

L'épilepsie alcoolique

Fabrice Bartolomei

Service de Neurophysiologie Clinique et Epileptologie, Hôpital de la Timone, 13385 Marseille, France

Correspondance:

Fabrice Bartolomei
264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille

MOTS-CLÉS : alcool, épilepsie, crises généralisées, crises partielles, sevrage

KEY WORDS: alcohol, epilepsy, generalized seizures, partial seizures, AWS

RÉSUMÉ – Si les liens entre alcool et crises sont maintenant bien prouvés, le cadre clinique des crises liées à l'alcool reste discuté. Les crises liées à l'alcool sont souvent considérées comme des crises liées au sevrage. Il existe toutefois des arguments à la fois expérimentaux et cliniques pour envisager une véritable épileptogenèse sous l'effet d'une alcoolisation chronique. Les mécanismes possibles font intervenir un effet de l'alcool sur les systèmes neurobiologiques régulant l'excitabilité neuronale et un effet *kindling* probable. Une classification en différents stades évolutifs a été proposée, les crises de sevrage et les crises aléatoires traduisant des degrés différents d'évolution du processus épileptogène.

ABSTRACT – Epilepsy induced by alcoholism

While the links between alcoholism and epilepsy are well demonstrated, the classification of alcohol related seizures is still controversial. The best recognized seizures are the « alcohol withdrawal seizures » (AWS). However, experimental and clinical data strongly suggest that withdrawal is not the only mechanism by which the chronic absorption of alcohol may act. Specific epileptogenesis may underlie seizures unrelated to withdrawal (SUW). Epileptogenesis in this context involves several mechanisms including alterations of excitation/inhibition systems and a kindling-like effect. A classification scheme was proposed in which patients presenting with seizures unrelated to any cause other than alcohol are classified in several successive stages of 'alcoholic epilepsy', the first being characterized by AWS, the second by SUW and the last by persistent chronic seizures.

L'abus d'alcool et ses conséquences sont connus depuis l'antiquité, ils sont par exemple cités dans des écrits égyptiens datant de plus de 8 000 ans. Plus tard dans les écrits d'Hippocrate, les crises en rapport avec l'abus d'alcool sont déjà rapportées et les romains utilisaient le terme de *morbius convivialis* pour décrire les crises reliées à l'alcool [1].

Par la suite, les liens entre les deux pathologies ont fait l'objet d'interprétations diverses (des liens génétiques communs entre criminalité, épilepsie et alcoolisme ont par exemple été évoqués) [1].

Si ces interprétations ne sont actuellement plus de mise, il n'en reste pas

moins que les liens entre les deux pathologies restent complexes. L'existence d'une épilepsie chronique liée à l'alcool est une notion généralement admise en France et dans quelques pays européens mais peu ou pas reconnue dans la communauté internationale [2]. Cela vient peut être du mode d'alcoolisation et donc de la présentation clinique des crises liées à l'alcool. Par ailleurs, les données expérimentales sont souvent difficiles à interpréter, d'autant que les expériences chez l'homme sont éthiquement difficiles à conduire.

Dans ce texte, nous nous attacherons plus particulièrement à discuter la notion d'épilepsie alcoolique (EA). Cette

appellation est ancienne dans notre culture neurologique, remontant au 19^e siècle [3]. Elle peut être définie comme la répétition de crises chez des alcooliques sans histoire antérieure d'épilepsie, sans autre maladie potentiellement épileptogène et non liées à la prise aiguë d'alcool ou au sevrage [4]. Nous reviendrons sur cette notion de sevrage, car il nous semble important de ne pas dissocier complètement crises liées au sevrage et crises indépendantes du sevrage [5].

Quoi qu'il en soit, dans cette conception, l'alcool est responsable d'une épileptogenèse spécifique. Cette notion s'oppose à celle des « crises de sevrage » en tant que phénomène purement pharmacologique, dans lequel le cerveau du patient est en quelque sorte la victime de l'effet pharmacologique du sevrage. Cette notion de crise aiguë due au sevrage se reflète dans la classification des syndromes épileptiques, dans laquelle les crises dues à l'alcool figurent dans les syndromes spéciaux au côté des autres crises dues à des agents pharmacologiques ou toxiques [6].

Épidémiologie

Il existe à l'heure actuelle, deux études contrôlées ayant prouvé les liens entre consommation d'alcool et crises épileptiques [7, 8]. Nous les envisagerons brièvement après avoir revu quelques notions épidémiologiques plus générales.

Plusieurs études, faites dans des services d'urgences ou de neurologie générale ont montré que l'alcoolisme était associé à 40 à 50 % des crises observées chez des patients adultes admis pour une crise épileptique, ce qui en ferait en soit le facteur de risque principal de crises chez l'adulte [9, 14].

Globalement il avait été estimé que les crises d'épilepsie étaient 3 fois plus fréquentes chez l'éthylique chronique [10, 11].

L'incidence de l'épilepsie chez l'alcoolique chronique est plus difficile à connaître.

On estime que 4 à 7 % des alcooliques chroniques feraient des crises [3]. Par ailleurs, une étude longitudinale portant sur des personnes ayant fait une première crise présumée « de sevrage » alcoolique suggère que un tiers referont une crise dans les 3 ans [1].

Toutes les études retrouvent par ailleurs une très large prédominance masculine (80 %) et un décalage temporel de plusieurs années (une dizaine) entre l'apparition des crises et le début de l'alcoolisme. La démonstration formelle d'une relation directe et proportionnelle à la dose consommée d'alcool a été apportée par deux études contrôlées, l'une américaine [7] et l'autre Italienne [8].

Dans l'étude du « Harlem Hospital » de New York [7], et en comparaison des sujets « contrôles », les patients admis pour une crise généralisée tonico-clonique étaient

plus souvent classés comme des buveurs avec un taux quotidien d'alcool consommé statistiquement plus élevé. Le risque de crise apparaissait chez l'homme et la femme à partir d'une consommation quotidienne supérieure à 50 g/jour (soit environ deux verres d'alcool fort ou 1/2l de vin).

Dans l'étude multicentrique italienne [8], les auteurs ont étudié la relation entre survenue d'une crise partielle ou généralisée chez des sujets de plus de 15 ans et la consommation d'alcool, estimée notamment sur la base de questionnaires et d'échelles comportementales. Pour les crises dites « idiopathiques » (sans cause retrouvée), la relation entre consommation alcoolique et crise est très claire. Par rapport aux contrôles, les sujets avec crises ont une consommation quotidienne supérieure (59,4 g *versus* 34,5 g) et il existait une corrélation nette entre consommation d'alcool et risque de crise au delà de 50 g/j chez l'homme et de 25 g/j chez la femme, mettant en évidence une plus grande sensibilité de ses dernières.

Le risque est par ailleurs très clairement dose-dépendant.

Aspects cliniques

Bien que décrites depuis longtemps, les crises en rapport avec l'alcool sont encore mal connues [12].

Circonstances de survenue et diagnostic différentiel de l'épilepsie alcoolique

Il existe plusieurs circonstances possibles dans lesquelles des crises peuvent survenir chez l'alcoolique chronique. Plusieurs facteurs de risque de crises peuvent être rencontrés chez les mêmes patients. Aussi, avant de parler de crises liées à l'alcool et d'épilepsie alcoolique il convient donc d'éliminer les autres causes de crises chez l'alcoolique.

Les alcooliques sont évidemment soumis aux mêmes étiologies de crises que la population générale mais du fait de leur mode de vie ils ont probablement un risque accru de complications cérébrales ou métaboliques pouvant conduire à des crises [12] :

- métaboliques (hypoglycémie, hyponatrémie, encéphalopathie hépatique),
- toxiques associés (cocaïne),
- tumeurs, accident vasculaire,
- infections (ménigoencéphalites),
- traumatismes crâniens (hémorragie).

Ces crises dites « symptomatiques » représentent 10-12 % des crises [5, 9, 13], jusqu'à 35 % dans une série récente [8].

Les explorations minimales sont donc requises chez un patient alcoolique faisant une crise.

Enfin certains phénomènes non épileptiques (syncopes, crises psychogènes) sont également possibles et à éliminer.

Crises de sevrage

Déjà suggérées par Lennox [14] (*rum fits*), les crises de sevrage ont été particulièrement décrites dans les travaux de Victor et collaborateurs [15-17]. Cette description principes reste valable même si la notion de sevrage est discutable dans certains cas (voir *infra*).

Les auteurs, à partir d'une large série (241 cas) montraient que la majorité des patients (89 %) présentaient des crises qui survenaient après une longue période d'alcoolisation et durant la période pendant laquelle les taux d'alcool dans le sang étaient minimaux. La majorité des crises survenaient de 7 à 48 h après l'arrêt de l'alcool. Les crises liées à l'alcool se développaient après plusieurs années de consommation et étaient décrites essentiellement comme des crises généralisées tonico-cloniques isolées ou, caractéristique fréquente dans ce contexte, en salves (55 %). Les crises partielles, essentiellement de type moteur, étaient rapportées dans 5 % des cas. Dans 31 % des cas les sujets avaient présenté des symptômes de delirium tremens dans les suites des crises. L'EEG était normal dans 84 % des cas et montrait dans la moitié des autres cas (42 % des sujets ayant un EEG dans la phase symptomatique de sevrage) une réponse photoconvulsive ou photo-myoclonique.

Ces deux caractéristiques sont restées classiques [5]. Ainsi dans une étude [18] portant sur 117 patients avec des « crises de sevrage alcoolique », 97 % des EEG étaient normaux ou ne montraient que des anomalies non spécifiques et dans un cas seulement une réponse photoparoxystique.

La photosensibilité est rare voire absente dans la plupart des études récentes du fait probablement de l'usage plus rapide et répandu des benzodiazépines [19]. Dans une étude récente, Krauss et Niedermeyer [20] soulignent un autre aspect classique chez l'alcoolique, celui d'un tracé dont le rythme de fond est déprimé ($< 25\mu V$). Ils l'observent chez 50 % des cas (contre 10 % d'une population générale contrôle) mais cet aspect n'est pas lié au fait de faire des crises. Dans cette étude, les auteurs ne retrouvent pas d'incidence accrue de réponse photoparoxystique.

D'autres auteurs (9) ont décrit un pattern particulier des crises de sevrage chez les buveurs du week end, mode d'alcoolisation fréquent dans les pays anglo-saxons. Les crises survenaient plus volontiers dans le premier ou deuxième jour de la semaine.

Crises non liées au sevrage et sans cause autre que l'alcoolisme chronique

Ces crises isolées, sans rapport apparent avec un sevrage avéré sont à l'origine même de la notion d'épilepsie alcoolique, notion rappelons le très ancienne, bien reconnue dans le sud de l'Europe [3] mais qui a été totalement occultée par les publications ultérieures, américaines notamment, mettant au premier plan l'effet de sevrage.

Pour Devetag *et al.* [4], cette « épilepsie alcoolique » représente 37 % des cas de crises chez l'alcoolique. Les

mécanismes sous-jacents ne sont pas connus. Le délai long entre le début de l'intoxication (en moyenne 10 ans) et l'apparition de crises chez l'alcoolique [4] plaide en faveur de l'installation progressive d'un état « épileptogène ». Certains auteurs ont voulu corréler cette épilepsie à une atrophie cérébrale constatée en effet chez 75 % des patients alcooliques avec épilepsie [21]. Toutefois, il n'y a pas de différences dans le niveau d'atrophie cérébrale chez les patients alcooliques avec crise ou sans crise [22, 23]. D'autres auteurs ont évoqué le rôle des traumatismes crâniens dans la plus grande fréquence des crises. Nous reviendrons plus loin sur les mécanismes possibles d'une épileptogénèse par l'alcool. D'autre part des alcooliques qui ont cessé de boire peuvent présenter ultérieurement des crises. Ce phénomène dont la fréquence est mal connue, est compatible avec la genèse d'une épilepsie [12].

Le rôle du sevrage dans les crises alcooliques même s'il apparaît certain sur le plan tant expérimental que clinique, a été très largement remis en question dans les études plus récentes [7]. Ainsi la proportion de crises considérées comme crises de sevrage a-t-il diminué dans les publications (*figure 1*) et dans certaines séries ces crises ne représentent plus la majorité des crises de l'alcoolique chronique (*figure 2*).

La notion même de sevrage a été critiquée, tous les buveurs ont en effet entre leurs prises de boisson des périodes de sevrage « naturel » de 8-10 h tous les jours (notamment quand ils dorment) et la plupart ne développent pas de crises dans ces périodes [7]. En effet les crises de l'épilepsie alcoolique sont rares en fréquence. Par ailleurs, l'étude de Ng *et al.* [7] montre que la survenue des crises par rapport à la dernière prise d'alcool est aléatoire et ne suit pas une probabilité correspondant à un effet sevrage. Enfin, dans cette série, seulement 30 % des malades avaient diminué leur consommation d'alcool avant de faire une crise.

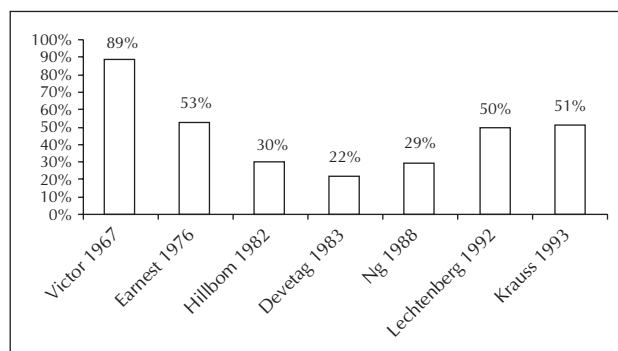


Figure 1. Crises liées à un sevrage dans les séries de la littérature. Le pourcentage des crises attribuées à un sevrage, très élevé dans la série de Victor *et al.* (1967) [15], est plus faible dans les séries plus récentes.

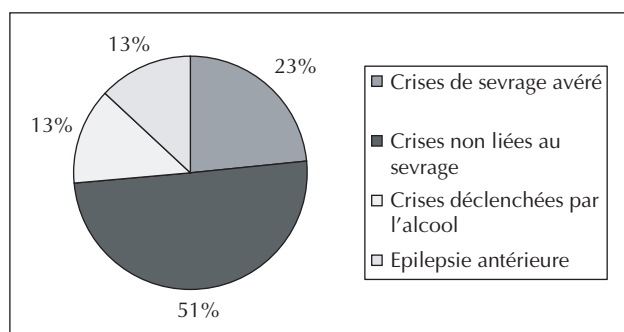


Figure 2. Types de crises observées chez des patients alcooliques (44 patients) [5].

La sémiologie de ces crises est le plus souvent généralisée tonico-clonique, survenant comme les crises de sevrage volontiers en salves [5, 11, 12] (*tableau I*). Les crises partielles sont peut-être sous-estimées mais sont mieux reconnues dans les séries plus récentes. Elles représentaient 16 % des crises dans une série récente (5) essentiellement à type de crises partielles simples motrices.

Des états de mal (non convulsifs ou convulsifs) sont régulièrement rapportés dans les séries. Ils représentent 1-10 % des crises chez l'alcoolique chronique.

L'alcoolisme est une étiologie importante d'états de mal (14 % [24] ; 10 % [25]). Le pronostic est bon dans la plupart des cas [25]. L'alcool pourrait favoriser la survenue d'états de mal partiels complexes [26, 27]. Un tableau particulier, associant crises généralisées, myoclonus d'action et syndrome cérébelleux peut s'observer, notamment dans les périodes de sevrage, pouvant ressembler à une épilepsie myoclonique progressive mais réversible après abstinence [28].

Aspects physiopathologiques en faveur d'une épiléptogenèse par l'alcool

Comme nous l'avons souligné plus haut, il existe des arguments cliniques et épidémiologiques en faveur d'une épiléptogenèse par l'alcool. Celle-ci pourrait être sous-tendue par des mécanismes physiopathologiques que nous résumons succinctement ici.

Effets électrophysiologiques et neurobiologiques de l'alcool

Il est fondamental de noter que l'alcool a des effets radicalement opposés en administration aiguë et en administration chronique

Effets aigus

L'administration aiguë d'alcool augmente le seuil convulsif (effet antiépileptique) [29]. L'effet de sevrage est bien connu depuis ces premières expériences : le seuil convulsif est abaissé quand on arrête l'administration d'alcool. L'alcool retarde l'installation de l'effet d'embrassement (*kindling*). Chez l'animal embrasé, les crises sont supprimées par l'administration aiguë d'alcool et facilitées par le sevrage [30]. Cet effet antiépileptique dépend en fait de la dose. A dose faible, l'effet pourrait être en effet différent, pro-épileptogène [31].

L'alcool a des effets neurobiologiques très nombreux. Nous signalerons ici uniquement certaines données concernant la modulation par l'alcool de la physiologie des systèmes GABA et glutamatergiques.

L'alcool est un agoniste direct du récepteur GABA-A et stimule les courants entrant Cl^- du récepteur et n'a pas d'effet sur le récepteur GABA-B [32-35].

Tableau I. Données cliniques (types de crises) et électroencéphalographiques dans une série de patients ayant des crises liées à l'alcoolisme chronique (adapté de [5]).

Groupe	1 : Crises liées à un sevrage	2 : Crises de survenue aléatoire	p
Nombre de patients	14	30	Ns
Sex ratio (F/H)	0,14	0,03	Ns
Age à l'admission	33 ± 9	45 (±10)	<0,005
Type de crise :			
GTC	12 (85 %)	25 (83 %)	Ns
CGTC en salve	1 (7 %)	11 (36 %)	Ns
Crises Partielles Complexes	0 (0 %)	0 (0 %)	Ns
Crises partielles simples	1 (7 %)	5 (16 %)	Ns
Etat de mal	1 (7 %)	2 (6 %) (focal moteur)	Ns
EEG			
Normal	12 (86 %)	22 (73 %)	Ns
Photosensibilité	1 (7 %)	2 (6 %)	Ns
Anomalies Focales	0 (0 %)	3 (10 %)	Ns
Anomalies généralisées	1 (7 %)	3 (10 %)	Ns

Tableau II. Données cliniques (suite) dans une série de patients ayant des crises liées à l'alcoolisme chronique (adapté de [5]).

Groupe	1 : Crises liées à un sevrage	2 : Crises de survenue aléatoire	P
Nombre de patients	14	30	
Nombre de crises dans les antécédents	2,1	4,8	<0,05
Signes neurologiques associés	3 (21 %)	19 (63 %)	<0,05
Durée d'intoxication			
<10 ans	10 (71 %)	6 (20 %)	<0,05
>10 ans	4 (28 %)	24 (80 %)	
Scanner Cérébral			
Normal	12(86 %)	11(36 %)	
Atrophie Cérébrale	2(14 %)	17(56 %)	<0,02
Hypodensité focale	0(0 %)	2(6 %)	

Sur les systèmes excitateurs, il n'a pas d'action sur les récepteurs non NMDA mais inhibe les courants induits, l'entrée de calcium induite et la toxicité induite par le NMDA et ses agonistes (revue dans [36, 37]).

Effets chroniques

L'administration chronique, prolongée d'alcool chez le rongeur a des effets très différents. Il n'est cependant pas toujours facile de faire la part de ce qui revient à la période de sevrage post-administration et à l'effet propre de l'alcool. Quoiqu'il en soit, les modifications induites vont dans le sens d'une augmentation de l'excitabilité.

Dans ces conditions, il existe une diminution par un phénomène de "sous-régulation" de l'expression des récepteurs GABA-A et une diminution de la sensibilité des récepteurs GABA aux agonistes [38, 39], ainsi qu'une diminution des ARNm de certaines sous-unités du récepteur [40]. Ces modifications se traduisent in vivo par une perte de certains phénomènes inhibiteurs, en particulier

d'une diminution dans l'hippocampe de l'amplitude des potentiels synaptiques inhibiteurs [41].

L'administration chronique s'accompagne d'une augmentation des taux de glutamate dans le cortex cérébral et le système limbique et d'une augmentation des récepteurs NMDA et de leurs ARNm [42-46]. Là encore, il existe un corrélat fonctionnel, avec une augmentation des réponses NMDA après administration chronique [42-46].

Au total, effets aigus et chroniques s'opposent. Après administration chronique, les modifications neurobiologiques vont dans le sens d'une hyperexcitabilité, qui serait accentuée en cas de sevrage (figure 3).

Hypothèse du kindling et de l'épilepsie alcoolique

Ballenger et Post [47] ont émis l'hypothèse que la répétition des sevrages (y compris les sevrages naturels comme le sommeil) chez l'alcoolique pouvait avoir un effet "kindling" conduisant à un abaissement progressif du seuil épiléptogène.

Les données expérimentales vont dans le sens d'un tel effet. La répétition des épisodes de sevrage chez l'animal, s'accompagne de l'apparition de crises spontanées [48] d'une augmentation du nombre de pointes et pointes-ondes chez le rat (hippocampe, corrélé avec durée, quantité et nombre d'épisodes de sevrage) [49] de l'apparition de troubles de la mémoire (50) et d'une réduction prolongée du seuil convulsif [51].

Chez l'homme, les arguments sont indirects. Dans une étude rétrospective [52], les auteurs ont montré que l'existence d'antécédents de plus de cinq hospitalisations pour programme de désintoxication (et donc de sevrage brutal) était un facteur de risque de crises. Dans une étude prospective [22, 53-55] il existait une corrélation entre crise et nombre d'épisodes d'hospitalisation antérieure.

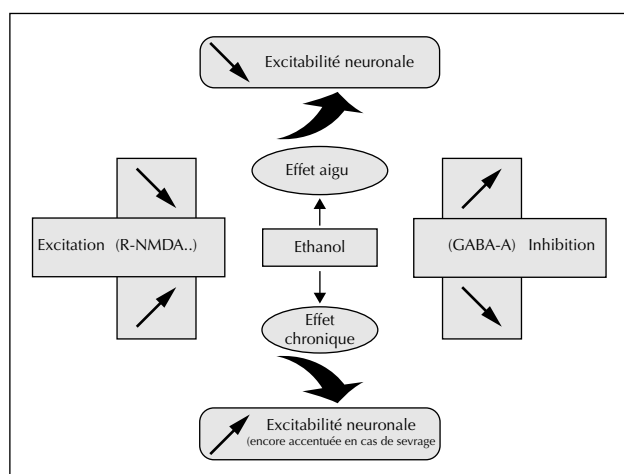


Figure 3. Physiopathologie des effets neurobiologiques de l'alcool. L'administration aiguë a un effet globalement inhibiteur tandis qu'après administration chronique, l'excitabilité cérébrale est augmentée.

Épilepsie alcoolique : une maladie en plusieurs stades ?

Nous avons proposé que les crises aléatoires et les crises liées au sevrage reflèteraient en fait les mêmes mécanis-

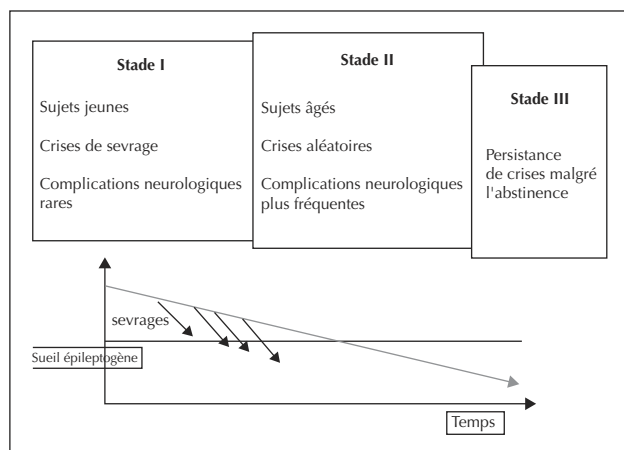


Figure 4. Classification en trois stades évolutifs de l'Épilepsie Alcoolique (voir explications dans le texte).

mes sous-jacents mais à des stades différents de l'évolution d'un même processus épileptogène.

Ces conclusions se basent sur une étude comparative de patients présentant ces deux types de crises [5]. Nous avons séparé dans cette étude des patients alcooliques présentant des crises de sevrage (Groupe 1, défini par un arrêt brutal et de l'alcoolisation (24h-7j) et des crises de survenue aléatoire (Groupe 2).

Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans les tableaux I et II.

Il apparaît que les patients qui avaient des crises non liées au sevrage (aléatoires) étaient significativement plus âgés, avaient fait plus de crises dans le passé et avaient une durée de l'alcoolisation plus longue. Les complications neurologiques de l'alcoolisme étaient également plus fréquentes, de même que l'atrophie cérébrale.

Nous avons ainsi proposé de classer l'épilepsie alcoolique en trois stades évolutifs (figure 4).

Le premier stade correspond à des sujet jeunes, n'ayant que des crises au cours d'un sevrage avéré. Les complications de l'alcoolisme chronique ne sont pas encore installées et le seuil épileptogène reste suffisamment élevé pour que les sujets ne fassent pas de crises spontanément. Le deuxième stade correspond à une maladie plus évoluée (patients plus âgés), avec un seuil épileptogène suffisamment abaissé pour que des crises spontanées non liées au sevrage apparaissent. A tous les stades des crises de sevrage sont évidemment possibles. Le premier stade est réversible, le deuxième probablement aussi, au moins en partie. Toutefois il pourrait exister un troisième stade dans lequel les modifications sont installées et dans lequel les patients pourraient continuer à faire des crises malgré l'arrêt de l'alcool.

Cette classification peut servir de base pour une approche thérapeutique, le stade I ne nécessitant pour nous aucun

traitement antiépileptique au long cours, à l'inverse des stades II et III où le seuil épileptogène est abaissé.

Conclusion

L'épilepsie alcoolique est selon nous un syndrome épileptique à part entière, dont l'originalité est sa réversibilité potentielle. Malgré sa très grande fréquence (la première cause de crises chez l'adulte), elle reste un domaine encore mal connu et dont la physiopathologie reste à mieux comprendre. □

Références

1. Hauser W. *Epidemiology of alcohol use and of epilepsy: the magnitude of the problem*. In: Porter R, Mattson R, Cramer J, Diamond I, editors. FA Davis, 1990.p. 12-23.
2. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 1266-72.
3. Giove G, Gastaut H. Alcoholic epilepsy and alcoholic precipitation of attacks in epileptics. (A clinical and electroencephalographic approach). *Rev Neurol (Paris)* 1965 ; 113 : 347-57.
4. Devetag F, Mandich G, Zaiotti G, Toffolo GG. Alcoholic epilepsy: review of a series and proposed classification and etiopathogenesis. *Ital J Neurol Sci* 1983 ; 4 : 275-84.
5. Bartolomei F, Suchet L, Barrie M, Gastaut JL. Alcoholic epilepsy: a unified and dynamic classification. *Eur Neurol* 1997 ; 37 : 13-7.
6. Commission. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989 ; 30 : 389-99.
7. Ng S, Hauser W, Brust J, Susser M. Alcohol consumption and withdrawal in new-onset seizures. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 666-73.
8. Leone M, Bottacchi E, Beghi E, et al., The ALC.E. (Alcohol and Epilepsy) Study Group. Alcohol use is a risk factor for a first generalized tonic-clonic seizure. *Neurology* 1997 ; 48 : 614-20.
9. Hillbom M. Occurrence of cerebral seizures provoked by alcohol abuse. *Epilepsia* 1980 ; 21 : 459-66.
10. Hauser W, Ng S, Brust J. Alcohol, seizures, and epilepsy. *Epilepsia* 1988 ; 29(Suppl 2) : S66-78.
11. Chan AW. Alcoholism and epilepsy. *Epilepsia* 1985 ; 26 : 323-33.
12. Mattson R. In: Porter R, Mattson R, Cramer J, Diamond I, editors. *Alcohol related seizures*. FA Davis, 1990.
13. Earnest M, Yarnell P. Seizure admissions to a city hospital: the role of alcohol. *Epilepsia* 1976 ; 17 : 387-94.
14. Lennox W. Alcohol and epilepsy. *Quart J Stud Alcohol* 1941 ; 2 : 1-6.
15. Victor M, Brausch C. The role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy. *Epilepsia* 1967 ; 8 : 1-20.

16. Victor M. *Alcohol withdrawal seizures: an overview*. In: Porter R, Mattson R, Cramer J, Diamond I, editors. FA Davis, 1990.
17. Victor M. The pathophysiology of alcoholic epilepsy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1968 ; 46 : 431-54.
18. Hauser W. Clinical findings, seizure recurrence and sibling risk in alcohol-withdrawal seizure patients. *Epilepsia* 1982 ; 23 : 439-44.
19. Vossler DG, Browne TR. Rarity of EEG photo-paroxysmal and photo-myogenic responses following treated alcohol-related seizures. *Neurology* 1990 ; 40 : 723-4.
20. Krauss GL, Niedermeyer E. Electroencephalogram and seizures in chronic alcoholism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991 ; 78 : 97-104.
21. Dam AM, Fuglsang-Frederiksen A, Svarre-Olsen U, Dam M. Late-onset epilepsy: etiologies, types of seizure, and value of clinical investigation, EEG, and computerized tomography scan. *Epilepsia* 1985 ; 26 : 227-31.
22. Lechtenberg R, Worner TM. Seizure risk with recurrent alcohol detoxification. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 535-8.
23. Meyer-Wahl JG, Braun J. Epileptic seizures and cerebral atrophy in alcoholics. *J Neurol* 1982 ; 228 : 17-23.
24. Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med* 1980 ; 69 : 657-66.
25. Alldredge BK, Lowenstein DH. Status epilepticus related to alcohol abuse. *Epilepsia* 1993 ; 34 : 1033-7.
26. Fujiwara T, Watanabe M, Matsuda K, Senbongi M, Yagi K, Seino M. Complex partial status epilepticus provoked by ingestion of alcohol: a case report. *Epilepsia* 1991 ; 32 : 650-6.
27. Bartolomei F, Nicoli F, Gastaut JL. Partial complex epileptic seizures provoked by ingestion of alcohol. *J Neurol* 1993 ; 240 : 232-4.
28. Bartolomei F, Azulay JP, Barrie M, Gastaut JL. Myoclonic alcoholic epilepsy. *Epilepsia* 1996 ; 37 : 406-9.
29. Mc Quarrie D, Fingl E. Effects of single doses and chronic administration of ethanol in experimental seizures in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1954 ; 124 : 264-8.
30. Mucha RF, Pinel JP. Increased susceptibility to kindled seizures in rats following a single injection of alcohol. *J Stud Alcohol* 1979 ; 40 : 258-71.
31. Cohen SM, Martin D, Morrisett RA, Wilson WA, Swartzwelder HS. Proconvulsant and anticonvulsant properties of ethanol: studies of electrographic seizures in vitro. *Brain Res* 1993 ; 601 : 80-7.
32. Brailowsky S, Garcia O. Ethanol, GABA and epilepsy. *Arch Med Res* 1999 ; 30 : 3-9.
33. Crews FT, Morrow AL, Criswell H, Breese G. Effects of ethanol on ion channels. *Int Rev Neurobiol* 1996 ; 39 : 283-367.
34. Davis KM, Wu JY. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism. *J Biomed Sci* 2001 ; 8 : 7-19.
35. De Witte P, Pinto E, Anseau M, Verbanck P. Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev* 2003 ; 27 : 189-97.
36. Lovinger DM, White G, Weight FF. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science* 1989 ; 243 : 1721-4.
37. Dodd PR, Beckmann AM, Davidson MS, Wilce PA. Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism. *Neurochem Int* 2000 ; 37 : 509-33.
38. Frye GD, Fincher AS. Effect of ethanol on gamma-vinyl GABA-induced GABA accumulation in the substantia nigra and on synaptosomal GABA content in six rat brain regions. *Brain Res* 1988 ; 449 : 71-9.
39. Liu Y, Deitrich RA. Role of GABA in the actions of ethanol in rats selectively bred for ethanol sensitivity. *Pharmacol Biochem Behav* 1998 ; 60 : 793-801.
40. Montpied P, Morrow AL, Karanian JW, Ginns EI, Martin BM, Paul SM. Prolonged ethanol inhalation decreases gamma-aminobutyric acidA receptor alpha subunit mRNAs in the rat cerebral cortex. *Mol Pharmacol* 1991 ; 39 : 157-63.
41. Durand D, Carlen PL. Decreased neuronal inhibition in vitro after long-term administration of ethanol. *Science* 1984 ; 224 : 1359-61.
42. Hu XJ, Ticku MK. Chronic ethanol treatment upregulates the NMDA receptor function and binding in mammalian cortical neurons. *Brain Res Mol Brain Res* 1995 ; 30 : 347-56.
43. Hoffman PL, Rabe CS, Grant KA. Ethanol and the NMDA receptor. *Alcohol* 1990 ; 7 : 229-31.
44. Hoffman PL, Tabakoff B. The role of the NMDA receptor in ethanol withdrawal. *Exs* 1994 ; 71 : 61-70.
45. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 332-40.
46. Tsai G, Coyle JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med* 1998 ; 49 : 173-84.
47. Ballenger JC, Post RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br J Psychiatry* 1978 ; 133 : 1-14.
48. Clemmesen L, Ingvar M, Hemmingsen R, Bolwig TG. Local cerebral glucose consumption during ethanol withdrawal in the rat: effects of single and multiple episodes and previous convulsive seizures. *Brain Res* 1988 ; 453 : 204-14.
49. Veatch LM, Gonzalez LP. Repeated ethanol withdrawal produces site-dependent increases in EEG spiking. *Alcohol Clin Exp Res* 1996 ; 20 : 262-7.
50. Poldrugo F, Snead 3rd OC. Electroencephalographic and behavioral correlates in rats during repeated ethanol withdrawal syndromes. *Psychopharmacology (Berl)* 1984 ; 83 : 140-6.
51. Kokka N, Sapp DW, Taylor AM, Olsen RW. The kindling model of alcohol dependence: similar persistent reduction in seizure threshold to pentylenetetrazol in animals receiving chronic ethanol or chronic pentylenetetrazol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993 ; 17 : 525-31.

52. Brown ME, Anton RF, Malcolm R, Ballenger JC. Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis. *Biol Psychiatry* 1988 ; 23 : 507-14.

53. Lechtenberg R, Worner TM. Total ethanol consumption as a seizure risk factor in alcoholics. *Acta Neurol Scand* 1992 ; 85 : 90-4.

54. Lechtenberg R, Worner TM. Seizure incidence enhancement with increasing alcohol intake. *Ann NY Acad Sci* 1992 ; 654 : 474-6.

55. Lechtenberg R, Worner TM. Relative kindling effect of detoxification and non-detoxification admissions in alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1991 ; 26 : 221-5.