



Dépression chez les patients épileptiques: dépistage, diagnostic et prise en charge

Depression in patients with epilepsy: screening, diagnosis and management

Amina Chentouf

CHU d'Oran Algérie, Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1

RÉSUMÉ

La dépression constitue la comorbidité psychiatrique la plus fréquente chez les patients épileptiques avec un impact considérable sur la qualité de vie et un pronostic péjoratif quant à la réponse aux traitements pharmacologiques et chirurgicaux. La relation entre la dépression et l'épilepsie est bidirectionnelle impliquant des mécanismes physiopathogéniques communs. Malgré sa fréquence et son retentissement négatif sur l'évolution naturelle de la maladie épileptique, la dépression reste encore sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée chez ces patients. Ceci peut être dû au manque de formation spécifique des neurologues pour le dépistage et la prise en charge des comorbidités psychiatriques, ou encore à la présentation clinique atypique des symptômes dépressifs chez ce type de patients. La prise en charge de la dépression chez les épileptiques est à la fois pharmacologique et non pharmacologique, l'objectif principal étant d'obtenir une rémission complète des symptômes dépressifs sans réduire le seuil épileptogène. Cette mise au point a pour objectif de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la dépression chez les patients atteints d'épilepsie, à la lumière des données les plus récentes de la littérature.

Mots clés : Dépression, épilepsie, comorbidité, NDDI-E, traitement.

SUMMARY

Depression is the most frequent psychiatric comorbidity in epilepsy patients with a considerable impact on quality of life and a poor prognosis for the response to pharmacological and surgical treatments. The relationship between depression and epilepsy is bidirectional, involving common pathophysiological mechanisms. Despite its frequency and its negative impact on the natural course of the epileptic disease, depression is still underdiagnosed and insufficiently treated in these patients. This may be due to the lack of specific training of neurologists for the detection and management of psychiatric comorbidities, or even to the atypical clinical presentation of depressive symptoms in these patients. The management of depression in epileptics is both pharmacological and non-pharmacological, the main objective being to achieve complete remission of depressive symptoms without reducing seizure threshold. This article aims to describe the epidemiological, clinical and therapeutic aspects of depression in patients with epilepsy, in the light of the most recent data in the literature.

Keywords: depression, epilepsy, comorbidity, NDDI-E, treatment.

Correspondance

Amina Chentouf

CHU d'Oran Algérie / Faculté de Médecine d'Oran Université Oran1

E-mail : amina.chentouf@yahoo.com

INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie chronique affectant l'encéphale, caractérisée par la répétition spontanée de crises épileptiques avec leurs conséquences somatiques, psychiatriques et cognitives (1). La dépression est l'une des comorbidités psychiatriques les plus fréquentes chez les patients épileptiques. Elle se caractérise par un changement des affects ou de l'humeur, habituellement accompagné d'une modification du niveau global d'activité (2).

La prévalence de la dépression dans l'épilepsie est de 23,1%, ce qui sous-entend qu'une personne sur quatre souffrira d'une dépression au cours de sa vie (2). Les premières descriptions de cette comorbidité remontent à 1860 par Falret et Morel qui ont souligné les caractéristiques récurrentes des changements d'humeur avec irritabilité, crises de colère, apathie et troubles du sommeil chez les patients épileptiques (3).

Outre son retentissement considérable sur la qualité de vie, la dépression constitue un facteur pronostic péjoratif quant à la réponse aux traitements pharmacologiques et chirurgicaux (4). Il est actuellement admis que la relation entre la dépression et l'épilepsie est bidirectionnelle et complexe, ce qui suggère des mécanismes pathogènes communs (5). En effet, les études de neuroimagerie ont mis en évidence un certain nombre de modifications neuroanatomiques observées aussi bien dans la dépression que dans l'épilepsie du lobe temporal (6) dont une diminution bilatérale de 10 à 20% des volumes hippocampiques, une diminution de l'épaisseur corticale des lobes frontaux et une diminution de la densité cellulaire gliale/neuronale dans le gyrus cingulaire, le cortex orbitofrontal rostral et caudal, ainsi que le cortex préfrontal dorsal (6).

En dépit de la forte association entre ces deux entités, la dépression chez les épileptiques reste encore sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée (7). Ceci pourrait être expliqué par le manque de formation spécifique des neurologues pour le dépistage et la prise en charge des comorbidités psychiatriques, ou encore à la présentation clinique atypique des troubles dépressifs chez les patients épileptiques qui ne permettrait pas de poser le diagnostic selon les critères de la CIM ou du DSM (8).

Cette mise au point a pour objectif de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la

dépression chez les patients atteints d'épilepsie, à la lumière des données les plus récentes de la littérature.

EPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la dépression chez les épileptiques varie considérablement entre les différentes études selon les critères diagnostiques utilisés, la population étudiée et la méthodologie de l'étude (9). Elle est estimée entre 6 et 30% dans les études menées en population et peut atteindre 50% dans les centres tertiaires (10).

Le trouble dépressif majeur peut précéder voir accroître le risque de survenue d'une épilepsie (11). La relation entre ces deux entités étant bidirectionnelle, il a été démontré que les patients épileptiques ont un risque élevé de développer des comorbidités dépressives, et que les patients souffrant de dépression ont un risque quatre à sept fois plus élevé de développer une épilepsie (12). Plusieurs études épidémiologiques ont identifié des facteurs de risque potentiellement incriminés dans la survenue de dépression chez les patients épileptiques (13,14). Ainsi, dans une méta-analyse récente ayant inclus 51 études transversales avec des échantillons allant de 36 à 1 763 Yang *et al.* ont identifié plusieurs facteurs à savoir l'âge avancé ($p=0,019$), le sexe féminin ($p<0,001$), le faible niveau d'éducation ($p<0,001$), le chômage ($p=0,019$), la mauvaise observance du traitement antiépileptique ($p<0,001$), la polythérapie ($p<0,001$), la stigmatisation ($p<0,001$) et l'anxiété ($p<0,001$) (15).

ASPECTS CLINIQUES DE LA DÉPRESSION

Les symptômes dépressifs sont l'apanage des épilepsies focales le plus souvent frontales ou temporales (16). Ils se distinguent des épisodes dépressifs isolés par leur caractère moins sévère, intermittent et moins durable (17). Ces symptômes dépressifs peuvent être classés selon la chronologie de leur survenue par rapport aux crises d'épilepsie comme suit:

La dépression ictale

Dans ce cas de figure, les symptômes dépressifs constituent l'expression clinique d'une crise focale, le plus souvent à point de départ temporal. Les patients rapportent un sentiment d'anhédonie ou des idées suicidaires de brève durée, survenant de façon stéréotypée, en dehors de tout contexte dépressogène (18).

La dépression péri-ictale

Assez souvent, les symptômes dépressifs précèdent ou font suite à une crise épileptique et ont un lien direct avec cette dernière :

La dépression pré-ictale

Les patients rapportent une humeur dépressive prodromique ou une irritabilité pouvant apparaître quelques heures à quelques jours avant la crise et s'estompent avec cette dernière (19).

La dépression post-ictale

Les symptômes dépressifs avec idées suicidaires s'exacerbent de façon transitoire en période post-ictale, le plus souvent chez des patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante. Ces manifestations psychiatriques surviennent en général 24 heures après la crise et peuvent durer jusqu'à 72 heures (19).

La dépression interictale

Cette dernière survient le plus souvent dans les épilepsies réfractaires (20). Elle se manifeste par une anhédonie, une anxiété, un sentiment de culpabilité et de dépersonnalisation, ainsi que des idées suicidaires (20). La tristesse est souvent absente et la durée des symptômes n'excède pas les deux semaines. Des symptômes plus atypiques sont décrits tels que les plaintes de douleurs récurrentes à type de céphalées ou de douleurs digestives qui doivent alerter le praticien (4).

La dépression iatrogène

La dépression liée aux médicaments antiépileptiques (MAE) était initialement associée à une exposition à long terme aux barbituriques, mais il est devenu évident avec le temps, que de nombreuses autres molécules peuvent être associées à la dépression en tant qu'événement indésirable lié au traitement, en particulier le Topiramate, la Tiagabine, le Vigabatrin, le Pérampanel et le Lévétiracétam (21,22). Cet effet est d'autant plus marqué que s'il existe des antécédents personnels ou familiaux de dépression (23).

La titration rapide des MAE peut également déclencher des troubles dépressifs, de même que le sevrage d'un MAE thymorégulateur tel que la Carbamazépine,

l'Oxcarbazépine ou le Valproate, qui peuvent avoir masqué un trouble dépressif préexistant (24).

La dépression est également une complication bien connue de la chirurgie de l'épilepsie ; un tiers des patients peuvent développer des symptômes dépressifs transitoires dans les trois premiers mois suivant la chirurgie de l'épilepsie (25).

DIAGNOSTIC DE LA DÉPRESSION CHEZ LES PATIENTS ÉPILEPTIQUES

Selon le DSM-5 (26), les symptômes d'un épisode dépressif doivent: (i) être présents durant une période minimale de deux semaines; (ii) avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; (iii) et induire une détresse significative. Ces symptômes sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Symptômes d'un épisode dépressif caractérisé selon le DSM-V (26)

Au moins deux symptômes principaux :	Au moins deux des autres symptômes :
· Humeur dépressive	· Concentration et attention réduites
· Perte d'intérêt, abattement	· Diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi
· Perte d'énergie, accentuation de la fatigabilité	· Sentiment de culpabilité et d'inutilité
	· Perspectives négatives et pessimistes pour le futur
	· Idées et comportements suicidaires
	· Troubles du sommeil
	· Perte d'appétit

Le dépistage de la dépression doit toujours être lié à des parcours de soins bien codifiés et efficaces (27). Pour ce faire, plusieurs outils standardisés ont été validés en plusieurs langues afin d'aider au dépistage de la dépression chez les épileptiques dont le plus utilisé est le NDDI-E (*Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy*) (28). Il s'agit d'un auto-questionnaire simple et rapide d'utilisation comportant six items (Tableau 2). Un score supérieur à 15 points indique un épisode dépressif majeur avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 90% (28).

L'échelle HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) est un autre questionnaire bref et auto-administré, permettant d'évaluer les symptômes d'anxiété et de dépression. Le HADS a été validé chez les patients épileptiques, avec une sensibilité de 99% et une spécificité de 87,5% (29).

Tableau 2. Le questionnaire NDDI-E pour le dépistage de la dépression chez les épileptiques (27)

Items	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
1. Tout est une lutte	1	2	3	4
2. Rien de ce que je fais n'est bien	1	2	3	4
3. Je me sens coupable	1	2	3	4
4. Je ferais mieux d'être mort(e)	1	2	3	4
5. Je me sens frustré(e)	1	2	3	4
6. J'ai des difficultés à trouver du plaisir	1	2	3	4

PRISE EN CHARGE DE LA DÉPRESSION CHEZ LES ÉPILEPTIQUES

L'objectif de tout traitement des troubles dépressifs des personnes épileptiques est d'obtenir une rémission complète des symptômes de dépression. Les stratégies thérapeutiques sont à la fois pharmacologiques et non pharmacologiques (30). Cependant, il existe peu d'études contrôlées sur le traitement de la dépression chez les personnes épileptiques publiées à ce jour. Par conséquent, les stratégies de traitement pour cette population continuent d'être étayées par des données tirées du traitement des troubles dépressifs primaires (30). Les épisodes dépressifs iatrogènes étant fréquents chez les personnes épileptiques, il est recommandé de prendre certaines précautions pour minimiser ou prévenir leur apparition (12) (Tableau 3).

Tableau 3. Recommandations pour la prévention de la dépression due aux antiépileptiques (12)

- Évitez les antiépileptiques ayant des propriétés psychotropes négatives (Benzodiazépines, Barbituriques, Topiramate, Lévétiacétam) pour les patients ayant des antécédents familiaux et/ou personnels de troubles psychiatriques
- Surveiller l'arrêt des antiépileptiques ayant des propriétés de stabilisation de l'humeur (Acide valproïque, Carbamazépine, Oxcarbazépine et Lamotrigine) chez les patients ayant des antécédents personnels et/ou familiaux de troubles psychiatriques
- Ajustez les doses d'antidépresseurs en introduisant un antiépileptique inducteur enzymatique (Carbamazépine, Phénytoïne).
- Surveiller les patients qui subissent une chirurgie de l'épilepsie et qui ont des antécédents de trouble affectif.

Prise en charge psychologique

Une méta-analyse récente a montré que la psychothérapie est associée à une amélioration significative de la qualité de vie chez les épileptiques souffrant de dépression (31). Par ailleurs, un rapport du groupe de travail sur la psychologie de la Ligue Internationale de lutte Contre l'Epilepsie (LICE) a confirmé que les interventions psychothérapeutiques sont recommandées chez les patients souffrant d'épilepsie et de dépression légère à modérée, même si le niveau de preuve est encore modéré et que des études complémentaires sont nécessaires (32).

Médicaments antidépresseurs

A ce jour, les données disponibles sur le traitement pharmacologique de la dépression dans l'épilepsie sont limitées et leur niveau de preuve est faible (33). D'une manière générale, toutes les études semblent suggérer que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), en particulier la Sertraline et le Citalopram, ont un bon profil d'efficacité et de tolérance mais leurs taux de réponses sont très différents (34).

Ainsi, Gilliam *et al.* ont rapporté une rémission des symptômes de dépression chez 52,8% des patients épileptiques traités par Sertraline en monothérapie (35). Hovorka *et al.* ont évalué l'efficacité du Citalopram chez 43 patients épileptiques souffrant de dépression (36). Ils ont constaté une réduction significative du score de l'échelle de Hamilton pour la dépression (HAMD) de 21,5 à 14,5 ($p < 0,001$) à quatre semaines, et à 9,9 ($p < 0,001$) à huit semaines (36).

Enfin, Kuhn *et al.* ont évalué l'effet du Citalopram, de la Mirtazapine et de la Réboxétine chez 75 patients (37). Les symptômes de dépression se sont amendés chez 21,2% des patients traités par Citalopram, 14,8% de ceux traités par Mirtazapine et 20,0% de ceux traités par Réboxétine (37).

Médicaments antiépileptiques

Certains MAE sont actuellement homologués non seulement pour le traitement de l'épilepsie, mais aussi pour les troubles de l'humeur, l'anxiété et la dépression (38,39). Cependant, les données sur la dépression dans l'épilepsie sont très limitées et la plupart des études se

concentrent sur les mesures de la qualité de vie plutôt que sur la dépression. Seules quelques études ont examiné l'effet antidépresseur de la Lamotrigine chez les personnes atteintes d'épilepsie avec des taux de réponse clinique compris entre 51% et 71% (40,41). Enfin, une seule étude en ouvert a étudié l'effet antidépresseur de l'Oxcarbazépine chez 40 patients atteints d'épilepsie focale et de dépression, avec un taux de rémission de 13% (42).

Interactions entre les antidépresseurs et les antiépileptiques

Les MAE ont un potentiel différent d'interactions pharmacocinétiques. Parmi les MAE de première génération, la Carbamazépine, la Phénytoïne et les barbituriques sont des inducteurs enzymatiques, tandis que le Valproate est un inhibiteur bien connu (43). Parmi les MAE de deuxième génération, l'Oxcarbazépine est un faible inducteur enzymatique, tandis que le Topiramate possède des propriétés inductrices à des doses supérieures à 200 mg par jour (44). Les MAE de troisième génération ont un meilleur profil pharmacocinétique avec une faible propension aux interactions pharmacocinétiques. À l'inverse, la majorité des antidépresseurs ont un métabolisme complexe et certains d'entre eux peuvent inhiber certaines voies métaboliques (44).

D'une manière générale, la clairance des antidépresseurs est accentuée par les antiépileptiques aux propriétés inductrices avec une réduction des taux sanguins d'environ 25% pour tous les ISRS, la Mirtazapine et la Venlafaxine (44). Les ISRS, en particulier la Fluoxétine et la Fluvoxamine, sont des inhibiteurs du CYP2C9 et peuvent potentiellement interagir avec la Phénytoïne et, dans une moindre mesure avec le Valproate, alors que d'autres antidépresseurs plus récents semblent avoir un faible potentiel d'interactions pharmacocinétiques (45).

CONCLUSION

À la lumière des preuves scientifiques présentées, il est clair que la dépression n'est pas qu'une simple comorbidité de l'épilepsie mais partage avec cette dernière des bases physiopathologiques communes. La dépression peut précéder les crises épileptiques ou apparaître plus tard, mais dans tous les cas, elle retentit considérablement

sur la qualité de vie des patients et sur le pronostic de la maladie épileptique. Il est donc fortement recommandé d'intégrer de façon systématique l'évaluation psychiatrique dans le bilan d'une épilepsie nouvellement diagnostiquée avec des outils validés, et de répéter les évaluations de façon périodique afin de dépister les troubles dépressifs et d'orienter le choix des anticonvulsivants et des antidépresseurs.

RÉFÉRENCES

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82
2. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;80(6):590-9
3. Tao K, Wang X. The comorbidity of epilepsy and depression: diagnosis and treatment. *Exp Rev Neurother*. 2016;16:1321-33
4. Siarava E, Hyphantis T, Katsanos AH, Pelidou SH, Kyritsis AP, Markoula S. Depression and quality of life in patients with epilepsy in Northwest Greece. *Seizure*. 2019;66:93-98. doi:10.1016/j.seizure.2019.02.012
5. Gnanavel S. Epilepsy and Depression: A Bidirectional Relationship. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8(Suppl 1):S5-S6
6. Theodore WH. Epilepsy and depression: imaging potential common factors. *Clin EEG Neurosci*. 2004;35(1):38-45. doi:10.1177/155005940403500110
7. Kondziella D, Asztely F. Don't be afraid to treat depression in patients with epilepsy!. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(2):75-80. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01088.x
8. Mula M. Depression in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):180-186. doi:10.1097/WCO.0000000000000431
9. Sylla M, Vogel AC, Bah AK. Prevalence, severity, and associations of depression in people with epilepsy in Guinea: A single-center study. *Epilepsy Behav*. 2020;113:107475. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107475
10. Viguera AC, Fan Y, Thompson NR. Prevalence and Predictors of Depression Among Patients With Epilepsy, Stroke, and Multiple Sclerosis Using the Cleveland Clinic Knowledge Program Within the Neurological Institute. *Psychosomatics*. 2018;59(4):369-378. doi:10.1016/j.psym.2017.12.003.
11. Forthoffer N, Kleitz C, Bilger M, Brissart H. Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(6):456-467. doi:10.1016/j.neurol.2020.03.015
12. Zapata Barco AM, Restrepo-Martínez M, Restrepo D. Depression in People with Epilepsy. What is the Connection?. *Depresión en*

- personas con epilepsia. ¿Cuál es la conexión?. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2020;49(1):53-61. doi:10.1016/j.rcp.2017.10.004
13. Zis P, Yfanti P, Siatouni A, Tavernarakis A, Gatzonis S. Determinants of depression among patients with epilepsy in Athens, Greece. *Epilepsy Behav.* 2014;33:106-109. doi:10.1016/j.yebeh.2014.02.024
 14. Chentouf A, Zerfa I, Oubaiche ML. Facteurs de risque de dépression chez les épileptiques suivis au CHU d'Oran. *El Hakim.* 2018;9:40-49
 15. Yang Y, Yang M, Shi Q, Wang T, Jiang M. Risk factors for depression in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2020;106:107030. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107030
 16. Pope RA, Thompson PJ, Rantell K, Stretton J, Wright MA, Foong J. Frontal lobe dysfunction as a predictor of depression and anxiety following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2019;152:59-66. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.003
 17. Mula M. Developments in depression in epilepsy: screening, diagnosis, and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(3):269-276. doi:10.1080/14737175.2019.1585244
 18. Kanner, AM. Depression and Epilepsy: A Review of Multiple Facets of Their Close Relation. *Neurol Clin.* 2009;27(4):865-80.
 19. Elger CE, Johnston SA, Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure.* 2017;44:184-193. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.018
 20. Janson MT, Bainbridge JL. Continuing Burden of Refractory Epilepsy. *Ann Pharmacother.* 2021;55(3):406-408. doi:10.1177/1060028020948056
 21. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf.* 2007;30:555-67
 22. Piedad J, Rickards H, Besag FM, Cavanna AE. Beneficial and adverse effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a summary of prevalence, underlying mechanisms and data limitations. *CNS Drugs.* 2012;26:319-35
 23. Lopez-Gomez M, Ramirez-Bermúdez J, Campilo C, Sosa AL, Espinola M, Ruiz I. Primidone is associated with interictal depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;6:413-6
 24. Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy Behav.* 2017;71:73-8. doi:10.1016/j.yebeh.2017.04.003
 25. Patel S, Clancy M, Barry H. Psychiatric and psychosocial morbidity 1 year after epilepsy surgery [published online ahead of print, 2020 Nov 24]. *Ir J Psychol Med.* 2020;1-8. doi:10.1017/ipm.2020.114
 26. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition: DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association; 2015
 27. McLintock K, Foy R, House A, Alderson SL. A policy of universal screening for depression: caution needed. *BMJ.* 2016;353:i2174. doi:10.1136/bmj.i2174
 28. Micoulaud-Franchi JA, Barkate G, Trébuchon-Da Fonseca A. 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
 29. Al-Asmi A, Dorvlo AS, Burke DT. The detection of mood and anxiety in people with epilepsy using two-phase designs: experiences from a tertiary care centre in Oman. *Epilepsy Res.* 2012;98:174-81
 30. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: What all neurologists should know. *Epilepsia.* 2013;54:3-12
 31. Michaelis R, Tang V, Wagner JL, Modi AC, Curt LaFrance W, Goldstein LH. Cochrane systematic review and meta-analysis of the impact of psychological treatments for people with epilepsy on health-related quality of life. *Epilepsia.* 2018;59:315-32. doi:10.1111/epi.13989
 32. Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, Reuber M, LaFrance WC, Lundgren T. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia.* 2018;59:1282-302. doi:10.1111/epi.14444. **ILAE recommendations on psychological treatments in epilepsy
 33. Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD010682. doi:10.1002/14651858.CD010682.pub2
 34. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav.* 2007;10:417-25. doi:10.1016/j.yebeh.2007.01.004
 35. Gilliam FG, Black KJ, Carter J. A Trial of Sertraline or Cognitive Behavior Therapy for Depression in Epilepsy. *Ann Neurol.* 2019;86(4):552-560. doi:10.1002/ana.25561
 36. Hovorka J, Herman E, Nemcová I. Treatment of interictal depression with citalopram in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2000;1:444-7).
 37. Kühn KU, Quednow BB, Thiel M, Falkai P, Maier W, Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy Behav.* 2003;4:674-9
 38. Solmi M, Veronese N, Zaninotto L. Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS Spectr.* 2016;21(5):403-418. doi:10.1017/S1092852916000523
 39. Fountoulakis KN, Karavelas V, Moysidou S. Efficacy of Add-on Pregabalin in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder and Unipolar Major Depression With an Early Nonresponse to Escitalopram: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry.* 2019;52(4):193-202. doi:10.1055/a-0695-9223
 40. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology.* 2005;65:1737-43. doi:10.1212/01.wnl.0000187118.19221.e4

41. Fakhoury TA, Miller JM, Hammer AE, Vuong A. Effects of lamotrigine on mood in older adults with epilepsy and co-morbid depressive symptoms: an open-label, multicentre, prospective study. *Drugs Aging*. 2008;25:955-62
42. Mazza M, Della Marca G, Di Nicola M, Martinotti G, Pozzi G, Janiri L. Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;10:397-401. doi:10.1016/j.yebeh.2007.01.003
43. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(2):508-536. doi:10.1212/CON.0000000000000715
44. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;62:345-54. doi:S0006-3223(06)01196-6 [pii] 10.1016/j.biopsych.2006.09.023
45. Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res*. 2016;106:72-86. doi:10.1016/j.phrs.2016.02.014