des crises, et de leur impact sur les comorbidités psychiatriques et la qualité de vie chez les patients avec une EPR.

4.3 Dépistage et prise en charge du TSPT dans les EPR

Nos travaux ont contribué à souligner l'importance de la prévalence des traumatismes et du TSPT dans les EPR. Il est important d'intégrer ces données dans la prise en charge clinique de ces patients. Pour le dépistage et l'identification des symptômes de TSPT dans les EPR, un entretien orienté sur les types d'exposition, les symptômes de TSPT inter et péri-ictaux apparaît indispensable. Pour cela, les questionnaires utilisés et/ou élaborés dans le cadre des études de thèse – la PCL-5 (the *Post-traumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5*) validée en français et la PTSD-E (Posttraumatic Stress Disorder for Epilepsy) – procurent ensemble un guide important pour le clinicien. En outre, l'utilisation des critères tels que définis par la proposition du tableau clinique du TSPT dans les EPR durant l'entretien peut être fort utile, car ces critères sont basés sur la synthèse de l'ensemble de ce travail de thèse (c.f. Chapitre 2 – 1.2. Tableau clinique du TSPT dans les EPR).

Pour ce qui concerne les méthodes de prise en charge, les *thérapies cognitives et comportementales* (TCC) et l'*EMDR* (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*, EMDR, Liebman *et al.*, 2020; Shapiro, 1989; Shapiro et Maxfield, 2002) ont largement fait leurs preuves dans l'efficacité du traitement non pharmacologique du TSPT et sont les deux méthodes principalement encouragées par l'Organisation Mondiale de la Santé (*World Health Organization*, 2004). En revanche, dans le cadre de l'épilepsie, il est important de mentionner que le risque que la thérapie déclenche une crise est possible, puisque le protocole met le patient en exposition à son souvenir traumatique, ce qui provoque du stress, dont on sait qu'il est le premier facteur déclencheur de crises. Il est donc impératif de prévenir le patient à ce sujet. C'est pourquoi le recours à ce type de méthodes est recommandé pour une pratique dans une institution de soins capable de prendre en charge et de réagir en cas de crise d'épilepsie. Pour les EPR, les TCC et l'EMDR peuvent se baser sur un ou plusieurs souvenirs cibles à l'origine des symptômes de TSPT, qui selon le tableau clinique que nous avons proposé (c.f. Chapitre 2 – 1.2. Tableau clinique du TSPT dans les EPR), nécessite d'identifier le type d'exposition (critère A) et ensuite de prendre en compte les autres critères, notamment l'hypervigilance et l'hyperactivité (critère C), associés au sur-contrôle cognitif, qui peuvent compromettre le travail si le patient n'est pas pré-disposé en ce sens à lâcher prise durant la thérapie (c.f. Chapitre 2 – 1.2. Tableau clinique du TSPT dans les EPR). Un travail préalable d'alliance thérapeutique et d'éducation thérapeutique en amont, est donc ainsi nécessaire pour diminuer cet effet. Le modèle proposé plus haut ainsi que le modèle du contrôle des crises (Kotwas, 2018, c.f. Chapitre 1 – 4. Les comorbidités psychiatriques et le stress associés à l'épilepsie pharmaco-résistante) peuvent aussi être des

supports essentiels dans le cadre thérapeutique pour travailler sur le TSPT et le contrôle des crises dans les EPR.

Lorsque les thérapies TCC et l'EMDR ne sont pas possibles selon les institutions concernées, l'éducation thérapeutique en travail individuel ou en thérapie de groupe peuvent être un atout essentiel pour aider les patients à comprendre leur situation et à la légitimer, et ainsi les aider à mieux engager leurs ressources pour y faire face avec confiance. La psychoéducation est de plus en plus utilisée après un traumatisme. Ce terme englobe un ensemble d'informations sur la nature du stress, des symptômes post-traumatiques et autres, ainsi que sur les mesures à prendre. L'objectif est d'améliorer ou d'atténuer les effets de l'exposition à des situations extrêmes. Les informations éducatives peuvent être transmises de diverses manières et peuvent également faire partie de ce que l'on nomme « les premiers soins psychologiques » (Wessely *et al.*, 2008). L'éducation thérapeutique est d'ailleurs de plus en plus utilisée en France, avec des améliorations de l'accompagnement et des effets positifs sur le bien-être des patients (May et Pfäfflin, 2005).

Enfin, tout simplement, la respiration, souvent négligée, est un point d'ancrage fondamental dans l'« ici et le maintenant »⁷ (courants philosophiques épicuriens, stoïciens puis humanistes), pour un réajustement corps-esprit. En effet, il s'agit de revenir à sa respiration, à son cycle normal et régulier en portant son attention sur son souffle, ce qui favorise la régulation émotionnelle.

5. Perspectives de recherche

Plusieurs travaux de recherche sont actuellement envisagés dans les suites de mon travail de thèse. Nous souhaitons que la PCL-5 (*the Post-traumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5*) qui est un questionnaire validé en français (Ashbaugh *et al.*, 2016), soit également validée auprès d'une population qui souffre d'EPR. En complément, le questionnaire de dépistage du TSPT lié aux crises sera validé : PTSD-E (*Posttraumatic Stress Disorder for Epilepsy*) avec les sous-dimensions qui évaluent l'hypervigilance aux symptômes liés au trauma et aux crises, l'anxiété anticipatrice, les phobies intéroceptives, les symptômes de dissociation en période ictale, le caractère spécifique (lié au trauma) des facteurs déclencheurs de crises (contexte, pensées, *etc.*), les conduites d'évitement aux stimuli liés au trauma qui risquent de provoquer une crise, les reviviscences ou les comportements de

⁷ Du latin *hic et nunc*, est une expression utilisée pour désigner la position spatio-temporelle d'une personne au moment où elle l'énonce

reproduction du scénario du souvenir traumatique au cours des crises (pendant la période ictale), ainsi que la peur intense et la phobie des crises. Cette association des deux échelles PCL-5 et PTSD-E est très importante et elles sont déjà proposées comme dépistage dans le soin courant en hospitalisation et de façon systématique, dans le service d'épileptologie du Pr Bartolomei à Marseille. Cette co-validation est fondamentale car elle est conforme aux études empiriques de notre thèse et au tableau clinique du TSPT spécifique à l'épilepsie.

Un autre projet qui est en cours dans le cadre d'un mémoire de master sous notre direction⁸ s'intéresse plus particulièrement aux troubles attentionnels et à la dissociation afin de justement permettre d'améliorer les méthodes de dépistage qui prennent en compte le fonctionnement cognitif. L'objectif de cette étude sera d'évaluer les différents paramètres attentionnels à partir d'un protocole qui teste les différentes composantes attentionnelles, et ce en introduisant des stimuli à valence émotionnelle positive, neutre et aversive. L'étude prévoit d'inclure deux groupes de patients dissociés : des patients avec une EPR et des patients qui font des crises psychogènes non épileptiques (CNEP), afin de mieux connaître les liens entre la dissociation, la capacité de régulation émotionnelle et d'identifier une dimension de l'attention (un marqueur) qui puisse être associée à la dissociation. Cette étude permettra d'aller dans le sens d'une conception de la dissociation non pas comme un trouble psychiatrique simple mais également comme un trouble cognitif attentionnel, au même titre que le TDA/H par exemple, qui constituerait peut-être le diagnostic différentiel majeur dans le TSPT dissociatif.

⁸ Relation entre processus attentionnels et dissociation dans le cadre de l'épilepsie du lobe temporal et des crises non épileptiques psychogènes, Mémoire de Master 2, Capucine Rodet

CONCLUSION

En conclusion, les travaux de cette thèse ont permis de définir les caractéristiques de l'association entre le trouble de stress post-traumatique (TSPT) et les épilepsies pharmaco-résistantes (EPR) de l'adulte. Nous avons montré qu'il s'agit d'une dynamique complexe issue de différents types d'exposition et qui concourt à l'incidence des comorbidités psychiatrique dans l'épilepsie et leur impact sur la qualité de vie. Nous avons fourni des éléments de compréhension dans les dimensions sémiologique, cognitive et cérébrale qui ensemble soutiennent la symptomatologie du TSPT dans les EPR. Nous avons proposé un premier tableau clinique unique et nouveau sur le TSPT dans les EPR ainsi que plusieurs modèles afin de favoriser la compréhension du TSPT dans les EPR. Nous avons montré l'importance du TSPT en tant que comorbidité psychiatrique dans les épilepsies. Ce travail ouvre également d'autres champs de recherche sur le plan cérébral ainsi que sur la compréhension de l'implication des mécanismes dissociatifs qui enrichira ce domaine d'étude. Enfin, nous espérons que ce travail de doctorat encouragera le dépistage et l'accompagnement psychologique systématique des troubles psycho-traumatiques associés aux épilepsies et, peut-être un jour, que cette approche pourra s'étendre plus largement pour les maladies chroniques, dans nos services de soins de médecine somatique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Allain, P. (2013). La prise de décision : aspects théoriques, neuro-anatomie et évaluation. *Revue de Neuropsychologie, Volume 5(2)*, 69–81. <https://doi.org/10.1684/nrp.2013.0257>
- Alleaume, B., Goutaudier, N., & Fouques, D. (2023). Resilience and Post-Traumatic Growth: Theoretical and Clinical Issues. *Evolution Psychiatrique, 88(2)*, 312–323. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2023.01.006>
- American Psychiatric Association. (1968). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *DSM III, 189(1)*, 158–159. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.06.006>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. In *Arlington*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Andreasen, N. C. (2004). Acute and delayed posttraumatic stress disorders: A history and some issues. *American Journal of Psychiatry, 161(8)*, 1321–1323. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1321>
- Ashbaugh, A. R., Houle-Johnson, S., Herbert, C., El-Hage, W., & Brunet, A. (2016). Psychometric validation of the English and French versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5). *PLoS ONE, 11(10)*, 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161645>
- Auxemery, Y. (2013). L'état de stress post-traumatique en construction et en déconstruction. *Information Psychiatrique, 89(8)*, 641–649. <https://doi.org/10.1684/ipe.2013.1104>
- Bandura, A., Taylor, C. B., Williams, S. L., Mefford, I. N., & Barchas, J. D. (1985). Catecholamine secretion as a function of perceived coping self-efficacy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 53(3)*, 406–414. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.53.3.406>
- Bandura, Albert. (1997). Self-efficacy: The exercise of control. In *Self-efficacy: The exercise of control*. W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.
- Banich, M. T., Mackiewicz, K. L., Depue, B. E., Whitmer, A. J., Miller, G. A., & Heller, W. (2009). Cognitive control mechanisms, emotion and memory: A neural perspective with implications for psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 33(5)*, 613–630. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.010>
- Barba, C., Cross, J. H., Braun, K., Cossu, M., Klotz, K. A., Masi, S. De, Jiménez, M. A. P., Gaily, E., Specchio, N., Cabral, P., Toulouse, J., Dimova, P., Battaglia, D., Freri, E., Consales, A., Cesaroni, E., Tarta-Arsene, O., Gil-Nagel, A., Mindruta, I., ... Lucenteforte, E. (2020). Trends in pediatric epilepsy surgery in Europe between 2008 and 2015: Country-, center-, and age-specific variation. *Epilepsia, 61(2)*, 216–227. <https://doi.org/10.1111/epi.16414>
- Bartolomei, F., Lagarde, S., Wendling, F., & Mcgonigal, A. (2017). *Defining epileptogenic networks : Contribution of SEEG and signal analysis*. 1131–1147. <https://doi.org/10.1111/epi.13791>
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future

- consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1–3), 7–15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)
- Becker, C., Bouvier, E., Ghestem, A., Siyoucef, S., Claverie, D., Camus, F., Bartolomei, F., Benoliel, J. J., & Bernard, C. (2015). Predicting and treating stress-Induced vulnerability to epilepsy and depression. *Annals of Neurology*, 78(1), 128–136. <https://doi.org/10.1002/ana.24414>
- Bernard, C. (2016a). The diathesis-epilepsy model: How past events impact the development of epilepsy and comorbidities. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(6). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022418>
- Bernard, C. (2016b). The diathesis-epilepsy model: How past events impact the development of epilepsy and comorbidities. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(6), 1–12. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022418>
- Billieux, J., Ceschi, G., & Van der Linden, M. (2015). *Interventions psychologiques en psychopathologie cognitive* (DeBoeck So).
- Biran, I., Admon, R., Gazit, T., & Fahoum, F. (2020). *Interaction of Temporal Lobe Epilepsy and Posttraumatic Stress Disorder : Network Analysis of a Single Case Past and Current History*. 11(May), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01010>
- Blugeot, A., Rivat, C., Bouvier, E., Molet, J., Mouchard, A., Zeau, B., Bernard, C., Benoliel, J. J., & Becker, C. (2011). Vulnerability to depression: From brain neuroplasticity to identification of biomarkers. *Journal of Neuroscience*, 31(36), 12889–12899. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1309-11.2011>
- Blumer, D., Montouris, G., & Davies, K. (2004). The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 5(6), 826–840. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.003>
- Bottari, S. A., Lamb, D. G., Murphy, A. J., Porges, E. C., Rieke, J. D., Harciarek, M., Datta, S., & Williamson, J. B. (2021). Hyperarousal symptoms and decreased right hemispheric frontolimbic white matter integrity predict poorer sleep quality in combat-exposed veterans. *Brain Injury*, 35(8), 922–933.
- Braem, S., Bugg, J. M., Schmidt, J. R., Crump, M. J. C., Weissman, D. H., Notebaert, W., & Eegner, T. (2019). Measuring Adaptive Control in Conflict Tasks. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(9), 769–783. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.07.002>
- Braver, T. S., Gray, J. R., & Burgess, G. C. (2007). *Explaining the many varieties of working memory variation: Dual mechanisms of cognitive control*.
- Bremner, J. D., Southwick, S., Brett, E., Fontana, A., Rosenheck, R., & Charney, D. S. (1992). Dissociation and posttraumatic stress disorder in vietnam combat veterans. *American Journal of Psychiatry*, 149(3), 328–332. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.3.328>
- Brewin, C. R., & Holmes, E. A. (2003). *Psychological theories of posttraumatic stress disorder*. 23, 339–376. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00033-3)
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215–222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
- Canini, F., El-Hage, W., & Garcia, R. (2017). *Le Trouble de Stress Post-Traumatique*

- (Isabelle R). Collectif de l'Association ABC des Psychotraumas.
- Cannon, W. B. (1927). The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. *The American Journal of Psychology*, 39, 106–124.
<https://doi.org/10.2307/1415404>
- Cardeña, E. (1994). The domain of dissociation. In *Dissociation: Clinical and theoretical perspectives*. (pp. 15–31). The Guilford Press.
- Chen, Y. H., Wei, H. T., Bai, Y. M., Hsu, J. W., Huang, K. L., Su, T. P., Li, C. T., Lin, W. C., Wu, Y. H., Pan, T. L., Chen, T. J., Tsai, S. J., & Chen, M. H. (2017). Risk of Epilepsy in Individuals with Posttraumatic Stress Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Psychosomatic Medicine*, 79(6), 664–669.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000463>
- Cheung, M., Allen, R. D., & Dennis, I. (2013). The impact of self-efficacy, alexithymia and multiple traumas on posttraumatic stress disorder and psychiatric co-morbidity following epileptic seizures: a moderated mediation analysis. *Psychiatry Research*, 210(3), 1033–1041. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.07.041>
- Choi, K. R., Seng, J. S., Briggs, E. C., Munro-kramer, M. L., Graham-bermann, S. A., Lee, R. C., & Ford, J. D. (2017). The Dissociative Subtype of Posttraumatic Stress. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(12), 1062–1072.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.425>
- Conway, C. C., Hammen, C., & Brennan, P. A. (2012). Expanding stress generation theory: Test of a transdiagnostic model. In *Journal of Abnormal Psychology* (Vol. 121, Issue 3, pp. 754–766). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/a0027457>
- Craig, A. D. B. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. In *Nature reviews. Neuroscience* (Vol. 10, Issue 1, pp. 59–70).
<https://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Culebras, A., Miller, M., Bertram, L., & Koch, J. (1987). *Differential Response of Growth Hormone, Cortisol, and Prolactin to Seizures and to Stress*. 28(February), 564–570.
- d'Ors Y Rovira, E. (1932). *Au grand Saint-Christophe* (Correa-R).
- Da Costa, J. M. (1871). On Irritable Heart; a Clinical Study of a Form of Functional Cardiac Disorder and its Consequences.: Age in Two Hundred Cases. Result in 200 Cases. *The American Journal of the Medical Sciences*, 61(121).
- Damasio, A. (1994). *L'Erreur de Descartes, la raison des émotions* (O. Jacob (ed.)).
- Dantchev, N. (1989). Stratégies de coping et pattern A coronarogène. *Revue de Médecine Psychosomatique*, 17(18), 21–30.
- Dantzer, R. (1989). *L'illusion psychosomatique*. Odile Jacob.
- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual Review of Neuroscience*, 15, 353–375. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.15.030192.002033>
- Dégeilh, F., Viard, A., Dayan, J., Guénolé, F., Egler, P.-J., Baleyte, J.-M., Eustache, F., Guillery-Girard, B., & Guillery-Girard, B. (2013). REVUE DE NEUROPSYCHOLOGIE NEUROSCIENCES COGNITIVES ET CLINIQUES Article de synthèse Altérations mnésiques dans l'état de stress post-traumatique : résultats comportementaux et neuro-imagerie Memory impairment in posttraumatic stress disorder: behavioural . *Rev Neuropsychol*, 5(1), 45–55. <https://doi.org/10.1684/nrp.2013.0252>

- DePrince, P. A., & Freyd, J. J. (1999). DISSOCIATIVE TENDENCIES, ATTENTION, AND MEMORY. *Psychological Science*, *16*(2), 449–452. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9639.1994.tb00691.x>
- Derryberry, D., & Reed, M. A. (2002). *Anxiety-Related Attentional Biases and Their Regulation by Attentional Control*. *111*(2), 225–236. <https://doi.org/10.1037//0021-843X.111.2.225>
- Desgranges, B., Baron, J.-C., & Eustache, F. (1998). The Functional Neuroanatomy of Episodic Memory: The Role of the Frontal Lobes, the Hippocampal Formation, and Other Areas. *NeuroImage*, *2*(8), 198–213.
- Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). *A cognitive model of posttraumatic stress disorder*. 38.
- Ehlers, C. L., Henriksen, S. J., Wang, M., Rivier, J., Vale, W., & Bloom, F. E. (1983). Corticotropin releasing factor produces increases in brain excitability and convulsive seizures in rats. *Brain Research*, *278*(1–2), 332–336. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90266-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90266-4)
- Engdahl, B., Leuthold, A. C., Tan, H. R. M., Lewis, S. M., Winkowski, A. M., Dikel, T. N., & Georgopoulos, A. P. (2010). Post-traumatic stress disorder: a right temporal lobe syndrome? *Journal of Neural Engineering*, *7*(6), 66005.
- Ertan, D., Hubert-Jacquot, C., Maillard, L., Sanchez, S., Jansen, C., Fracomme, L., Schwan, R., Hopes, L., Javelot, H., Tyvaert, L., Vignal, J. P., El-Hage, W., & Hingray, C. (2021). Anticipatory anxiety of epileptic seizures: An overlooked dimension linked to trauma history. *Seizure*, *85*(December 2020), 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.12.006>
- Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology*, *35*(12), 1731–1741. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.12.1731>
- Fan, J., & Posner, M. (2004). Attention as an organ system. In *Psychiatrische Praxis, Supplement* (Vol. 31, Issue 2). <https://doi.org/10.1055/s-2004-828484>
- Fattorusso, A., Matricardi, S., Mencaroni, E., Dell’Isola, G. B., Di Cara, G., Striano, P., & Verrotti, A. (2021). The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Frontiers in Neurology*, *12*(June), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.674483>
- Ferlisi, M., & Shorvon, S. (2014). Epilepsy & Behavior Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *33*, 101–105. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.019>
- Ferri, J., Schmidt, J., Hajcak, G., & Canli, T. (2016). Emotion regulation and amygdala-precuneus connectivity: Focusing on attentional deployment. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *16*(6), 991–1002. <https://doi.org/10.3758/s13415-016-0447-y>
- Fisher, P., & Wells, A. (2009). *Metacognitive Therapy* (Routledge).
- Fisher, R. S., Boas, W. V. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). *Epileptic Seizures and Epilepsy : Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *46*(4), 470–472.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Peltola, J., Roulet, E., Jansen, F. E.,

- Lagae, L., Mosh, S. L., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. 522–530.
<https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1988). The relationship between coping and emotion: Implications for theory and research. *Social Science & Medicine*, 26(3), 309–317.
- Forthoffer, N., Brissart, H., Tyvaert, L., & Maillard, L. (2020). Long-term cognitive outcomes in patient with epilepsy. *Revue Neurologique*, 176(6), 448–455.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.012>
- Freud, S., Abraham, K., & Sandor, F. (1918). *Sur les névroses de guerre* (Petite Bibliothèque Payot (ed.); Petite bib).
- Freyd, J. J., Martorello, S. R., Alvarado, J. S., Hayes, A. E., & Christman, J. C. (1998). Cognitive environments and dissociative tendencies: Performance on the standard Stroop task for high versus low dissociators. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition*, 12(7), S91–S103.
- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 72–89.
<https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>
- Frucht, M. M., Quigg, M., Schwaner, C., & Fountain, N. B. (2000). Distribution of Seizure Precipitants Among Epilepsy Syndromes. *Epilepsia*, 41(1), 1534–1539.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2000.01534.x>
- Funahashi, S., & Andreau, J. M. (2013). Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *Journal of Physiology Paris*, 107(6), 471–482.
<https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.05.001>
- Garcia-Cordero, I., Migeot, J., Fittipaldi, S., Aquino, A., Campo, C. G., García, A., & Ibáñez, A. (2021). Metacognition of emotion recognition across neurodegenerative diseases. *Cortex*, 137, 93–107. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.12.023>
- Garcia, R. (2002). *Stress, Metaplasticity, and Antidepressants*. 629–638.
- Garcia, R. (2017). Neurobiology of fear and specific phobias 462 Learning & Memory. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 24, 462–471.
<https://doi.org/10.1101/lm.044115.116.24>
- Garcia, R., Vouimba, R.-M., Baudry, M., & Thompson, R. F. (1999). The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Letters to Nature*, 402(November), 12–14.
- Gilliam, F. G., Barry, J. J., Hermann, B. P., Meador, K. J., Vahle, V., & Kanner, A. M. (2006). Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurology*, 5(5), 399–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70415-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70415-X)
- Guery, D., & Rheims, S. (2021). Clinical management of drug resistant epilepsy: A review on current strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17(May), 2229–2242.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S256699>
- Harnett, N. G., Goodman, A. M., & Knight, D. C. (2020). PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry. *Experimental Neurology*, 330(April), 113331. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113331>

- Hartikainen, K. M. (2021). Emotion-attention interaction in the right hemisphere. *Brain Sciences*, 11(8), 1–19. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081006>
- Haut, S. R., Hall, C. B., Masur, J., Lipton, R. B., Hall, C. B., & Lipton, R. B. (2010). *Seizure occurrence Precipitants and prediction*. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278112.48285.84>
- Hebb, D. (1949). *The Organisation of Behavior* (L. LEA (ed.)).
- Herman, J. L. (1992). Complex PTSD: A syndrome in survivors of prolonged and repeated trauma. *Journal of Traumatic Stress*, 5(3), 377–391. <https://doi.org/10.1002/jts.2490050305>
- Herrman, H., Stewart, D. E., Diaz-Granados, N., Berger, E. L., Jackson, B., & Yuen, T. (2011). What is resilience? *Canadian Journal of Psychiatry*, 56(5), 258–265. <https://doi.org/10.1177/070674371105600504>
- Hughes, J., Devinsky, O., Feldmann, E., & Bromfield, E. (1993). Premonitory symptoms in epilepsy. *Seizure*, 2(3), 201–203. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(05\)80128-1](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(05)80128-1)
- Husky, M. M., Lépine, J.-P., Gasquet, I., & Kovess-Masfety, V. (2015). Prevalence and Psychological Correlates of Complicated. *Journal of Post Traumatic Stress*, 20(3), 251–262. <https://doi.org/10.1002/jts>
- Hutchison, K. A., Heap, S. J., Neely, J. H., & Thomas, M. A. (2014). Attentional control and asymmetric associative priming. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 40(3), 844–856. <https://doi.org/10.1037/a0035781>
- Jansen, C., Francomme, L., Vignal, J., Jacquot, C., & Schwan, R. (2018). Epilepsy & Behavior Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy : Prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.046>
- Jansen, C., Francomme, L., Vignal, J., Jacquot, C., Schwan, R., Tyvaert, L., Maillard, L., & Hingray, C. (2019). Epilepsy & Behavior Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy : Prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 94, 288–296. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.046>
- John J. Donahue. (2020). Fight-Flight-Freeze System. In *Encyclopedia of Personality and Individual Differences* (Springer, pp. 1590–1595).
- Johnstone, T., Reekum, C. M. Van, Urry, H. L., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2007). *Failure to Regulate : Counterproductive Recruitment of Top- Down Prefrontal-Subcortical Circuitry in Major Depression*. 27(33), 8877–8884. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007>
- Jones, N. C., Kumar, G., O'Brien, T. J., Morris, M. J., Rees, S. M., & Salzberg, M. R. (2009). Anxiolytic effects of rapid amygdala kindling, and the influence of early life experience in rats. *Behavioural Brain Research*, 203(1), 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.04.023>
- Kahneman, D., Slovic, P., & Tversky, A. (1974). *Judgment under uncertainty Heuristics and biases* (C. university Press (ed.)).
- Kanner, A. M. (2009). Psychiatric issues in epilepsy: The complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 15(1), 83–87. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.034>

- Kédia, M. (2009). Understanding dissociation: an important element in the treatment of trauma. In *Evolution Psychiatrique* (Vol. 74, Issue 4, pp. 487–496). <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2009.09.013>
- Kessler, R. C., Lane, M. C., Shahly, V., & Stang, P. E. (2012). Accounting for comorbidity in assessing the burden of epilepsy among US adults: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Molecular Psychiatry*, *17*(7), 748–758. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.56>
- Kessler, Ronald C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Benjet, C., Bromet, E. J., Cardoso, G., Degenhardt, L., de Girolamo, G., Dinolova, R. V., Ferry, F., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Huang, Y., Karam, E. G., Kawakami, N., Lee, S., Lepine, J. P., Levinson, D., ... Koenen, K. C. (2017). Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *European Journal of Psychotraumatology*, *8*. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>
- Kitayama, N., Quinn, S., & Bremner, J. D. (2006). Smaller volume of anterior cingulate cortex in abuse-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*, *90*(2–3), 171–174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.006>
- Kolaitis, G., & Olf, M. (2017). Psychotraumatology in Greece. *European Journal of Psychotraumatology*, *8*(sup4). <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1351757>
- Koopman, C., Classen, C., & Spiegel, D. (1994). Predictors of posttraumatic stress symptoms among survivors of the Oakland/Berkeley, Calif., firestorm. *The American Journal of Psychiatry*, *151*(6), 888–894.
- Kotwas, Iliana, laboratoire Parole et Langage, I. de N. des S. (2018). Contrôle volontaire des crises et régulation des émotions dans l' épilepsie temporale pharmacorésistante : l' exemple d' une thérapie par GSR biofeedback. In *ECOLE DOCTORALE 356 – COGNITION, LANGAGE, EDUCATION*. Aix-Marseille Université.
- Kotwas, I., Mcgonigal, A., Bastien-Toniazzo, M., Bartolomei, F., & Micoulaud-Franchi, J. A. (2017). Stress regulation in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *71*, 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.01.025>
- Kotwas, I., Mcgonigal, A., Trebuchon, A., Bastien-toniazzo, M., Nagai, Y., Bartolomei, F., & Micoulaud-franchi, J. (2016). Epilepsy & Behavior Self-control of epileptic seizures by nonpharmacological strategies. *Epilepsy & Behavior*, *55*, 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.023>
- Kozlovsky, N., Matar, M. A., Kaplan, Z., Kotler, M., Zohar, J., & Cohen, H. (2007). Long-term down-regulation of BDNF mRNA in rat hippocampal CA1 subregion correlates with PTSD-like behavioural stress response. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *10*(6), 741–758. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007560>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, *51*(6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2002). Refractory epilepsy: A progressive, intractable but preventable condition? *Seizure*, *11*(2), 77–84. <https://doi.org/10.1053/seiz.2002.0593>

- Labudda, K., Frauenheim, M., Illies, D., Miller, I., Schrecke, M., Vietmeier, N., Brandt, C., & Bien, C. G. (2018a). Epilepsy & Behavior Psychiatric disorders and trauma history in patients with pure PNES and patients with PNES and coexisting epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *88*, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.027>
- Labudda, K., Frauenheim, M., Illies, D., Miller, I., Schrecke, M., Vietmeier, N., Brandt, C., & Bien, C. G. (2018b). Psychiatric disorders and trauma history in patients with pure PNES and patients with PNES and coexisting epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *88*, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.027>
- Labudda, K., Illies, D., Bien, C. G., & Neuner, F. (2018). Epilepsy & Behavior Postepileptic seizure PTSD : A very rare psychiatric condition in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *78*, 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.043>
- Lai, M. C., Holmes, G. L., Lee, K. H., Yang, S. N., Wang, C. A., Wu, C. L., Tiao, M. M., Hsieh, C. S., Lee, C. H., & Huang, L. T. (2006). Effect of neonatal isolation on outcome following neonatal seizures in rats - The role of corticosterone. *Epilepsy Research*, *68*(2), 123–136. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.10.005>
- Lang, J. D., Taylor, D. C., & Kasper, B. S. (2018). Epilepsy & Behavior Stress , seizures , and epilepsy : Patient narratives. *Epilepsy & Behavior*, *80*, 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.005>
- Lang, P. J. (1994). The varieties of emotional experience: A meditation on James-Lange theory. In *Psychological Review* (Vol. 101, Issue 2, pp. 211–221). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.101.2.211>
- Lanius, R. A., Vermetten, E., Loewenstein, R. J., Brand, B., Schmahl, C., Bremner, J. D., & Spiegel, D. (2010). *Emotion Modulation in PTSD: Clinical and Neurobiological Evidence for a Dissociative Subtype*. June, 640–647.
- Lanius, R. A., Williamson, P. C., Boksman, K., Densmore, M., Gupta, M., Neufeld, R. W. J., Gati, J. S., & Menon, R. S. (2002). Brain activation during script-driven imagery induced dissociative responses in PTSD: A functional magnetic resonance imaging investigation. *Biological Psychiatry*, *52*(4), 305–311. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01367-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01367-7)
- Lanteaume, L., Bartolomei, F., & Bastien-toniazzi, M. (2009). Epilepsy & Behavior How do cognition , emotion , and epileptogenesis meet ? A study of emotional cognitive bias in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *15*(2), 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.034>
- Lanteaume, L., Bastien-toniazzi, M., & Chauvel, P. (2009). *La vulnérabilité émotionnelle dans les épilepsies temporales : un lien entre psychogenèse et épileptogenèse ?* *21*(4), 349–355.
- Lanteaume, L., Guedj, E., Bastien-toniazzi, M., Magalahaes, A., Mundler, O., & Bartolomei, F. (2012). Cognitive and metabolic correlates of emotional vulnerability in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *83*(5), 522–528. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301219>
- Lazarus, R., & Folkmad, S. (1984). *Stress, appraisal and coping* (New York :).
- Lazarus, R., & Launier, R. (1978). Stress-related transactions between person and environment. *Perspectives in Interactional Psychology*, 287–327.
- Ledoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci. Annu Rev Neurosci*,

23, 155–184. [10.1146/annurev.neuro.23.1.155](https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155).

- Lee, I., Strawn, J. R., Dwivedi, A. K., Walters, M., Fleck, A., Schwieterman, D., Haut, S. R., Polak, E., & Privitera, M. (2015). Epilepsy & Behavior Childhood trauma in patients with self-reported stress-precipitated seizures. *Epilepsy & Behavior*, *51*, 210–214. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.019>
- Lee, S. A., & No, Y. J. (2005). Perceived self-control of seizures in patients with uncontrolled partial epilepsy. *Seizure*, *14*(2), 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.11.002>
- Lenck-Santini, P. P., & Scott, R. C. (2015). Mechanisms responsible for cognitive impairment in epileps. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *5*(10), 1–16. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022772>
- Lev-Ari, L., Zohar, A. H., & Bachner-Melman, R. (2021). Eating for numbing: A community-based study of trauma exposure, emotion dysregulation, dissociation, body dissatisfaction and eating disorder symptoms. *PeerJ*, *9*. <https://doi.org/10.7717/peerj.11899>
- Liberzon, I., & Abelson, J. L. (2016). Perspective Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuron*, *92*(1), 14–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.039>
- Liebman, R. E., Whitfield, K. M., Sijercic, I., Ennis, N., & Monson, C. M. (2020). Harnessing the Healing Power of Relationships in Trauma Recovery: a Systematic Review of Cognitive-Behavioral Conjoint Therapy for PTSD. *Current Treatment Options in Psychiatry*, *7*(3), 203–220. <https://doi.org/10.1007/s40501-020-00211-1>
- Lohse, A., Kjaer, T. W., Sabers, A., & Wolf, P. (2015). Epileptic aura and perception of self-control. *Epilepsy and Behavior*, *45*, 191–194. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.01.030>
- Lu, E., Pyatka, N., Burant, C. J., & Sajatovic, M. (2021). Systematic literature review of psychiatric comorbidities in adults with epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*, *17*(2), 176–186. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.176>
- Lupien, S. J., Juster, R. P., Raymond, C., & Marin, M. F. (2018). The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *49*, 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.001>
- Madec, T., Lagarde, S., McGonigal, A., Arthuis, M., Benar, C. G., & Bartolomei, F. (2020). Transient cortico-cortical disconnection during psychogenic nonepileptic seizures (PNES). *Epilepsia*, *61*(8), e101–e106. <https://doi.org/10.1111/epi.16623>
- Maguire, J., & Salpekar, J. A. (2013). Epilepsy & Behavior Stress , seizures , and hypothalamic – pituitary – adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *26*(3), 352–362. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.040>
- Malivoire, B. L., Girard, T. A., Patel, R., & Monson, C. M. (2018). Functional connectivity of hippocampal subregions in PTSD: Relations with symptoms. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1716-9>
- Mancini, A. D., & Bonanno, G. A. (2009). Predictors and parameters of resilience to loss: Toward an individual differences model. *Journal of Personality*, *77*(6), 1805–1832. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2009.00601.x>
- Mariage, A. (2001). Stratégies de coping et dimensions de la personnalité : étude dans un

- atelier de couture. In Presses Universitaires de France (Ed.), *Le travail humain* (pp. 45–59).
- Marin, M. F., Lord, C., Andrews, J., Juster, R. P., Sindi, S., Arsenault-Lapierre, G., Fiocco, A. J., & Lupien, S. J. (2011). Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*(4), 583–595. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.02.016>
- Mariotti, S., Valentin, D., Ertan, D., Maillard, L., Tarrada, A., Chrusciel, J., Sanchez, S., Schwan, R., Vignal, J. P., Tyvaert, L., El-Hage, W., & Hingray, C. (2021). Past Trauma Is Associated With a Higher Risk of Experiencing an Epileptic Seizure as Traumatic in Patients With Pharmacoresistant Focal Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, *12*(July), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.669411>
- Mary, A., Dayan, J., Leone, G., Postel, C., Fraisse, F., Malle, C., Vallée, T., Klein-Peschanski, C., Viader, F., de la Sayette, V., Peschanski, D., Eustache, F., & Gagnepain, P. (2020). Resilience after trauma: The role of memory suppression. *Science*, *367*(6479). <https://doi.org/10.1126/science.aay8477>
- May, T. W., & Pfäfflin, M. (2005). Psychoeducational programs for patients with epilepsy. *Disease Management & Health Outcomes*, *13*, 185–199.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, *87*(3), 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McFarlane, C. A. (2010). *The long-term costs of traumatic stress : intertwined physical and psychological consequences*. *18*, 3–10.
- Melara, R. D., Ruglass, L. M., Fertuck, E. A., & Hien, D. A. (2018). Regulation of threat in post-traumatic stress disorder: Associations between inhibitory control and dissociative symptoms. *Biological Psychology*, *133*(January), 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.017>
- Meulemans, T., Collette, F., & Van Der Linden, M. (2004). *Neuropsychologie des fonctions exécutives (SOLAL)*.
- Micoulaud-Franchi, J. A., Kotwas, I., Arthuis, M., Soncin, L., Rontani, P., Daquin, G., Cermolacce, M., Bartolomei, F., & McGonigal, A. (2022). Screening for epilepsy-specific anxiety symptoms: French validation of the EASI. *Epilepsy and Behavior*, *128*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108585>
- Micoulaud-Franchi, J. A., Lagarde, S., Barkate, G., Dufournet, B., Besancon, C., Trébuchon-Da Fonseca, A., Gavaret, M., Bartolomei, F., Bonini, F., & McGonigal, A. (2016). Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: Validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy and Behavior*, *57*, 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.015>
- Milham, M. P., Banich, M. T., Webb, A., Barad, V., Cohen, N. J., Wszalek, T., & Kramer, A. F. (2001). The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Cognitive Brain Research*, *12*(3), 467–473. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(01\)00076-3](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(01)00076-3)
- Miller, J., McDougall, S., Thomas, S., & Wiener, J. (2017). The Impact of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene on Trauma and Spatial Processing. *Journal of Clinical Medicine*, *6*(12), 108. <https://doi.org/10.3390/jcm6120108>

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Modesti, M. N., Rapisarda, L., Capriotti, G., & Del Casale, A. (2022). Functional Neuroimaging in Dissociative Disorders: A Systematic Review. *Journal of Personalized Medicine*, *12*(9). <https://doi.org/10.3390/jpm12091405>
- Mutluer, T., Şar, V., Kose-Demiray, Ç., Arslan, H., Tamer, S., Inal, S., & Kaçar, A. Ş. (2018). Lateralization of neurobiological response in adolescents with post-traumatic stress disorder related to severe childhood sexual abuse: The tri-modal reaction (T-MR) model of protection. *Journal of Trauma & Dissociation*, *19*(1), 108–125.
- Nakken, K. O., Solaas, M. H., Kjeldsen, M. J., Friis, M. L., Pellock, J. M., & Corey, L. A. (2005). Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsia*, *46*(1), 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.11.003>
- Nietzsche, F. (1889). *Le crépuscule des idoles* (F. Editions (ed.)).
- Novak, A., Vizjak, K., & Rakusa, M. (2022). Cognitive Impairment in People with Epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(1). <https://doi.org/10.3390/jcm11010267>
- Olf, M. (2017). Sex and gender differences in post-traumatic stress disorder: an update. *European Journal of Psychotraumatology*, *8*(sup4). <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1351204>
- Olf, M., Güzelcan, Y., de Vries, G. J., Assies, J., & Gersons, B. P. R. (2006). HPA- and HPT-axis alterations in chronic posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(10), 1220–1230. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.09.003>
- Olf, M., Polak, A. R., Witteveen, A. B., & Denys, D. (2014). Executive function in posttraumatic stress disorder (PTSD) and the influence of comorbid depression. *Neurobiology of Learning and Memory*, *112*, 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.01.003>
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, *31*(9), 464–468. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>
- Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*, *48*(2), 175–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.09.025>
- Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., Milad, M. R., & Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(11), 769–787. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). *The attention system of the human brain*. 25–42.
- Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2000). Developing mechanisms of self-regulation. *Development and Psychopathology*, *12*(3), 427–441. <https://doi.org/10.1017/S0954579400003096>
- Posner, M. I., & Snyder, C. R. (1975). *Attention and cognitive control*. In R. L.
- Postel, C., Mary, A., Dayan, J., Fraise, F., Vallée, T., Guillery-Girard, B., Viader, F., Sayette, V. de la, Peschanski, D., Eustache, F., & Gagnepain, P. (2021). Variations in response to

- trauma and hippocampal subfield changes. *Neurobiology of Stress*, 15.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100346>
- Powell, H. W. R., Parker, G. J. M., Alexander, D. C., Symms, M. R., Boulby, P. A., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Barker, G. J., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2007). Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 36(1), 209–221.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.028>
- Powers, A., Stevens, J. S., van Rooij, S. J. H., Ely, T. D., Fani, N., Jovanovic, T., Ressler, K. J., & Bradley, B. (2017). Neural correlates and structural markers of emotion dysregulation in traumatized civilians. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(5), 823–831. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx005>
- Privitera, M., Walters, M., Lee, I., Polak, E., Fleck, A., Schwieterman, D., & Haut, S. R. (2014). Characteristics of people with self-reported stress-precipitated seizures. *Epilepsy and Behavior*, 41, 74–77. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.028>
- Quirk, G. J., Garcia, R., & González-Lima, F. (2006). Prefrontal Mechanisms in Extinction of Conditioned Fear. *Biological Psychiatry*, 60(4), 337–343.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.010>
- Rehman, R., Kelly, P. R., Hcm, M. B. A., Husain, A. M., & Tran, T. T. (2015). Characteristics of Veterans diagnosed with seizures within Veterans Health Administration. *J Rehabil Res Dev*, 52(7), 751–762.
- Rimé, B. (1997). Emotion. In *Grand Dictionnaire de la Psychologie* (Paris : La).
- Rincón-Cortés, M., Herman, J. P., Lupien, S., Maguire, J., & Shansky, R. M. (2019). Stress: Influence of sex, reproductive status and gender. *Neurobiology of Stress*, 10(March).
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100155>
- Rogan, T. M., Stäubli, U. V., & LeDoux, J. E. (1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, 391(February).
- Rolland, J.-P. (1998). *Manuel du CISS: Adaptation française de l'inventaire de coping pour situations stressantes* (Les Éditio).
- Rosenberg, H. J., Rosenberg, S. D., Williamson, P. D., & Wolford, G. L. 2nd. (2000). A comparative study of trauma and posttraumatic stress disorder prevalence in epilepsy patients and psychogenic nonepileptic seizure patients. *Epilepsia*, 41(4), 447–452.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=30196611>
- Rotter, J. B. (1954). Social learning and clinical psychology. In *Social learning and clinical psychology*. Prentice-Hall, Inc. <https://doi.org/10.1037/10788-000>
- Ruff, C. C., Woodward, T. S., Laurens, K. R., & Liddle, P. F. (2001). The role of the anterior cingulate cortex in conflict processing: Evidence from reverse stroop interference. *NeuroImage*, 14(5), 1150–1158. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0893>
- Ryvlin, P., Cross, J. H., & Rheims, S. (2014). Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology*, 13(11), 1114–1126. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70156-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70156-5)
- Ryvlin, P., Rheims, S., Hirsch, L. J., Sokolov, A., & Jehi, L. (2021). Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *The Lancet Neurology*, 20(12), 1038–1047.
- Salzberg, M., Kumar, G., Supit, L., Jones, N. C., Morris, M. J., Rees, S., & O'Brien, T. J.

- (2007). Early postnatal stress confers enduring vulnerability to limbic epileptogenesis. *Epilepsia*, 48(11), 2079–2085. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01246.x>
- Samhsa. (2014). *SAMHSA's Concept of Trauma and Guidance for a Trauma-Informed Approach*. July.
- Samson, D. (2022). Neuropsychology of temporal lobe epilepsies. In G. Miceli, P. Bartolomeo, & V. Navarro (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Elsevier, pp. 519–529).
- Saxena, V. S., & Nadkarni, V. V. (2011). Nonpharmacological treatment of epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 14(3), 148–152. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.85870>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Wiebe, S., Zhang, Y., & Zuberi, S. M. (2017). *ILAE POSITION PAPER ILAE classification of the epilepsies : Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Scott, A. J., Sharpe, L., Thayer, Z., Miller, L. A., Hunt, C., MacCann, C., Parratt, K., Nikpour, A., Wong, T., & Gandy, M. (2019). Design and validation of two measures to detect anxiety disorders in epilepsy: The Epilepsy Anxiety Survey Instrument and its brief counterpart. *Epilepsia*, 60(10), 2068–2077. <https://doi.org/10.1111/epi.16348>
- Shapiro, F. (1989). Efficacy of the Eye Movement Desensitization procedure in the treatment of traumatic memories. *Journal of Traumatic Stress*, 2(2), 199–223. <https://doi.org/10.1002/jts.2490020207>
- Shapiro, F., & Maxfield, L. (2002). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Information processing in the treatment of trauma. *Journal of Clinical Psychology*, 58(8), 933–946. <https://doi.org/10.1002/jclp.10068>
- Shibahara, I., Osawa, S., Kon, H., Morita, T., & Nakasato, N. (2013). Increase in the number of patients with seizures following the Great East-Japan Earthquake. *Epilepsia*, 54(4), 49–53. <https://doi.org/10.1111/epi.12070>
- Shiffrin, R. M., & Schneider, W. (1977). Controlled and Automatic Human Information Processing: II. Perceptual Learning, Automatic Attending, and a General Theory. *Psychological Review*, 2.
- Shin, L. M., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2006). Amygdala, Medial Prefrontal Cortex, and Hippocampal Function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071(1), 67–79. <https://doi.org/10.1196/annals.1364.007>
- Simasathien, T., Vadera, S., Najm, I., Gupta, A., Bingaman, W., & Jehi, L. (2013). Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 73(5), 646–654. <https://doi.org/10.1002/ana.23862>
- Smith, M. A., Weiss, S. R. B., Abedin, T., Kim, H., Post, R. M., & Gold, P. W. (1991). Effects of amygdala kindling and electroconvulsive seizures on the expression of corticotropin-releasing hormone in the rat brain. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2(2), 103–116. [https://doi.org/10.1016/1044-7431\(91\)90002-6](https://doi.org/10.1016/1044-7431(91)90002-6)
- Snyder, H. R., & Hankin, B. L. (2016). Spiraling Out of Control: Stress Generation and Subsequent Rumination Mediate the Link Between Poorer Cognitive Control and

- Internalizing Psychopathology. *Clinical Psychological Science*, 4(6), 1047–1064.
<https://doi.org/10.1177/2167702616633157>
- Snyder, H. R., Miyake, A., & Hankin, B. L. (2015). *Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology : bridging the gap between clinical and cognitive approaches*. 6(March). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00328>
- Solomon, E. P., & Heide, K. M. (1999). Type III trauma: Toward a more effective conceptualization of psychological trauma. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology*, 43(2), 202–210.
<https://doi.org/10.1177/0306624X99432007>
- Soncin, L. D., Belquaid, S., McGonigal, A., Giusiano, B., Bartolomei, F., & Faure, S. (2023). Post-traumatic stress disorder (PTSD), cognitive control, and perceived seizure control in patients with epilepsy: An exploratory study. *Epilepsy and Behavior*, 147, 109396.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109396>
- Soncin, L. D., Faure, S., McGonigal, A., Horowitz, T., Belquaid, S., Bartolomei, F., & Guedj, E. (2022). Correlation between fluorodeoxyglucose positron emission tomography brain hypometabolism and posttraumatic stress disorder symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 63(7), e74–e79. <https://doi.org/10.1111/epi.17300>
- Soncin, L., McGonigal, A., Kotwas, I., Belquaid, S., Giusiano, B., Faure, S., & Bartolomei, F. (2021). Epilepsy & Behavior Post-traumatic stress disorder (PTSD) in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 121, 108083.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108083>
- Sperling, M. R., Schilling, C. A., Glosser, D., Tracy, J. I., & Asadi-pooya, A. A. (2008). *Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level , depression , and health locus of control in epilepsy*. 302–307.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.09.003>
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279–306.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>
- Steudte, S., Kirschbaum, C., Gao, W., Alexander, N., Sch, S., & Stalder, T. (2013). *Hair Cortisol as a Biomarker of Traumatization*.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.03.011>
- Swinkels, W. A. M., Engelsman, D. G. A., Trenitk, K.-N., M. G. Baal, G. J. de H., Oosting, & T.J., A. (1998). *Influence of an Evacuation in February 1995 in The Netherlands on the Seizure Frequency in Patients with Epilepsy : A Controlled Study*. 9(7), 1203–1207.
- Takei, S., Morinobu, S., Yamamoto, S., Fuchikami, M., Matsumoto, T., & Yamawaki, S. (2011). Enhanced hippocampal BDNF/TrkB signaling in response to fear conditioning in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45(4), 460–468. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.08.009>
- Tapia, G., Clarys, D., & El-hage, W. (2007). Les troubles cognitifs dans le Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) : une revue de la littérature. *L'Année Psychologique*, 107(03), 489–523. <https://doi.org/10.4074/S0003503307003065>
- Tarquinio, C., Brennsthul, M.-J., Delucci, H., & Josse, E. (2017). *Psychothérapies* (D. Paris (ed.)).
- Tarrada, A., Aron, O., Vignal, J. P., Ertan, D., Maillard, L., & Hingray, C. (2022). Anticipatory

- anxiety of seizures is associated with ictal emotional distress and amygdala onset seizures. *Epilepsia*, 63(5), 1130–1140. <https://doi.org/10.1111/epi.17215>
- Tedeschi, R. G., & Calhoun, L. G. (2004). Psychological Inquiry Posttraumatic Growth: A Developmental Perspective. *Psychological Inquiry*, 15(1), 1–18. <https://doi.org/10.1207/s15327965pli1501>
- Temkin, N. R., & Davis, G. R. (1984). *Stress as a Risk Factor for Seizures Among Adults with Epilepsy*. 25(4), 450–456.
- Terr, L. (1991). *Childhood Traumas: An Outline and Overview*. *Am J Psychiatric*, 333–356. <https://doi.org/10.1201/9781315381763>
- Thompson, R. A., & Goodman, M. (2010). Development of emotion regulation: More than meets the eye. In *Emotion regulation and psychopathology: A transdiagnostic approach to etiology and treatment*. (pp. 38–58). The Guilford Press.
- Vaiva, G., Jehel, L., Cottencin, O., Ducrocq, F., Duchet, C., Omnes, C., Genest, P., Rouillon, F., & Roelandt, J. L. (2008). Prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine. *Encephale*, 34(6), 577–583. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.11.006>
- van der Hart, O., Nijenhuis, E. R. S., & Steele, K. (2006). The haunted self: Structural dissociation and the treatment of chronic traumatization. In *The haunted self: Structural dissociation and the treatment of chronic traumatization*. W W Norton & Co.
- Van Der Linden, M. (2004). Fonctions exécutives et régulation émotionnelle. In *Neuropsychologie des fonctions exécutives* (SOLAL, p. 163). <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/179318/1/04-12.pdf>
- Van Veen, V., Cohen, J. D., Botvinick, M. M., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2001). Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing. *NeuroImage*, 14(6), 1302–1308. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0923>
- Wald, J., Taylor, S., Asmundson, G. J. G., Jang, K. L., & Stapleton, J. (2006). Literature Review of Concepts : Psychological Resiliency. *DRDC Toronto Scientific Authority : Defence R & D Canada – Toronto, May 2014*.
- Wallston, K. A., Wallston, B. S., Smith, S., & Dobbins, C. J. (1987). Perceived control and health. *Current Psychology*, 6(1), 5–25. <https://doi.org/10.1007/BF02686633>
- Walter B. Cannon. (1929). Physiological Reviews: Organization for physiological homeostasisorganization for physiological homeostasis. *Physiological Reviews*, 9(3), 399–431.
- Weiss, S. R. B., Post, R. M., Gold, P. W., Chrousos, G., Sullivan, T. L., Walker, D., & Pert, A. (1986). CRF-induced seizures and behavior: Interaction with amygdala kindling. *Brain Research*, 372(2), 345–351. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91142-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91142-X)
- Wells, A., & Matthews, G. (1994). *Attention and Emotions: a Clinical Perspective*. (Erlbaum).
- Wells, Adrian. (2005). DETACHED MINDFULNESS IN COGNITIVE THERAPY : A METACOGNITIVE ANALYSIS AND TEN TECHNIQUES. *Journal of Rational-Emotive & Cognitive-Behavior Therapy*, 23(4), 337–355. <https://doi.org/10.1007/s10942-005-0018-6>
- Wessely, S., Bryant, R. A., Greenberg, N., Earnshaw, M., Sharpley, J., & Hughes, J. H.

- (2008). Does psychoeducation help prevent post traumatic psychological distress? *Psychiatry*, 71(4), 287–302. <https://doi.org/10.1521/psyc.2008.71.4.287>
- World Health Organization. (2004). *International Statistical Classification of Diseases and related health problems: Alphabetical index*. 3.
- Wulsin, A. C., Solomon, M. B., Privitera, M. D., Danzer, S. C., & Herman, J. P. (2016). Physiology & Behavior Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysfunction in epilepsy. *Physiology & Behavior*, 166, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.05.015>
- Yehuda, R., Golier, J. A., Harvey, P. D., Stavitsky, K., Kaufman, S., Grossman, R. A., & Tischler, L. (2005). *Relationship between cortisol and age-related memory impairments in Holocaust survivors with PTSD*. 678–687. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.007>
- Zeber, J. E., Copeland, L. A., Amuan, M., Cramer, J. A., & Pugh, M. J. V. (2007). The role of comorbid psychiatric conditions in health status in epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 10(4), 539–546. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.008>
- Zijlmans, M., Campen, J. S. Van, & Weerd, A. De. (2017). Post traumatic stress-sensitive epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 52, 20–21. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.010>
- Zijlmans, M., van Campen, J. S., & de Weerd, A. (2017). Post traumatic stress-sensitive epilepsy. *Seizure*, 52, 20–21. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.010>
- Zobel, A., Wellmer, J., Ute, S. S., Schnell, S., Elger, C., & Maier, W. (2004). *Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy*. 303–311. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0499-9>

ANNEXES

Annexe 1

Study Short-Form General Health Survey (SF-36)

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

(1) Excellente (2) Très bonne (3) Bonne (4) Médiocre (5) Mauvaise

2. En raison de votre état de santé actuel, êtes-vous limité pour :

Des efforts physiques modérés (déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules...) ?

(1) Oui, beaucoup limité (2) Oui, un peu limité (3) Non, pas du tout limité

Monter plusieurs étages par l'escalier ?

(1) Oui, beaucoup limité (2) Oui, un peu limité (3) Non, pas du tout limité

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique :

Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?

(1) Toujours (2) La plupart du temps (3) Souvent (4) Parfois (5) Jamais

Avez-vous été limité pour faire certaines choses ?

(1) Toujours (2) La plupart du temps (3) Souvent (4) Parfois (5) Jamais

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux ou déprimé) :

Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?

(1) Toujours (2) La plupart du temps (3) Souvent (4) Parfois (5) Jamais

Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?

(1) Toujours (2) La plupart du temps (3) Souvent (4) Parfois (5) Jamais

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

(1) Pas du tout	(2) Un petit peu	(3) Moyennement	(4) Beaucoup	(5) Enormément
<input type="checkbox"/>				

6. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, indiquez la réponse qui vous semble la plus appropriée.

Y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti calme et détendu ?

(1) Toujours	(2) La plupart du temps	(3) Souvent	(4) Parfois	(5) Jamais
<input type="checkbox"/>				

Y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti débordant d'énergie ?

(1) Toujours	(2) La plupart du temps	(3) Souvent	(4) Parfois	(5) Jamais
<input type="checkbox"/>				

Y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti triste et abattu ?

(1) Toujours	(2) La plupart du temps	(3) Souvent	(4) Parfois	(5) Jamais
<input type="checkbox"/>				

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

(1) Toujours	(2) La plupart du temps	(3) Souvent	(4) Parfois	(5) Jamais
<input type="checkbox"/>				

Annexe 2

Difficulties in Emotion Regulation Scale

Le DERS est une échelle permettant d'évaluer à quel point vous êtes attentifs à vos émotions dans la vie de tous les jours, à quel point vous utilisez les informations que vos émotions vous donnent et comment vous réagissez de manière générale. Répondez à toutes les questions en cochant à chaque fois une seule case par énoncé selon si celui-ci vous correspond :

(0) Presque jamais

(1) Quelques fois

(2) La moitié du temps

(3) La plupart du temps

(4) Presque toujours

1. Je comprends bien mes sentiments®	1	2	3	4	5
2. Je fais attention à ce que je ressens®	1	2	3	4	5
3. Les expériences émotionnelles me submergent et sont incontrôlables	1	2	3	4	5
4. Je n'ai aucune idée concernant comment je me sens	1	2	3	4	5
5. J'ai des difficultés à donner un sens à mes sentiments	1	2	3	4	5
6. Je fais attention à mes sentiments®	1	2	3	4	5
7. Je sais exactement comment je me sens®	1	2	3	4	5
8. Je prends garde à ce que je ressens®	1	2	3	4	5
9. Je suis déconcerté(e) par ce que je ressens	1	2	3	4	5
10. Quand je suis contrarié(e), je prends en compte cette émotion®	1	2	3	4	5
11. Quand je suis contrarié(e), le fait de ressentir une telle émotion me met en colère contre moi-même	1	2	3	4	5
12. Quand je suis contrarié(e), je suis embarrassé(e) de ressentir une telle émotion	1	2	3	4	5
13. Quand je suis contrarié(e), j'ai de la difficulté à terminer un travail	1	2	3	4	5
14. Quand je suis contrarié(e), je deviens incontrôlable	1	2	3	4	5
15. Quand je suis contrarié(e), je crois que je vais rester comme ça très longtemps	1	2	3	4	5
16. Quand je suis contrarié(e), je crois que je vais bientôt me sentir très déprimé(e)	1	2	3	4	5
17. Quand je suis contrarié(e), je crois que mes sentiments sont valables et importants®	1	2	3	4	5

18. Quand je suis contrarié(e), j'ai des difficultés à me concentrer sur d'autres choses	1	2	3	4	5
19. Quand je suis contrarié(e), je me sens incontrôlable	1	2	3	4	5
20. Quand je suis contrarié(e), je peux continuer à faire des choses®	1	2	3	4	5
21. Quand je suis contrarié(e), j'ai honte de ressentir une telle émotion	1	2	3	4	5
22. Quand je suis contrarié(e), je sais que je peux trouver un moyen pour enfin aller mieux®	1	2	3	4	5
23. Quand je suis contrarié(e), je me sens désarmé(e)	1	2	3	4	5
24. Quand je suis contrarié(e), je sens que je peux garder le contrôle de mes comportements®	1	2	3	4	5
25. Quand je suis contrarié(e), je me sens coupable de ressentir une telle émotion	1	2	3	4	5
26. Quand je suis contrarié(e), j'ai des difficultés à me concentrer	1	2	3	4	5
27. Quand je suis contrarié(e), j'ai des difficultés à contrôler mon comportement	1	2	3	4	5
28. Quand je suis contrarié(e), je crois qu'il n'y a rien que je puisse faire pour me sentir mieux	1	2	3	4	5
29. Quand je suis contrarié(e), je m'en veux de ressentir une telle émotion	1	2	3	4	5
30. Quand je suis contrarié(e), je me sens vraiment mal	1	2	3	4	5
31. Quand je suis contrarié(e), je pense que me complaire dans ces contrariétés est la seule chose à faire	1	2	3	4	5
32. Quand je suis contrarié(e), je perds le contrôle de mes comportements	1	2	3	4	5
33. Quand je suis contrarié(e), j'ai des difficultés à penser à autre chose	1	2	3	4	5
34. Quand je suis contrarié(e), je prends le temps de découvrir ce que je ressens vraiment®	1	2	3	4	5
35. Quand je suis contrarié(e), cela prend du temps avant que je ne me sente mieux	1	2	3	4	5
36. Quand je suis contrarié(e), mes émotions prennent le dessus	1	2	3	4	5

Annexe 3

Seizure Control Scale (SCS)

Ceci est un questionnaire permettant de mesurer comment vous parvenez à gérer vos crises au quotidien.

Veuillez répondre le plus sincèrement possible aux affirmations suivantes, en cochant à chaque fois une seule case par énoncé selon si celui-ci vous correspond :

(0) Jamais

(1) Quelques fois

(2) La moitié du temps

(3) La plupart du temps

(4) Presque toujours

1. J'arrive à identifier certains indices (changements physique, sensoriels, émotionnel et/ou comportemental) personnels qui me permettent d'anticiper la survenue d'une crise	0	2	3	4	5
2. Je reconnais les situations ou les émotions qui peuvent déclencher une crise	0	2	3	4	5
3. Je suis vigilant.e lorsque je me sens physiquement vulnérable au déclenchement d'une crise	0	2	3	4	5
4. Je suis vigilant.e lorsque je me sens émotionnellement vulnérable au déclenchement d'une crise	0	2	3	4	5
5. A l'aide des indices, je mets en place des stratégies pour réduire voire éviter une crise	0	2	3	4	5
6. Lorsque je sens qu'une crise va arriver/ou pendant la crise, je me mets en sécurité et évite de me mettre dans des situations à risque	0	2	3	4	5
7. Lorsque je sens qu'une crise va arriver/ou pendant la crise, je vais faire quelque chose pour bouger ou essayer de provoquer des sensations physiques (je mets de l'eau sur mon visage, je modifie ma respiration, je change de position, je marche...)	0	2	3	4	5
8. Lorsque je sens qu'une crise va arriver/ou pendant la crise, je concentre ma pensée sur autre chose autour de moi ou dans mon esprit (sur ce que me dit quelqu'un, sur une chanson, ce que je vais faire demain, un sujet particulier...)	0	2	3	4	5
9. Lorsque je sens qu'une crise va arriver/ou pendant la crise, je me calme en générant des émotions agréables, des pensées positives ou j'essaie d'adopter un état émotionnel neutre	0	2	3	4	5
10. A l'aide de ces stratégies je peux réussir à éviter une crise	0	2	3	4	5
11. A l'aide de ces stratégies je peux réussir à réduire l'intensité d'une crise	0	2	3	4	5
12. Quelle que soit l'intensité des indices identifiés mes stratégies sont efficaces	0	2	3	4	5
13. Quel que soit le contexte dans lequel mes indices sont identifiés mes stratégies sont efficaces	0	2	3	4	5
14. J'utilise différentes stratégies en fonction du contexte ou des indices identifiés	0	2	3	4	5
15. Je pense que certaines stratégies sont efficaces pour éviter ou réduire l'intensité d'une crise mais je ne parviens pas à les mettre en place [®]	0	2	3	4	5
16. Je me sens vulnérable lorsque je sens qu'une crise va arriver [®]	0	2	3	4	5
17. Je me sens confiant.e dans ma manière d'affronter une crise	0	2	3	4	5

Annexe 4

Insulin Dependent Diabetes Control (IDDC)

Ceci est un questionnaire permettant de mesurer comment vous parvenez à gérer votre diabète au quotidien. Veuillez répondre le plus sincèrement possible aux affirmations suivantes, en cochant à chaque fois une seule case par énoncé selon si celui-ci vous correspond :

(0) Jamais

(1) Quelques fois

(2) La moitié du temps

(3) La plupart du temps

(4) Presque toujours

1. J'arrive à identifier certains indices personnels qui me permettent d'anticiper une <u>hypoglycémie</u>	0	2	3	4	5
2. Ces indices se manifestent par des changements physiques et sensoriels	0	2	3	4	5
3. Ces indices se manifestent à travers mon humeur et/ou mes émotions	0	2	3	4	5
4. J'arrive à identifier certains indices personnels qui me permettent d'anticiper une <u>hyperglycémie</u>	0	2	3	4	5
5. Ces indices se manifestent par des changements physiques et sensoriels	0	2	3	4	5
6. Ces indices se manifestent à travers mon humeur et mes émotions	0	2	3	4	5
7. Je reconnais les situations ou les comportements qui peuvent perturber la stabilité de mon diabète	0	2	3	4	5
8. Je reconnais les émotions qui, chez moi, peuvent perturber la stabilité de mon diabète	0	2	3	4	5
9. Je suis vigilant.e lorsque je me sens physiquement vulnérable à une <u>hypoglycémie</u>	0	2	3	4	5
10. Je suis vigilant.e lorsque je me sens physiquement vulnérable à une <u>hyperglycémie</u>	0	2	3	4	5
11. Je suis vigilant.e lorsque je me sens émotionnellement vulnérable à une <u>hypoglycémie</u>	0	2	3	4	5
12. Je suis vigilant.e lorsque je me sens émotionnellement vulnérable à une <u>hyperglycémie</u>	0	2	3	4	5
13. De façon générale, j'arrive à bien gérer mon diabète	0	2	3	4	5
14. Je suis confiant dans ma capacité à contrôler ma glycémie, à la fréquence recommandée	0	2	3	4	5
15. Je surveille mon alimentation et ma glycémie avec attention afin de stabiliser mon diabète	0	2	3	4	5
16. Je surveille mes activités physiques et mon comportement avec attention afin de stabiliser mon diabète	0	2	3	4	5
17. Je surveille mon état psychologique avec attention afin de stabiliser mon diabète	0	2	3	4	5
18. Je contrôle mes émotions et mon humeur afin de stabiliser mon diabète	0	2	3	4	5
19. Lorsque je traverse des périodes émotionnellement difficiles, cela est plus difficile pour moi de gérer mon diabète	0	2	3	4	5

20. Lorsque je traverse des périodes émotionnellement difficiles, je dois adapter ma façon de contrôler mon diabète	0	2	3	4	5
21. Lorsque je traverse des périodes émotionnellement difficiles, j'ai tendance à perdre le contrôle de mon diabète®	0	2	3	4	5
22. Lorsque je traverse des périodes émotionnellement difficiles, j'adopte des comportements pour réduire mes émotions négatives afin de diminuer leur impact sur mon diabète	0	2	3	4	5
23. Lorsque je traverse des périodes émotionnellement difficiles, j'ai davantage de difficultés à reconnaître la survenue d'une <u>hypoglycémie</u>	0	2	3	4	5
24. Lorsque je traverse des périodes émotionnellement difficiles, j'ai davantage de difficulté à reconnaître la survenue d'une <u>hyperglycémie</u>	0	2	3	4	5
25. Lorsque je me sens/suis en <u>hypoglycémie</u> , j'adopte des stratégies de contrôle émotionnel afin de me calmer, me détendre et/ou réduire mes émotions négatives	0	2	3	4	5
26. Lorsque je me sens/suis en <u>hyperglycémie</u> , j'adopte des stratégies de contrôle émotionnel afin de me calmer, me détendre et/ou réduire mes émotions négatives	0	2	3	4	5
27. Ces stratégies ont un effet positif sur les symptômes d'une <u>hypoglycémie</u>	0	2	3	4	5
28. Ces stratégies ont un effet positif sur les symptômes d'une <u>hyperglycémie</u>	0	2	3	4	5
29. Je me sens vulnérable lorsque je me sens/suis en <u>hypoglycémie</u> ®	0	2	3	4	5
30. Je me sens vulnérable Lorsque je me sens/suis en <u>hyperglycémie</u> ®	0	2	3	4	5

Annexe 5

Heart Rhythm Control Scale (HRCS)

Ceci est un questionnaire permettant de mesurer comment vous parvenez à gérer vos crises au quotidien. Veuillez répondre le plus sincèrement possible aux affirmations suivantes, en cochant à chaque fois une seule case par énoncé selon si celui-ci vous correspond :

(0) Jamais

(1) Quelques fois

(2) La moitié du temps

(3) La plupart du temps

(4) Presque toujours

1. J'arrive à identifier certains indices personnels qui me permettent d'anticiper la survenue d'une crise	1	2	3	4	5
2. Ces indices peuvent apparaître quelques minutes ou quelques secondes avant la crise	1	2	3	4	5
3. Ces indices peuvent apparaître quelques heures voire quelques jours avant la crise	1	2	3	4	5
4. Ces indices se manifestent par des changements physique et sensoriels	1	2	3	4	5
5. Ces indices se manifestent à travers mon humeur et/ou mes émotions	1	2	3	4	5
6. Je reconnais les situations ou les comportements qui peuvent déclencher une crise	1	2	3	4	5
7. Je reconnais les émotions qui, chez moi, peuvent déclencher une crise	1	2	3	4	5
8. Je suis vigilant.e lorsque je me sens physiquement vulnérable au déclenchement d'une crise	1	2	3	4	5
9. Je suis vigilant.e lorsque je me sens émotionnellement vulnérable au déclenchement d'une crise	1	2	3	4	5
10. Je ne peux pas anticiper la survenue d'une crise®	1	2	3	4	5
11. Je ne m'en rends pas compte lorsque je suis en train de faire une crise®	1	2	3	4	5
12. A l'aide des indices, je mets en place des stratégies pour réduire voire éviter une crise	1	2	3	4	5
13. Lorsque je sens qu'une crise va arriver, je me mets en sécurité et évite de me mettre dans des situations à risque	1	2	3	4	5
14. Lorsque je sens qu'une crise va arriver, je vais faire quelque chose pour bouger ou essayer de provoquer des sensations physiques (je mets de l'eau sur mon visage, je modifie ma respiration, je change de position, je marche...)	1	2	3	4	5
15. Lorsque je sens qu'une crise va arriver, je concentre ma pensée sur autre chose autour de moi ou dans mon esprit (sur ce que me dit quelqu'un, sur une chanson, ce que je vais faire demain, un sujet particulier...)	1	2	3	4	5
16. Lorsque je sens qu'une crise va arriver, je me calme en générant des émotions agréables, des pensées positives ou j'essaie d'adopter un état émotionnel neutre	1	2	3	4	5

17. A l'aide de ces stratégies je peux réussir à éviter une crise	1	2	3	4	5
18. A l'aide de ces stratégies je peux réussir à réduire l'intensité d'une crise	1	2	3	4	5
19. Quelle que soit l'intensité des indices identifiés mes stratégies sont efficaces	1	2	3	4	5
20. Quel que soit le contexte dans lequel mes indices sont identifiés mes stratégies sont efficaces	1	2	3	4	5
21. J'utilise différentes stratégies en fonction du contexte ou des indices identifiés	1	2	3	4	5
22. Je pense que certaines stratégies sont efficaces pour éviter ou réduire l'intensité d'une crise mais je ne parviens pas à les mettre en place [®]	1	2	3	4	5
23. Aucune stratégie ne me semble efficace pour éviter ou réduire une crise [®]	1	2	3	4	5
24. Je me sens vulnérable lorsque je sens qu'une crise va arriver [®]	1	2	3	4	5
25. Je me sens confiant.e dans ma manière d'affronter une crise	1	2	3	4	5

Annexe 6

Beck Anxiety Inventory (BAI)

Voici une liste de symptômes courants dus à l'anxiété. Veuillez lire chaque symptôme attentivement. Indiquez, en encerclant le chiffre approprié, à quel degré vous avez été affecté par chacun de ces symptômes au cours de la dernière semaine, aujourd'hui inclus.

Au cours des 7 derniers jours, j'ai été affecté(e) par...	Pas du tout	Un peu. <i>Cela ne m'a pas beaucoup dérangé(e)</i>	Modérément. <i>C'était très déplaisant mais supportable</i>	Beaucoup. <i>Je pouvais à peine le supporter</i>
1. Sensations d'engourdissement ou de picotement	0	1	2	3
2. Bouffées de chaleur	0	1	2	3
3. « Jambes molles », tremblements dans les jambes	0	1	2	3
4. Incapacité de se détendre	0	1	2	3
5. Crainte que le pire ne survienne	0	1	2	3
6. Étourdissement ou vertige, désorientation	0	1	2	3
7. Battements cardiaques marqués ou rapides	0	1	2	3
8. Mal assuré(e), manque d'assurance dans mes mouvements	0	1	2	3
9. Terrifié(e)	0	1	2	3
10. Nervosité	0	1	2	3
11. Sensation d'étouffement	0	1	2	3
12. Tremblements des mains	0	1	2	3
13. Tremblements, chancelant(e)	0	1	2	3
14. Crainte de perdre le contrôle de soi	0	1	2	3
15. Respiration difficile	0	1	2	3
16. Peur de mourir	0	1	2	3
17. Sensation de peur, « avoir la frousse »	0	1	2	3
18. Indigestion ou malaise abdominal	0	1	2	3
19. Sensation de défaillance ou d'évanouissement	0	1	2	3
20. Rougissement du visage	0	1	2	3
21. Transpiration (non associée à la chaleur)	0	1	2	3

Annexe 7

Beck Depression Inventory-Fast Screen-France

(BECK BDI FS-FR)

Choisissez la réponse qui correspond le mieux à votre état au cours de ces deux dernières semaines.

1. Tristesse

0 – Je ne me sens pas triste.

1 – Je me sens très souvent triste.

2 – Je suis tout le temps triste.

3 – Je suis si triste ou si malheureux(se), que ce n'est pas supportable.

2. Pessimisme

0 – Je ne me sens pas découragé(e) face à mon avenir.

1 – Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.

2 – Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.

3 – J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.

3. Échecs dans le passé

0 – Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).

1 – J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.

2 – Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.

3 – J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.

4. Perte de plaisir

0 – J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent.

1 – Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant.

2 – J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.

3 – Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.

5. Sentiments négatifs envers moi-même

0 – Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.

1 – J'ai perdu confiance en moi.

2 – Je suis déçu(e) par moi-même.

3 – Je ne m'aime pas du tout.

6. Attitude critique envers soi

0 – Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.

1 – Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.

2 – Je me reproche tous mes défauts.

3 – Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.

7. Pensées ou désirs de suicide

0 – Je ne pense pas du tout à me suicider.

1 – Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferai pas.

2 – J'aimerais me suicider.

3 – Je me suiciderais si l'occasion se présentait.

Annexe 8

Dissociative Experience Scale (DES)

Ce questionnaire comprend 28 questions concernant des expériences que vous pouvez avoir dans votre vie quotidienne. Nous souhaitons déterminer avec quelle fréquence vous arrivent ces expériences. Il est important, cependant, que vos réponses montrent avec quelle fréquence ces expériences vous arrivent en dehors des moments où vous pouvez être sous l'influence d'alcool ou de drogues. Pour répondre aux questions, nous vous prions de déterminer avec quel degré la sensation décrite dans la question s'applique à vous et **d'entourer le chiffre correspondant au pourcentage de temps durant lequel vous éprouvez cette expérience.**

1. Certaines personnes font l'expérience, alors qu'elles conduisent ou séjournent dans une voiture (ou dans le métro ou le bus), de soudainement réaliser qu'elles ne se souviennent pas de ce qui est arrivé pendant tout ou une partie du trajet.

<i>Jamais</i>										<i>Tout le temps</i>
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%

2. Parfois certaines personnes qui sont en train d'écouter quelqu'un parler, réalisent soudain qu'elles n'ont pas entendu tout ou partie de ce qui vient d'être dit.

<i>Jamais</i>										<i>Tout le temps</i>
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%

3. Certaines personnes font l'expérience de se trouver dans un lieu et n'avoir aucune idée sur la façon dont elles sont arrivées là.

<i>Jamais</i>										<i>Tout le temps</i>
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%

4. Certaines personnes font l'expérience de se trouver vêtues d'habits qu'elles ne se souviennent pas d'avoir mis.

<i>Jamais</i>										<i>Tout le temps</i>
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%

5. Certaines personnes font l'expérience de trouver des objets nouveaux dans leurs affaires sans se rappeler les avoirs achetés.

<i>Jamais</i>										<i>Tout le temps</i>
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%

6. Il arrive à certaines personnes d'être abordées par des gens qu'elles-mêmes ne reconnaissent pas. Ces inconnus les appellent par un nom qu'elles ne pensent pas être le leur ou affirment les connaître.

<i>Jamais</i>										<i>Tout le temps</i>
----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
7. Certaines personnes ont parfois la sensation de se trouver à côté d'elles-mêmes ou de se voir elles-mêmes faire quelque chose, et de fait, elles se voient comme si elles regardaient une autre personne.										
Jamais						Tout le temps				
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
8. On dit parfois à certaines personnes qu'elles ne reconnaissent pas des amis ou des membres de leur famille.										
Jamais						Tout le temps				
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
9. Certaines personnes s'aperçoivent qu'elles n'ont pas de souvenir sur des événements importants de leurs vies (par exemple, cérémonies de mariage ou de remise d'un diplôme universitaire).										
Jamais						Tout le temps				
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
10. Certaines personnes font l'expérience d'être accusées de mentir alors qu'elles pensent ne pas avoir menti.										
Jamais						Tout le temps				
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
11. Certaines personnes font l'expérience de se regarder dans un miroir et de ne pas s'y reconnaître.										
Jamais						Tout le temps				
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
12. Certaines personnes font l'expérience de ressentir comme irréels, d'autres gens, des objets, et le monde autour d'eux.										
Jamais						Tout le temps				
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
13. Certaines personnes ont parfois le sentiment que leurs corps ne leur appartiennent pas.										
Jamais						Tout le temps				
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
14. Certaines personnes font l'expérience de se souvenir parfois d'un événement passé de manière si vive qu'elles ressentent les choses comme si elles étaient en train de revivre cet événement.										
Jamais						Tout le temps				
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%

15. Certaines personnes font l'expérience de ne pas être sûres si les choses dont elles se souviennent être arrivées, sont réellement arrivées ou si elles les ont juste rêvées.

Jamais **Tout le temps**
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

16. Certaines personnes font l'expérience d'être dans un lieu familier mais le trouver étrange et inhabituel.

Jamais **Tout le temps**
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

17. Certaines personnes constatent que, lorsqu'elles sont en train de regarder la télévision ou un film, elles sont tellement absorbées par l'histoire qu'elles n'ont pas consciences des autres événements qui se produisent autour d'elles.

Jamais **Tout le temps**
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

18. Certaines personnes constatent parfois qu'elles deviennent si impliquées dans une pensée imaginaire ou dans une rêverie qu'elles les ressentent comme si c'étaient réellement en train de leur arriver.

Jamais **Tout le temps**
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

19. Certaines personnes constatent qu'elles sont parfois capables de ne pas prêter attention à la douleur

Jamais **Tout le temps**
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

20. Il arrive à certaines personnes de rester le regard perdu dans le vide, sans penser à rien et sans avoir conscience du temps qui passe.

Jamais **Tout le temps**
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

21. Parfois certaines personnes se rendent compte que quand elles sont seules, elles se parlent à haute voix.

Jamais **Tout le temps**
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

22. Il arrive à certaines personnes de réagir d'une manière tellement différente dans une situation comparée à une autre situation, qu'elles se ressentent presque comme si elles étaient deux différentes personnes.

Jamais **Tout le temps**
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

23. Certaines personnes constatent parfois que dans certaines situations, elles sont capables de faire avec une spontanéité et une aisance étonnante, des choses qui seraient habituellement difficiles pour elles (par exemple sports, travail, situations sociales...).

Jamais

Tout le temps

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

24. Certaines personnes constatent que parfois elles ne peuvent se souvenir si elles ont fait quelque chose ou si elles ont juste pensé qu'elles allaient faire cette chose (par exemple, ne pas savoir si elles ont posté une lettre ou si elles ont juste pensé la poster).

Jamais

Tout le temps

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

25. Il arrive à certaines personnes de ne pas se rappeler avoir fait quelque chose alors qu'elles trouvent la preuve qu'elles ont fait cette chose.

Jamais

Tout le temps

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

26. Certaines personnes trouvent parfois des écrits, des dessins ou des notes dans leurs affaires qu'elles ont dû faire mais qu'elles ne se souviennent pas avoirs faits.

Jamais

Tout le temps

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

27. Certaines personnes constatent qu'elles entendent des voix dans leur tête qui leur disent de faire des choses ou qui commentent des choses qu'elles font.

Jamais

Tout le temps

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

28. Certaines personnes ont parfois la sensation de regarder le monde à travers un brouillard de telle sorte que les gens et les objets apparaissent lointains et indistincts.

Jamais

Tout le temps

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

Annexe 9

Posttraumatic Stress Disorder for Epilepsy (PTSD-E)

Consignes : Voici une liste d'affirmations qui concerne vos ressentis et attitudes vis-à-vis de vos crises. Veuillez lire chaque énoncé attentivement et cocher la case pour indiquer dans quelle mesure cela vous correspond.

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
1. Vous sentez-vous excessivement vigilant à la survenue d'une crise ?	<input type="checkbox"/>				
2. Est-ce pénible pour vous d'être constamment en « état d'alerte » ?	<input type="checkbox"/>				
3. Vous sentez-vous très anxieux.se à l'idée de faire une crise ?	<input type="checkbox"/>				
4. Est-ce pénible pour vous d'être constamment angoissé.e à l'idée de faire une crise ?	<input type="checkbox"/>				
5. Ressentez-vous une peur intense à l'idée de faire une crise ?	<input type="checkbox"/>				
6. Vous arrive-t-il d'avoir peur de sensations, de douleurs ou d'autres manifestations corporelles sans relation apparente avec vos crises, que vous interprétez comme le risque d'une crise ?	<input type="checkbox"/>				
7. Vous sentez-vous excessivement inquiet.e et vigilant.e à des manifestations corporelles spontanées et inhabituelles ?	<input type="checkbox"/>				
8. Avez-vous identifié des situations, des contextes, des personnes ou des événements particuliers qui peuvent favoriser le déclenchement d'une crise ?	<input type="checkbox"/>				
9. Avez-vous identifié des pensées, des émotions ou des souvenirs ayant un effet sur vous et qui peuvent favoriser le déclenchement d'une crise ?	<input type="checkbox"/>				
10. Le retour du souvenir d'un événement particulièrement marquant pour vous, peut-il favoriser le déclenchement d'une crise ?	<input type="checkbox"/>				
11. Evitez-vous certaines situations, des contextes, des personnes ou des événements particuliers qui peuvent favoriser le déclenchement d'une crise ?	<input type="checkbox"/>				
12. Evitez-vous des pensées ou des émotions qui puissent favoriser le déclenchement d'une crise ?	<input type="checkbox"/>				
13. Evitez-vous le souvenir d'un évènement marquant pour vous qui puisse favoriser le déclenchement d'une crise ?	<input type="checkbox"/>				
14. Avant, pendant ou après une crise, avez-vous des sensations étranges au niveau corporel, comme un inconfort, la sensation de ne plus vraiment être dans votre corps ?	<input type="checkbox"/>				
15. Avant, pendant ou après une crise, avez-vous la sensation de ne pas être en présence de ce qui vous entoure, un peu comme si vous étiez dans un rêve ?	<input type="checkbox"/>				

16. Avant, pendant ou après une crise, avez-vous très peur de revivre une crise vécue dans le passé, particulièrement marquante pour vous ?	<input type="checkbox"/>				
17. Avant, pendant ou après une crise, avez-vous très peur de revivre une autre situation qui n'est pas associée à vos crises mais à un autre souvenir marquant pour vous ?	<input type="checkbox"/>				
18. Au cours d'une crise, vous arrive-t-il de ressentir une peur intense ?	<input type="checkbox"/>				
19. Au cours d'une crise, vous arrive-t-il d'avoir des pensées ou des émotions négatives particulières et non volontaires ?	<input type="checkbox"/>				
20. Au cours d'une crise, vous arrive-t-il de vous souvenir de façon involontaire d'un événement marquant pour vous ? (Associé ou non à vos crises)	<input type="checkbox"/>				

Annexe 10

Insulin Dependent Diabetes for PTSD (PTSD)

Consignes : Voici une liste d'affirmations qui concerne vos ressentis et attitudes vis-à-vis de votre diabète. Veuillez lire chaque énoncé attentivement et cocher la case pour indiquer dans quelle mesure cela vous correspond.

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
1. Vous sentez-vous excessivement vigilant à la survenue d'une <u>hypoglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
2. Vous sentez-vous excessivement vigilant à la survenue d'une <u>hyperglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
3. Est-ce pénible pour vous d'être constamment en « état d'alerte » ?	<input type="checkbox"/>				
4. Vous sentez-vous très anxieux.se à l'idée de faire une <u>hypoglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
5. Vous sentez-vous très anxieux.se à l'idée de faire une <u>hyperglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
6. Est-ce pénible pour vous d'être constamment angoissé.e à l'idée de faire une <u>hypoglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
7. Est-ce pénible pour vous d'être constamment angoissé.e à l'idée de faire une <u>hyperglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
8. Ressentez-vous une peur intense à l'idée de faire une <u>hypoglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
9. Ressentez-vous une peur intense à l'idée de faire une <u>hyperglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
10. Vous arrive-t-il d'avoir peur de sensations, de douleurs ou d'autres manifestations corporelles sans relation apparente avec votre diabète, que vous interprétez comme le risque d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie ?	<input type="checkbox"/>				
11. Vous sentez-vous excessivement inquiet.e et vigilant.e à des manifestations corporelles spontanées et inhabituelles ?	<input type="checkbox"/>				
12. Avez-vous identifié des situations, des contextes, des personnes ou des événements particuliers qui peuvent vous rendre plus vulnérable à une <u>hypoglycémie</u> ? (Hors alimentation ou relation avec le contrôle glycémique normal)	<input type="checkbox"/>				
13. Avez-vous identifié des situations, des contextes, des personnes ou des événements particuliers qui peuvent vous rendre plus vulnérable à une <u>hyperglycémie</u> ? (Hors alimentation ou relation avec le contrôle glycémique normal)	<input type="checkbox"/>				
14. Avez-vous identifié des pensées, des émotions ou des souvenirs ayant un effet sur vous et qui peuvent vous rendre plus vulnérable à une <u>hypoglycémie</u> ? (Hors alimentation ou relation avec le contrôle glycémique normal)	<input type="checkbox"/>				

15. Avez-vous identifié des pensées, des émotions ou des souvenirs ayant un effet sur vous et qui peuvent vous rendre plus vulnérable à une <u>hyperglycémie</u> ? (Hors alimentation ou relation avec le contrôle glycémique normal)	<input type="checkbox"/>				
16. Le retour du souvenir d'un événement particulièrement marquant pour vous, peut-il vous rendre plus vulnérable à une <u>hypoglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
17. Le retour du souvenir d'un événement particulièrement marquant pour vous, peut-il vous rendre plus vulnérable à une <u>hyperglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
18. Evitez-vous certaines situations, des contextes, des personnes ou des événements particuliers qui peuvent vous rendre plus vulnérable à une <u>hypoglycémie</u> ? (Hors alimentation ou relation avec le contrôle glycémique normal) ?	<input type="checkbox"/>				
19. Evitez-vous certaines situations, des contextes, des personnes ou des événements particuliers qui peuvent vous rendre plus vulnérable à une <u>hyperglycémie</u> ? (Hors alimentation ou relation avec le contrôle glycémique normal) ?	<input type="checkbox"/>				
20. Evitez-vous des pensées ou des émotions qui puissent vous rendre plus vulnérable à une <u>hypoglycémie</u> ? (Hors alimentation ou relation avec le contrôle glycémique normal)	<input type="checkbox"/>				
21. Evitez-vous des pensées ou des émotions qui puissent vous rendre plus vulnérable à une <u>hyperglycémie</u> ? (Hors alimentation ou relation avec le contrôle glycémique normal)	<input type="checkbox"/>				
22. Evitez-vous le souvenir d'un événement marquant pour vous qui puisse vous rendre plus vulnérable à une <u>hypoglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
23. Evitez-vous le souvenir d'un événement marquant pour vous qui puisse vous rendre plus vulnérable à une <u>hyperglycémie</u> ?	<input type="checkbox"/>				
24. Lorsque vous êtes/vous sentez en <u>hypoglycémie</u> , avez-vous des sensations étranges au niveau corporel, comme un inconfort, la sensation de ne plus vraiment être dans votre corps ?	<input type="checkbox"/>				
25. Lorsque vous êtes/vous sentez en <u>hyperglycémie</u> , avez-vous des sensations étranges au niveau corporel, comme un inconfort, la sensation de ne plus vraiment être dans votre corps ?	<input type="checkbox"/>				
26. Lorsque vous êtes/vous sentez en <u>hypoglycémie</u> , avez-vous la sensation de ne pas être en présence de ce qui vous entoure, un peu comme si vous étiez dans un rêve ?	<input type="checkbox"/>				
27. Lorsque vous êtes/vous sentez en <u>hyperglycémie</u> , avez-vous la sensation de ne pas	<input type="checkbox"/>				

être en présence de ce qui vous entoure, un peu comme si vous étiez dans un rêve ?

28. Lorsque vous vous êtes/sentez en hypoglycémie avez-vous très peur de revivre une hypoglycémie vécue dans le passé, particulièrement marquante pour vous ?

29. Lorsque vous vous êtes/sentez en hyperglycémie avez-vous très peur de revivre une hyperglycémie vécue dans le passé, particulièrement marquante pour vous ?

30. Lorsque vous vous êtes/sentez en hypoglycémie avez-vous très peur de revivre une autre situation qui n'est pas associée à votre diabète mais à un autre souvenir marquant pour vous ?

31. Lorsque vous vous êtes/sentez en hyperglycémie avez-vous très peur de revivre une autre situation qui n'est pas associée à votre diabète mais à un autre souvenir marquant pour vous ?

32. Au cours d'une hypoglycémie, vous arrive-t-il de ressentir une peur intense ?

33. Au cours d'une hyperglycémie, vous arrive-t-il de ressentir une peur intense ?

34. Au cours d'une hypoglycémie, vous arrive-t-il d'avoir des pensées ou des émotions négatives particulières et non volontaires ?

35. Au cours d'une hyperglycémie, vous arrive-t-il d'avoir des pensées ou des émotions négatives particulières et non volontaires ?

36. Au cours d'une hypoglycémie, vous arrive-t-il de vous souvenir de façon involontaire d'un événement marquant pour vous ? (Associé ou non à votre diabète)

37. Au cours d'une hyperglycémie, vous arrive-t-il de vous souvenir de façon involontaire d'un événement marquant pour vous ? (Associé ou non à votre diabète)

Annexe 11

Post-traumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5)

Consignes : Voici une liste de problèmes que les gens éprouvent parfois à la suite d'une **expérience vraiment stressante**. Veuillez lire chaque énoncé attentivement et cocher la case pour indiquer dans quelle mesure ce problème vous a affecté dans le dernier mois.

<i>Dans le dernier mois, dans quelle mesure avez-vous été affecté par :</i>	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
1. Des souvenirs répétés, pénibles et involontaires de l'expérience stressante ?	<input type="checkbox"/>				
2. Des rêves répétés et pénibles de l'expérience stressante ?	<input type="checkbox"/>				
3. Se sentir ou agir soudainement comme si vous viviez à nouveau l'expérience stressante ?	<input type="checkbox"/>				
4. Se sentir mal quand quelque chose vous rappelle l'événement ?	<input type="checkbox"/>				
5. Avoir de fortes réactions physiques lorsque quelque chose vous rappelle l'événement (accélération cardiaque, difficulté respiratoire, sudation) ?	<input type="checkbox"/>				
6. Essayer d'éviter les souvenirs, pensées, et sentiments liés à l'événement ?	<input type="checkbox"/>				
7. Essayer d'éviter les personnes et les choses qui vous rappellent l'expérience stressante (lieux, personnes, activités, objets) ?	<input type="checkbox"/>				
8. Des difficultés à vous rappeler des parties importantes de l'événement ?	<input type="checkbox"/>				
9. Des croyances négatives sur vous-même, les autres, le monde (des croyances comme : je suis mauvais, j'ai quelque chose qui cloche, je ne peux avoir confiance en personne, le monde est dangereux) ?	<input type="checkbox"/>				
10. Vous blâmer ou blâmer quelqu'un d'autre pour l'événement ou ce qui s'est produit ensuite ?	<input type="checkbox"/>				
11. Avoir des sentiments négatifs intenses tels que peur, horreur, colère, culpabilité, ou honte ?	<input type="checkbox"/>				
12. Perdre de l'intérêt pour des activités que vous aimiez auparavant ?	<input type="checkbox"/>				
13. Vous sentir distant ou coupé des autres ?	<input type="checkbox"/>				

Pas du tout Un peu Modérément Beaucoup Extrêmement

14. Avoir du mal à éprouver des sentiments positifs (par exemple être incapable de ressentir de la joie ou de l'amour envers vos proches) ?	<input type="checkbox"/>				
15. Comportement irritable, explosions de colère, ou agir agressivement ?	<input type="checkbox"/>				
16. Prendre des risques inconsidérés ou encore avoir des conduites qui pourraient vous mettre en danger ?	<input type="checkbox"/>				
17. Être en état de « super-alerte », hyper vigilant ou sur vos gardes ?	<input type="checkbox"/>				
18. Sursauter facilement ?	<input type="checkbox"/>				
19. Avoir du mal à vous concentrer ?	<input type="checkbox"/>				
20. Avoir du mal à trouver le sommeil ou à rester endormi ?	<input type="checkbox"/>				

Annexe 12

Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

Voici une suite de questions qui correspond à **vos expériences liées à votre enfance**. Merci de répondre, selon vous à quelle fréquence ces expériences sont arrivées.

	1 : Jamais vrai	2 : Rarement vrai	3 : Parfois vrai	4 : Souvent vrai	5 : Très souvent vrai	Point de coupure
Négligence émotionnelle						≥ 16
Item 20 : Il y a eu un membre de ma famille qui m'a aidé à avoir une bonne estime de moi.						
Item 26 : Je me sentais aimé(e).						
Item 41 : Il y avait beaucoup d'entraide entre les membres de ma famille.						
Item 53 : Les membres de ma famille étaient proches les uns des autres.						
Item 70 : Ma famille était source de force et de support.						
Abus physique						≥ 11
Item 31 : J'ai été frappé(e) par un membre de ma famille à un point tel que j'ai dû consulter un médecin ou être hospitalisé(e).						
Item 33 : J'ai été battu(e) par les membres de ma famille au point d'en avoir des bleus ou des marques. (2)						
Item 38 : J'ai été battu(e) avec une ceinture, un bâton ou une corde (ou tout autre objet dur).						
Item 44 : Je me croyais abusé(e) physiquement.						
Item 47 : J'ai été battu(e) au point qu'un professeur, un voisin ou un médecin s'en soit aperçu.						
Abus émotionnel						≥ 16
Item 14 : Les membres de ma famille me traitaient de « stupide », « paresseux (se) » ou « laid(e) »						
Item 30 : J'ai eu le sentiment que mes parents n'avaient pas désiré ma naissance.						
Item 43 : Mes parents me disaient des choses blessantes et/ou insultantes.						
Item 52 : Je sentais qu'il y avait un membre de ma famille qui me haïssait.						

Item 64 : Je croyais être abusé(e) émotionnellement.						
Négligence physique						≥ 14
Item 3 : J'ai manqué de nourriture.						
Item 9 : Il y avait quelqu'un pour prendre soin de moi et me protéger.						
Item 17 : Mes parents étaient trop ivres ou drogués pour prendre soin des enfants.						
Item 23 : J'ai dû porter des vêtements sales.						
Item 66 : Il y avait quelqu'un pour m'amener consulter un médecin lorsque nécessaire.						
Abus sexuel						≥ 11
Item 36 : J'ai eu des relations sexuelles avec un adulte ou quelqu'un de beaucoup plus vieux que moi (au moins 5 ans de plus que moi).						
Item 54 : Quelqu'un a tenté de me faire des attouchements sexuels ou tenté de m'amener à poser de tels gestes.						
Item 58 : Un membre de ma famille me menaçait de blessures ou de mentir sur mon compte afin que j'aie des contacts sexuels avec lui/elle.						
Item 61 : Quelqu'un a essayé de me faire poser des gestes sexuels ou de me faire voir des choses sexuelles.						
Item 69 : Je croyais être abusé(e) sexuellement.						
Minimisation/Déni						
Il n'y a rien que je changerais dans ma famille						
J'ai eu une enfance parfaite						
J'ai eu la meilleure famille au monde						

Annexe 13

Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)

Merci de répondre le plus sincèrement et le plus spontanément possible aux questions suivantes. Lisez chaque phrase et marquez d'une croix, parmi les quatre propositions, celle qui correspond le mieux à ce que vous ressentez depuis ces deux dernières semaines. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Soyez assuré(e) de la confidentialité de vos réponses : elles sont entièrement anonymes, les résultats ne seront utilisés qu'à des fins de recherche scientifique.

	Jamais	Rarement	Parfois	Toujours ou Souvent
1. Tout est une lutte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Rien de ce que je fais n'est bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Je me sens coupable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ferais mieux d'être mort(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je me sens frustré(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. J'ai des difficultés à trouver du plaisir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 14

Generalized Anxiety Disorder (GAD-7)

Merci de répondre le plus sincèrement et le plus spontanément possible aux questions suivantes. Lisez chaque phrase et marquez d'une croix, parmi les quatre propositions, selon quelle fréquence vous avez été gêné par les problèmes suivants ces deux dernières semaines. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Soyez assuré(e) de la confidentialité de vos réponses : elles sont entièrement anonymes, les résultats ne seront utilisés qu'à des fins de recherche scientifique.

	Jamais	Rarement	Parfois	Toujours ou Souvent
1. Un sentiment de nervosité, d'anxiété ou de tension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Une incapacité à arrêter de s'inquiéter ou à contrôler ses inquiétudes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Une inquiétude excessive à propos de différentes choses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Des difficultés à se détendre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Une agitation telle qu'il est difficile à tenir en place	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Une tendance à être facilement contrarié(e) ou irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Un sentiment de peur comme si quelque chose de terrible risquait de se produire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Le serment des docteurs relatif à l'intégrité scientifique

En présence de mes pairs, parvenu(e) à l'issue de mon

doctorat en Psychologie,

et ayant ainsi pratiqué, dans ma quête du savoir, l'exercice

d'une recherche scientifique exigeante,

en cultivant la rigueur intellectuelle, la réflexivité éthique

et dans le respect des principes de l'intégrité scientifique,

je m'engage, pour ce qui dépendra de moi, dans la suite de

ma carrière professionnelle quel qu'en soit le secteur ou le

domaine d'activité, à maintenir une conduite intègre dans

mon rapport au savoir, mes méthodes et mes résultats.