

Epilepsie et maladies neurodégénératives de l'adulte

Laurent Vercueil

EFSN, Département de Neurologie, CHU, Grenoble

Correspondance:

EFSN, Département de Neurologie,
CHU, 38043 Grenoble cedex 9
<LVercueil@chu-grenoble.fr>

MOTS-CLÉS : maladies neurodégénératives, démence, Alzheimer, épilepsie

KEY WORDS: neurodegeneration, dementia, epilepsy

RÉSUMÉ – La pathologie neurodégénérative va devenir potentiellement dans les années à venir la première cause d'épilepsie du sujet adulte, en raison du vieillissement de la population occidentale. Curieusement, elle reste, comme cause d'épilepsie, très peu étudiée, tant dans ses aspects épidémiologiques, diagnostiques que thérapeutiques. Dans la maladie d'Alzheimer, environ 10 % de sujet présentent une épilepsie, nécessitant souvent le recours aux traitements antiépileptiques. Ce travail présente une revue de la littérature consacrée à ce sujet, et discute des principes thérapeutiques dans ce contexte.

ABSTRACT – Epilepsy and neurodegenerative disorders in adults

Neurodegenerative disorders in adults and neurodegenerative disorders occurring in adults are progressively recognized as one of the major causes of epilepsy. Improved health care, resulting in increased longevity, will unavoidably lead to an increase of epilepsy cases in the elderly. For example, in Alzheimer's disease, almost 10% of the patients present with seizures, eventually necessitating an antiepileptic treatment. We review available data on epidemiology, diagnosis and treatment of the epilepsies when associated with major neurodegenerative disorders. Controlled, prospective studies are lacking.

Les maladies neurodégénératives sont définies par la survenue d'une mort neuronale sélective, de début progressif et d'évolution chronique, à l'origine d'une détérioration évolutive du statut fonctionnel d'un individu. Bien que les progrès dans la connaissance de la pathogénie de ces affections permettent d'envisager de nouvelles définitions, basées sur leur origine moléculaire [1], l'absence de marqueur biologique fiable conduit à établir la grande majorité de ces diagnostics sur des bases cliniques, parfois radiologiques, après exclusion de causes métaboliques, toxiques ou infectieuses d'une symptomatologie neurologique d'installation progressive. C'est la sélectivité de la perte neuronale qui est à

l'origine de la diversité clinique, essentiellement distribuée selon deux axes (avec de fréquents recouvrements), moteurs et cognitifs.

Les maladies neurodégénératives intéressent deux populations distinctes : d'une part, les sujets jeunes, enfants ou adultes jeunes, sous la forme d'affections rares, où l'implication génétique est majeure et dont il ne sera pas question dans ce travail consacré à l'adulte. D'autre part, la population âgée, avec des affections d'une grande fréquence (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, autres démences...), où la contribution génétique est moindre, généralement introduisant la notion de susceptibilité, et l'influence de l'environnement plus mar-

quée. L'âge constituant le facteur de risque prépondérant de ces pathologies, le vieillissement continu de la population occidentale va conduire les praticiens à rencontrer de plus en plus souvent ces pathologies et la co-morbidité qui s'y associe. L'épilepsie, dans ce contexte, soulève de nombreux problèmes diagnostiques et thérapeutiques, qui seront explorés dans ce travail.

Il est important à ce stade de distinguer l'épilepsie rencontrée chez le sujet âgé à l'occasion -ou révélatrice, d'une affection neurodégénérative, de la crise épileptique symptomatique aiguë, survenant chez un sujet débilité par un affection évoluée, retentissant sur les fonctions homéostatiques (déshydratation, infections, iatrogénèse...). Bien que la distinction ne soit pas toujours évidente, les paragraphes qui suivent ne s'intéressent qu'à l'épilepsie, en tant qu'affection caractérisée par la répétition de crises non provoquées.

Épilepsie du sujet âgé : place de l'étiologie neurodégénérative

L'âge constitue un facteur de risque indépendant à la fois pour la pathologie neurodégénérative [2, 3], et pour l'épilepsie [4-8]. Environ 1 % des sujets âgés de plus de 65 ans présentent une épilepsie, ce qui signifie, avec l'augmentation en taille de cette population, qu'environ un quart des épilepsies nouvellement diagnostiquées appartient à cette tranche d'âge [7-15]. Au sein de cette population, l'étiologie cérébrovasculaire est largement dominante, mais la pathologie tumorale, traumatique et neurodégénérative tiennent des rôles à peu près équivalents numériquement, évalués chacun autour de 10 % [7-15]. Il est toutefois important de signaler que, contrairement à la mise en évidence immédiate d'une étiologie acquise à une épilepsie débutante (accident vasculaire cérébral, néoplasie intracrânienne ou une séquelle post-traumatique), il n'existe pas de marqueur anatomique fiable du processus dégénératif. Le lieu de cause à effet entre un processus démentiel et une épilepsie peut n'apparaître que rétrospectivement, avec l'évolution de la maladie, et échapper par exemple à une étude transversale. Ainsi, le taux important d'épilepsies tardives classées " cryptogéniques " dans les études chez le sujet âgé (variant de 11 à 52 % dans une revue de la littérature récente [16]) peut relever de ce biais. Une étude portant sur 341 premières crises survenant après 60 ans rattachait celles-ci à un état démentiel dans 7 % des cas, tandis que 32 % étaient classées cryptogéniques [16]. Lorsqu'elles sont définies par la survenue d'au moins deux crises non provoquées, 11,7 % des épilepsies débutant chez le sujet âgé sont attribuées à une démence [12]. En tenant compte des réserves évoquées à propos du groupe étiologique dit « cryptogénique » (concernant l'épilepsie du sujet âgé à tout le moins), on peut considérer que le chiffre moyen de 10 % fourni par les études constitue une approche « par en dessous »

de la contribution de la pathologie dégénérative à l'épilepsie du sujet âgé. En pratique, l'évaluation systématique des fonctions cognitives après une première crise chez un sujet âgé dont le bilan étiologique (comprenant une imagerie cérébrale) est négatif, représenterait une approche raisonnable, d'autant que de nombreux tests (comme le test de Folstein) sont maintenant disponibles et simples d'utilisation, dans les services de neurologie.

Affectations neurodégénératives de l'adulte : place de l'épilepsie

Maladie d'Alzheimer

À l'avenir, la maladie d'Alzheimer (MDA) va constituer une part grandissante de l'activité du neurologue, qu'il soit praticien en ville, hospitalier, voire sur-spécialisé, par exemple en épileptologie. On estime à près de 10 % de la population âgée de plus de 65 ans, la tranche susceptible d'être touchée par cette affection. Après l'âge de 65 ans, l'incidence et la prévalence de la MDA double tout les 5 ans [3]. Il est remarquable que l'épilepsie n'ait pas fait l'objet de plus de travaux dans cette population. Que ce soit dans les ouvrages d'épileptologie [17-20], ou dans ceux consacrés à la MDA [21-23], on ne trouve pas de chapitres consacrés à cette classe étiologique, aux spécificités des prise en charges, etc...

Pourtant, tout indique que la MDA constitue un facteur de risque pour la survenue d'une épilepsie. Dans une étude prospective portant sur 44 sujets cliniquement suspects de MDA à un stade avancé et suivis durant 90 mois, 7 (16 %) ont eu au moins une crise tonico-clonique généralisée au cours du suivi, aucune crise n'étant relevée dans le groupe témoin suivi sur une période équivalente [24]. Une étude retrospective des données épidémiologiques de Rochester, Min, montrait que la présence de l'affection multipliait par six le risque de crise épileptique, ce risque étant encore plus élevé pour les autres types de démence [25]. Contrairement à l'étude précédente, qui laissait suspecter un lien privilégié entre le caractère avancé de la MDA et la survenue de crises, les crises avaient été observées pour certaines observations dans les 6 premiers mois de la maladie, témoignant d'une co-morbidité précoce possible [25]. Au sein de la population démente de plus de 55 ans d'un service de psychiatrie, une prévalence de crises récurrentes a été mesurée à 9,1 %, avec une incidence moyenne de 2,3 crises par an pour les sujets épileptiques [26].

Le risque d'imprécision lié à l'utilisation de critères cliniques diagnostiques a conduit certains auteurs à étudier rétrospectivement la prévalence de crises épileptiques au sein de séries autopsiques, pour lesquelles le diagnostic de MDA était définitivement assis. Dans la série de Rochester, le diagnostic neuropathologique de MDA était associé à un risque d'épilepsie dix fois supérieur par rapport aux sujets non déments [27]. Dans une étude descriptive por-

tant sur 56 patients dont le diagnostic était également fondé sur l'autopsie, 11 % des sujets avaient présenté des crises d'allure tonico-clonique généralisée [28]. Une autre étude donnait un chiffre de 77 patients épileptiques (17 %) parmi 446 sujets dont la MDA était vérifiée anatomiquement [29]. Ainsi, les chiffres obtenus à partir de séries autopsiques diffèrent peu de ceux fournis par les études cliniques. Une approximation d'environ 10 % de sujets épileptiques (avec des crises partielles ou généralisées) au sein de la population présentant une MDA, ou une démence non spécifiée, doit représenter une estimation valable. Il est intéressant, en parallèle avec le chapitre précédent, de relever qu'environ 10 % des épilepsies du sujet âgé est lié à une démence, et que la même proportion (10 %) de sujet dément paraît souffrir d'une épilepsie. En se basant sur ces chiffres et en considérant les projections démographiques en France, l'association d'une épilepsie et d'une MDA pourrait concerner dans les années à venir environ 40 000 sujets, soit près de 20 % de l'ensemble de la population épileptique. Ce chiffre impressionnant contraste avec l'absence de couverture par les ouvrages de référence mentionnés plus hauts.

Peu de données sont disponibles concernant le type de crises épileptiques associées à la MDA. Le plus souvent des crises d'allure tonico-clonique généralisée sont rapportées, mais il peut s'agir d'un biais lié au caractère rétrospectif de la majeure partie des études revues ci-dessus. Les crises partielles limitées à une aura subjective, ou à une rupture de contact accompagnée d'automatismes alimentaires peuvent également être de diagnostic difficile, y compris pour l'entourage, compte tenu de la détérioration intellectuelle. Un état de mal partiel complexe a toutefois été rapporté chez deux sujets de 71 et 85 ans, dont une MDA était diagnostiquée après autopsie [30]. Un état démentiel était connu chez le deuxième sujet depuis plus de 5 ans, alors qu'il s'agissait d'un mode de révélation chez le premier. L'association à des myoclonies est également fréquemment mentionnée. Toutefois, il est important de souligner certains points : si les myoclonies sont relativement fréquentes (proche de 10 %) au cours de la MDA [27,31-33], et constituent un facteur de mauvais pronostic évolutif [28], elles ne s'associent pas toujours avec une épilepsie, pouvant même survenir au sein de deux populations indépendantes, comme dans l'étude de Rochester [27]. La distinction difficile entre les myoclonies à caractère épileptique (c'est à dire associées à une décharge de pointes-ondes ou polypointes-ondes généralisées ou focalisées) et les myoclonies corticales, dont seul le rétomoyennage permet de mettre en évidence un événement cortical précédant l'activation musculaire, explique peut-être ce risque de confusion [33, 34]. Dans la MDA, les myoclonies corticales, de faible amplitude, distales, réalisent l'aspect classique de « minipolymyoclonus » difficile à distinguer d'un tremblement [35, 36]. Il n'existe actuellement aucune donnée dans la littérature

permettant d'affirmer que le minipolymyoclonus constitue un facteur de risque pour la survenue de crises épileptiques.

Par ailleurs, certains biais sont toujours possibles, affectant même les études neuropathologiques : Le rôle du traitement neuroleptique dans l'abaissement du seuil épileptogène, favorisant la survenue de crises, n'est pas toujours bien apprécié. Dans une étude, le dosage moyen des neuroleptiques était plus élevé dans le groupe avec crises que dans le groupe sans crise [26]. La co-morbidité pathologique de la MDA, en raison de l'âge des sujets affectés est élevée, avec, par exemple, 45.5 % des cas présentant des lésions d'athérosclérose cérébrale dans une série autopsique, dont un grand nombre avec des lésions ischémiques cérébrales [37]. Or, la pathologie cérébrovasculaire constitue la principale cause d'épilepsie du sujet âgé. Les démences mixtes toutefois ne semblent pas s'associer avec une incidence particulièrement élevée de crises épileptiques [38].

En pratique, la présence d'une épilepsie chez un sujet présentant une MDA est associée à un excès de mortalité [39], bien que la survenue d'accidents ne semble pas plus fréquente dans cette population [26]. La survenue d'une épilepsie au cours d'une MDA pourrait être associée à un profil évolutif défavorable [40] bien que ce résultat n'ait pas été retrouvé par l'ensemble des études mentionnées ci-dessus [25-29]. Les principes qui vont orienter la prise en charge thérapeutique vont donc s'adosser à ces deux points majeurs : Premièrement, l'épilepsie est relativement peu active, et retentit modérément sur le statut fonctionnel du sujet. Deuxièmement, en raison des troubles cognitifs, des thérapeutiques associées, la tolérance clinique du traitement antiépileptique doit être privilégiée, au risque d'aggraver le syndrome démentiel [41]. En cela, le choix thérapeutique diffère peu des principes pharmacologiques à respecter en face d'un sujet âgé [42].

En marge de la maladie d'Alzheimer : syndrome de Down, sclérose hippocampique avec démence, MDA à début précoce, épilepsies à masque MDA

Une épilepsie est fréquemment associée au syndrome de Down (trisomie 21), intéressant l'enfant (syndrome de West, syndrome de Lennox-Gastaut), mais également l'adulte après la troisième décennie, lorsqu'il est affecté du processus démentiel dégénératif reproduisant les lésions neuropathologiques de la MDA [43]. Dans ce dernier cadre, la prévalence de l'épilepsie augmente rapidement avec l'âge [44], atteignant 46 % de cette population après 50 ans [45]. Dans une étude portant sur 289 individus, la présence d'une démence était associée à un âge plus avancé (OR 3,56, 1,2-11,57 à 95 % IC), à la survenue d'une épilepsie (OR 9,579, 3-79-26,18 à 95 % IC) et à la

présence de myoclonies (13 % dans la population démente contre 0,8 % dans la population non démente) [46]. L'épilepsie à début tardif du syndrome de Down est donc bien caractérisée, associant des myoclonies et des crises tonico-cloniques généralisées, avec un EEG recueillant des pointes-ondes généralisées, ayant fait évoquer le diagnostic syndromique d'« épilepsie myoclonique sénile » [47]. Le terme d'« épilepsie myoclonique tardive du syndrome de Down » a également été proposé, sur les mêmes bases [48,49]. Un effet aggravant de la phénytoïne a d'ailleurs été rapporté dans ce contexte, l'aggravation portant d'ailleurs davantage sur les fonctions cognitives que sur l'épilepsie *per se* [50].

Le cadre de la démence avec sclérose hippocampique « pure » a été récemment décrit [51, 52]. Il s'agit de sujets déments, dont l'autopsie ne démontrait la présence d'aucune autre lésion qu'une dégénérescence sévère avec gliose de l'hippocampe, portant en particulier sur le secteur CA1 et le subiculum. Ce tableau neuropathologique a été retrouvé chez 0,4 % des cerveaux émanant d'une banque de sujets déments [51]. La sclérose hippocampique unilatérale représente une lésion bien connue des épiléptologues, à l'origine du tableau « classique » de l'épilepsie temporomésiale, et rencontrée en l'absence de démence. De rares observations d'épilepsie au cours de la démence avec sclérose hippocampique pure ont été rapportées [53, 54], mais les données actuelles ne permettent pas de penser que la prévalence de l'épilepsie soit différente dans cette population par rapport à la MDA [55].

Les MDA à début précoce constituent des présentations de l'affection pour lesquelles les contributions de la génétique sont les plus avancées. Différentes mutations de la Preseniline 1 (PS1) ont été retrouvées dans une importante proportion (jusqu'à 50 % selon les études) des MDA à début précoce de transmission autosomique dominante [56]. Plusieurs familles porteuses de différentes mutations de la PS1 présentaient une épilepsie avec myoclonies [57-62], compatible avec le diagnostic syndromique d'épilepsie myoclonique progressive de l'adulte [63]. Les cas de mutation de la PS2 sont plus rares, mais l'association à une épilepsie a été signalée également dans ce cadre.

Enfin, il n'est pas inutile de rappeler que certaines épilepsies peuvent prendre le masque de MDA. Trois patients adultes présentant des troubles de la mémoire évoluant depuis un à quatre ans, ont vu, au cours du suivi spécialisé dans un centre de mémoire, leurs performances cognitives évaluées par l'échelle de Wechsler se détériorer au cours du temps. L'instauration d'un traitement anti-épileptique, ou la modification de celui-ci lorsque l'épilepsie était connue, permettait de corriger les déficits constatés [64]. D'autres observations similaires existent, qui méritent que l'étiologie épileptique soit systématiquement évoquée devant certaines atypies dans la présentation dementielle [65, 66].

Démences fronto-temporales

Les démences fronto-temporales (DFT) constituent un groupe d'affections réunies sur la base d'une sémiologie reposant sur l'atteinte prédominante des lobes frontaux et temporaux antérieurs, avec une atteinte neuropathologique distincte de la MDA [67]. La prévalence de ces affections pourrait s'établir autour de 15 % des sujets déments [68], ou 1 DFT pour 6 MDA [67]. Aucune étude n'a porté spécifiquement sur l'incidence de l'épilepsie dans cette population, mais les études descriptives portant sur des séries importantes ne signalent pas cette comorbidité. Les sous-classes diagnostiques des DFT, la démence sémantique, l'aphasie non fluente progressive primaire et la démence frontale (anciennement maladie de Pick) ne présentent pas non plus d'association spécifique avec une épilepsie. En revanche, le tableau de démence fronto-temporal avec parkinsonisme lié au chromosome 17 (FTDP-17q), décrit initialement en 1994 [69] a été associé à la présence d'une épilepsie de façon répétée [70, 71] bien qu'elle ne fasse pas partie du tableau classique [72, 73].

Maladie de Creutzfeldt-Jacob

Les myoclonies et les crises épileptiques ne sont pas rares au cours de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Dans la série de 230 cas sporadiques publiés au milieu des années 80, les crises épileptiques affectaient près de 8 % des sujets au cours de l'affection, tandis que des myoclonies étaient relevées dans 88 % des cas [74]. La présentation clinique initiale de l'affection ne comprenait des crises épileptiques que dans 0,4 % des cas. Dans une série plus récente, la prévalence de l'épilepsie s'élevait à 12 % des cas [75]. Lorsque l'épilepsie est révélatrice de l'affection, une épilepsie partielle continue [76, 77], un état de mal partiel [78, 79] ou généralisé [80], ont été rapportés. En présence des anomalies EEG généralisées ou latéralisées périodiques évocatrices [74, 75, 81, 82], le diagnostic d'état de mal épileptique peut également être abusivement porté, surtout en présence d'une altération cognitive avancée. La distinction entre état de mal partiel non convulsif et activité périodique latéralisée peut-être délicate, avec une frontière théorique à 1 Hz qui peut sembler arbitraire (*figure 1*).

Les autres prionopathies s'associent exceptionnellement à une épilepsie : dans la nouvelle variante de la MCJ liée à l'encéphalite spongiforme bovine, les crises épileptiques ne sont pas rapportées. Une observation dans une forme familiale de MCJ liée à une mutation du codon 129 de la protéine prion a été révélée par un état de mal frontal [83]. Dans l'insomnie fatale familiale ou la maladie de Gerstmann-Straussler-Schenker l'épilepsie semble exceptionnelle.

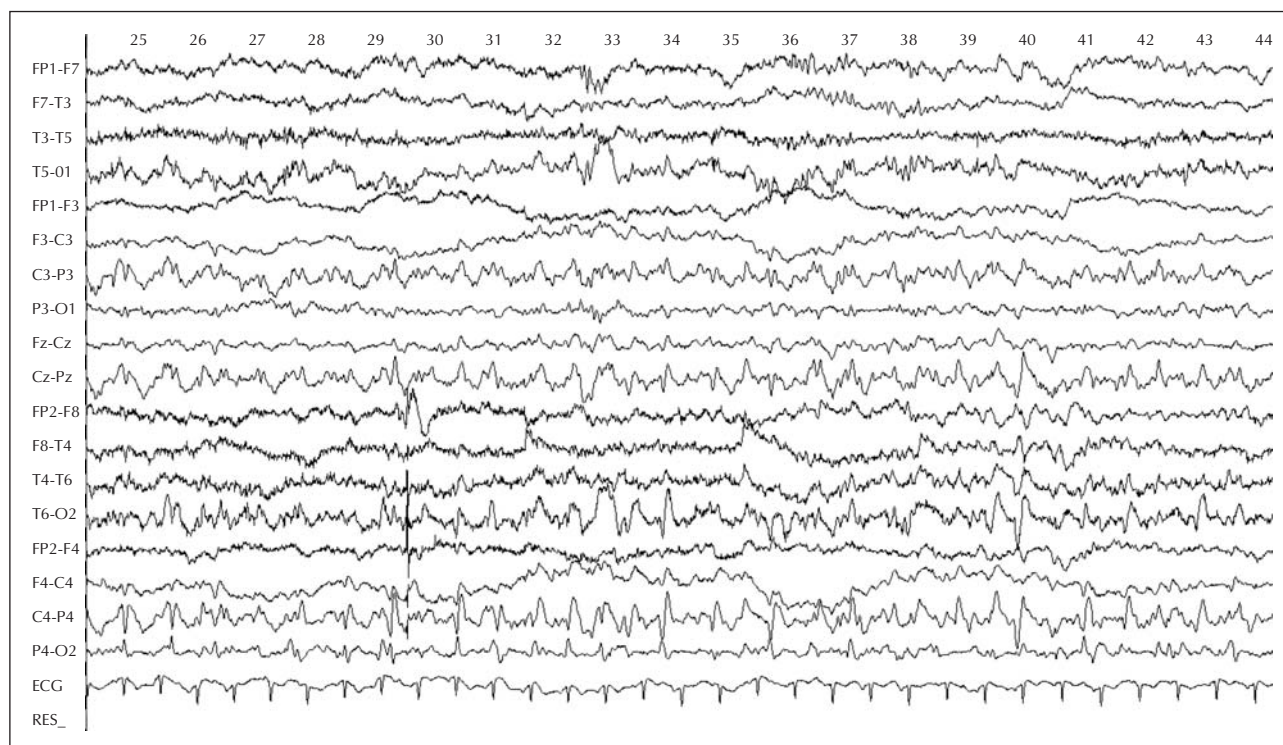


Figure 1. Femme de 63 ans, présentant depuis plusieurs mois des troubles visuels et une maladresse du membre supérieur gauche d'aggravation progressive. Au cours de l'EEG, mise en évidence de myoclonies négatives du membre supérieur gauche. Cliniquement, posture dystonique et apraxie du membre supérieur gauche. Présence d'une activité périodique continue d'ondes à front raide de la région centropariétale droite. L'évolution ultérieure et l'analyse neuropathologique confirment le diagnostic évoqué de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens

La maladie de Parkinson ne s'accompagne pas d'une épilepsie. Compte tenu de la prévalence relativement élevée de ces deux pathologies et de leur évolution au long cours, la coïncidence fortuite d'une épilepsie et d'une maladie de Parkinson peut être estimée. Un calcul simple, croisant les prévalences de chacune des affections dans la population âgée, donne ainsi un chiffre de l'ordre de 1 à 2 cas pour 100 000 habitants de plus de 60 ans, ce qui est faible et explique que les études de co-morbidité ne détectent pas cette association [84-85], sauf exception [86]. En revanche, dans les rares observations où ces pathologies ont pu co-exister, il a semblé intéressant à plusieurs auteurs de relever un certain antagonisme entre le cours évolutif de chacune des affections. Ainsi, le développement d'un syndrome parkinsonien chez un sujet épileptique accompagnerait une diminution dans la fréquence des crises. Ceci avait été observé par Yakovlev en 1928 chez des sujets victimes du syndrome parkinsonien post-encéphalitique, qui présentaient initialement des crises convulsives, et chez qui le développement du syndrome parkinsonien s'accompagnait d'une diminution puis d'une disparition de l'incidence des crises [87]. Urechia et Elekes, puis Urechia et Mihalescu [88] rapportaient également le cas d'un sujet qui présentait depuis l'âge de

2 ans des crises épileptiques, et qui, à 42 ans, développait un syndrome parkinsonien s'accompagnant d'une disparition des crises. Chez ce sujet l'étude anatomique montrait des lésions de la substance noire, mais également du globus pallidus et du striatum. Les cas d'authentiques Maladies de Parkinson (établies cliniquement) développées dans un contexte d'épilepsie sont plus rares [89-92]. Chez ces sujets, deux observations ont été réalisées : d'une part, la survenue de crises s'accompagne d'une diminution transitoire dans l'expression clinique de la maladie de Parkinson [89-91], observation compatible avec l'effet positif qui a également été relevé au cours de séances d'électro-convulsothérapie chez des sujets parkinsoniens déprimés [93-95], d'autre part, la diminution de la fréquence des crises au cours du développement de la symptomatologie parkinsonienne [91]. Cette dernière observation est la plus intéressante, car elle suggère un rôle joué par les ganglions de la base dans le contrôle des crises épileptiques, bien que de nombreux points de discussion demeurent [91, 96].

Des myoclonies d'origine corticale ont été relevées au cours de maladie de Parkinson, dont certaines déclenchées par la stimulation lumineuse intermittente, conduisant à discuter une épilepsie photosensible [92, 97]. Dans certaines formes d'atrophie multisystémique des myoclo-

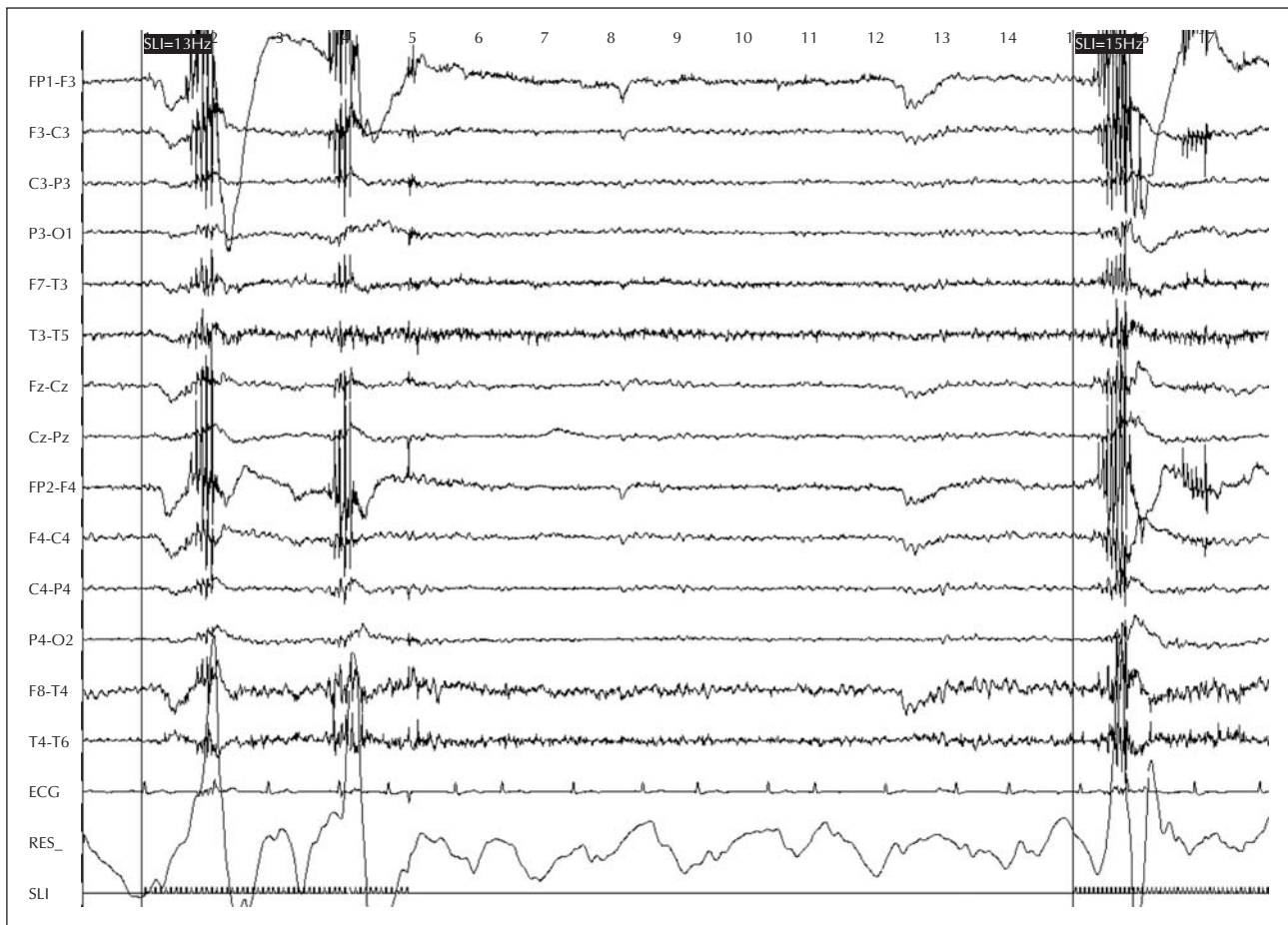


Figure 2. Homme de 74 ans, présentant un syndrome parkinsonien doparésistant. Hospitalisé à la suite d'un malaise avec perte de connaissance. EEG dépourvu d'anomalies en dehors de la stimulation lumineuse intermittente (SLI). Au cours de la SLI survenue de myoclonies axiales et appendiculaires de grande amplitude accompagnées de potentiels à prédominance antérieure sur l'EEG, d'origine musculaire : réponse photomyogénique.

nies déclenchées par la stimulation lumineuse ont été rapportées [98]. Il persiste dans la littérature un certain flou autour des diagnostics de myoclonus photique, myoclonie corticale réflexe induite par la stimulation visuelle, réponse photomyogénique et réponse photomyoclonique. Il n'est pas dans le propos de cet article d'aborder cette question. Il doit être toutefois rappelé qu'une réponse photomyogénique n'est pas inhabituelle dans la population âgée, et qu'elle peut être observée chez des sujets parkinsoniens. Sur le plan EEG, cette réponse s'accompagne de potentiels d'origine musculaire sur les dérivations antérieures qui peuvent parfois en imposer pour une activité d'origine épileptique (figure 2). Certaines des figures illustrant les articles rapportant des sujets parkinsoniens « photosensibles » sont évocatrices de ce diagnostic [92, 97].

Dans les syndromes parkinsoniens « plus », il est occasionnellement fait mention d'épilepsie [99-101], mais il est difficile d'exclure, sur la base des informations four-

nies, la possibilité de crises symptomatiques aiguës, chez des sujets débilisés par l'évolution dramatique de leur pathologie. Dans ces pathologies, les lésions neuropathologiques ne se limitent plus, comme dans la maladie de Parkinson, au secteur des ganglions de la base, et compromettent la fonction corticale, partant, sont susceptibles d'organiser une activité épileptique.

Pathologies neurodégénératives de l'adulte jeune

Chez l'adulte jeune souffrant d'une pathologie neurodégénérative, l'épilepsie est plus fréquemment rencontrée. Il peut s'agir de crises partielles ou de crises tonico-cloniques généralisées isolées, mais un tableau complet d'épilepsie myoclonique progressive, associant crises épileptiques, myoclonies et détérioration cognitive, peut également survenir chez l'adulte. Dans ce contexte, les étiologies rencontrées chez l'enfant peuvent se rencontrer de manière exceptionnelle chez l'adulte [102], mais certaines causes, comme la maladie d'Alzheimer à début pré-

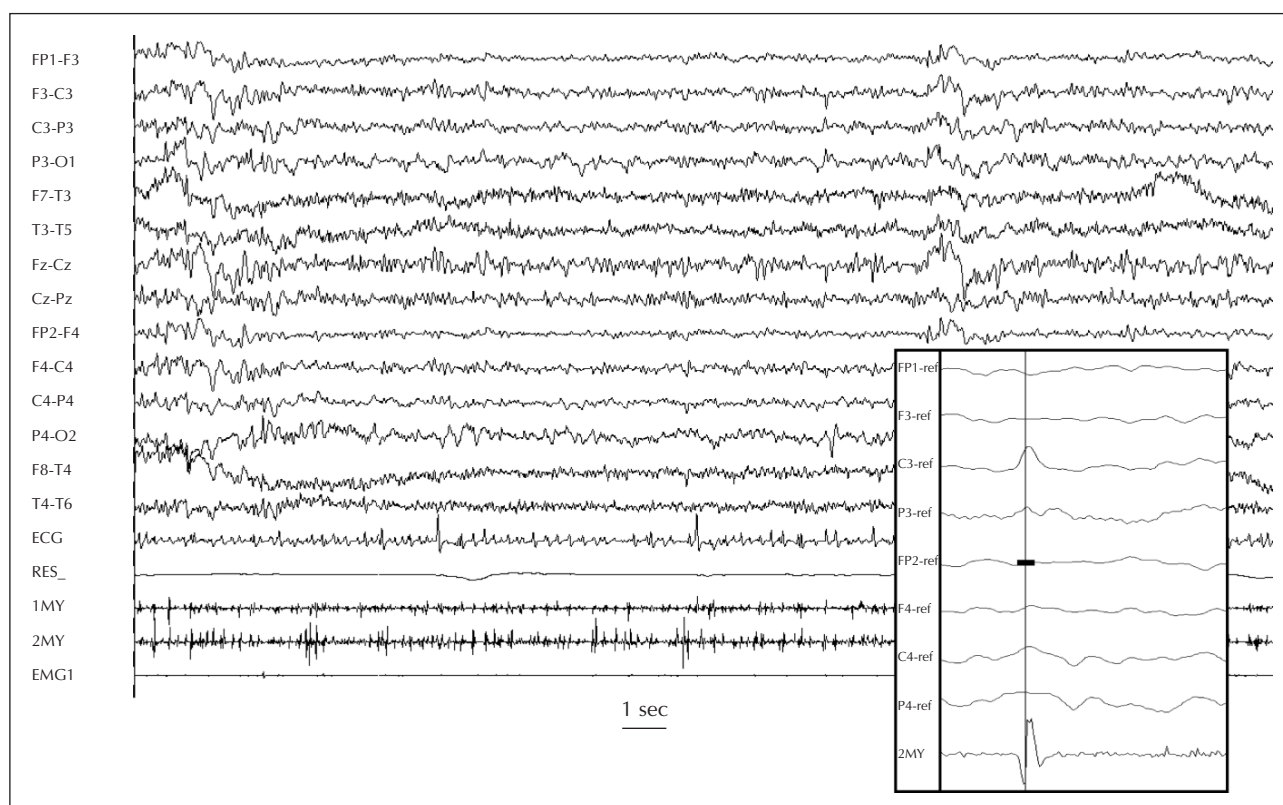


Figure 3. Femme de 35 ans présentant un tableau progressif de démence avec troubles visuels, crises généralisées tonico-cloniques rares et myoclonies d'action invalidantes (Maladie de Kufs confirmée par le prélèvement neuropathologique (biopsie cérébrale)). L'EEG montre la présence de pointe-ondes au vertex. La SLI est à l'origine d'une réponse photoparoxystique. Le moyennage rétrograde à partir de myoclonies du membre supérieur droit montre la précession par une onde positive de la région centrale gauche.

coce liée à la mutation de la préséniline 1, discutée ci-dessus, sont plus spécifiques [63]. La forme adulte de la céréoïde-lipofuscinose, ou maladie de Kufs, a été distinguée en deux types en fonction de la présentation clinique, le type B ne comprenant pas d'épilepsie, tandis que le type A réalise le tableau d'épilepsie myoclonique progressive de l'adulte [103]. L'affection se caractérise par un trouble visuel d'installation progressive, des crises généralisées tonico-cloniques peu fréquentes, des myoclonies corticales réflexes invalidantes, et une démence secondaire, avec une évolution vers le décès en 10 ans en moyenne après le début [102-104]. Les EEG enregistrent des décharges de pointe-ondes généralisées, et une photosensibilité présente dès les basses fréquences (figure 3). Le diagnostic ne peut souvent être porté que sur la seule biopsie cérébrale.

Les mitochondriopathies de révélation à l'âge adulte peuvent comporter une épilepsie. Dans une série de 14 patients dont l'affection avait débuté entre 7 et 44 ans, trois avaient un tableau d'épilepsie myoclonique progressive dans le contexte d'un MERRF, et deux autres sujets, qui étaient porteurs de la mutation du MERRF, mais une présentation clinique atypique, toutefois compatible égale-

ment initialement avec une épilepsie myoclonique progressive [105]. Quatre des 5 patients présentant un tableau de MELAS souffraient de crises partielles motrices, le cinquième de crises d'allure généralisée d'emblée [105]. Une série plus ancienne faisait mention d'un début possible de l'affection entre 3 et 65 ans [106]. Un début à 29 ans a également été observé récemment chez un sujet présentant une mutation de l'ADN mitochondrial dans un contexte de crises généralisées, myoclonies, troubles psychiatriques et myopathie [107]. Dans la maladie de Huntington, le tableau d'épilepsie myoclonique progressive peut être rencontré dans les formes infantiles [102, 108]. La survenue d'une épilepsie à l'âge adulte paraît plus rare, mais a été signalée [109]. Un tableau d'épilepsie myoclonique progressive apparue vers l'âge de 24 ans, a été rencontré chez un sujet présentant une mutation sur le gène de la neuroserpine [110], incitant à classer les neuroserpinopathies parmi les causes possibles d'épilepsie myoclonique progressive de l'adulte. La DRPLA (*dentatorubral-pallido-luysian atrophy*) associée à un syndrome démentiel, une ataxie, des mouvements anormaux et une épilepsie [111]. Des débuts ont été décrits à l'âge adulte, jusqu'à 69 ans [102]. Parmi les atrophies spinocérébelleu-

ses (SCA), une épilepsie a été rencontrée chez 9 des 11 membres étudiés dans deux familles porteuses d'une expansion trinuécléotidique CAG du gène TBP de la SCA 17 [112, 113]. Dans la maladie de Wilson, l'épilepsie est fréquente, relevée chez 6 % des sujets d'une grande série [114].

Principes de la prise en charge d'une épilepsie au cours d'une maladie neurodégénérative de l'adulte

Une fois éliminée la possibilité d'une crise symptomatique aiguë (essentiellement, hypoglycémie, hyponatrémie, causes toxiques et médicamenteuses), la question d'un traitement antiépileptique est abordée. Bien qu'il n'existe pas de consensus à ce propos, il est possible d'orienter la prise en charge médicale à partir des principes suivants : 1) le maniement des antiépileptiques est compliqué chez le sujet âgé par de nombreux facteurs pharmacodynamiques : les traitements associés sont fréquents et les interactions nombreuses, l'albuminémie et la clairance rénale sont diminuées, l'augmentation de la masse adipeuse peut augmenter le volume de distribution des drogues liposolubles et modifier la demi-vie de celles-ci, le métabolisme hépatique est altéré, etc. ; 2) La sensibilité neuropsychique aux psychotropes (incluant les antiépileptiques) est augmentée, particulièrement en présence d'un syndrome démentiel : la sédation est majorée, une confusion peut rapidement survenir, des manifestations psychiatriques ou une aggravation cognitive peuvent être directement liées au traitement ; 3) La sévérité de l'épilepsie doit faire l'objet d'une évaluation. Certaines études ont montré que les crises ne modifiaient pas ou peu la morbidité (y compris liée aux chutes) dans des populations institutionnalisées surveillées.

Les recours médicamenteux sont donc tempérés par les considérations précédentes. Le traitement de choix permettra un contrôle satisfaisant des manifestations critiques, avec une toxicité d'organe et des interactions médicamenteuses limitées, ainsi qu'une tolérance neuropsychique correcte. Dans la population âgée, de nombreux articles de revue ont discuté de ce choix [6-14]. Dans ces travaux, les recommandations portent logiquement sur l'utilisation d'une monothérapie, en soulignant l'intérêt des traitements antiépileptiques à large spectre, comme le valproate, la lamotrigine, ou des traitements aux effets cognitifs limités, comme la phénytoïne, la gabapentine. Peu de travaux originaux évaluant la tolérance et l'efficacité des traitements antiépileptiques ont été dédiés spécifiquement à la population âgée, avec l'exception de la lamotrigine, qui a été jugée aussi efficace et mieux tolérée que la carbamazépine dans cette population [115]. Parmi les nouveaux antiépileptiques, le levetiracetam, le topiramate, l'oxcarbazépine, n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez le sujet âgé.

Une introduction très progressive du traitement, une surveillance étroite des paramètres de la tolérance biologique et une évaluation clinique soigneuse de la tolérance clinique font partie des mesures systématiques. Dans le contexte d'une affection neurodégénérative, l'efficacité peut être d'évaluation difficile et la surveillance EEG de peu d'utilité (anomalies témoignant du processus dégénératif sous-jacent). Le recours à des indices indirects de l'efficacité (diminution des traumatismes liées aux chutes, amélioration de la vigilance, etc.) doit alors être utilisé. Indéniablement, l'épilepsie rencontrée dans la pathologie neurodégénérative de l'adulte jeune, relève d'une prise en charge différente. Plus active, elle traduit l'agressivité du processus pathologique sous-jacent, et nécessite fréquemment le recours à des associations pharmacologiques. Dans cette population, la tolérance biologique et clinique de ces traitements est généralement meilleure, et des polythérapies rationnelles sont souvent indiquées, comme par exemple, dans les épilepsies myocloniques progressives (voir article de Pierre Genton dans ce volume).

Conclusion

Il est frappant de constater combien l'épilepsie rencontrée dans la pathologie neurodégénérative est sous-estimée. Peu de travaux originaux lui sont consacrés et les articles de revue établissant les grandes lignes du diagnostic, de la prise en charge, manquent.

L'épilepsie fait pourtant partie du tableau clinique de certaines pathologies neurodégénératives les plus fréquentes, dont la maladie d'Alzheimer. À ce titre, il est probable que les neurologues deviennent de plus en plus concernés à l'avenir, et sollicitent des recommandations dans sa prise en charge. □

Références

1. Williams A. Defining neurodegenerative diseases. *Br Med J* 2002 ; 324 : 1465-6.
2. Van Duijn CM. Epidemiology of the dementias : recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 60 : 478-88.
3. McCullagh CD, Craig S, McIlroy SP, Passmore AP. Risk factors for dementia. *Adv Psychiatr Treatment* 2001 ; 7 : 24-31.
4. Loiseau J, Loiseau P, Duché B, Guyot M, Dartigues JF, Aublet B. A survey of epileptic disorders in Southwest France : seizures in elderly people. *Ann Neurol* 1990 ; 27 : 232-7.
5. Hauser WA, Annegers J, Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota : 1935-1984. *Epilepsia* 1991 ; 34 : 453-68.
6. Thomas RJ. Seizures and epilepsy in the elderly. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 605-17.
7. Anonymous. Special groups of patients. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2003 ; 44(Suppl.6) : 77-8.

8. Rowan AJ. Epilepsy and the elderly. *Epilepsy Behav* 2000 ; 1(Suppl) : S12-S14.
9. Sirven JI. Acute and chronic seizures in patients older than 60 years. *Mayo Clin Proc* 2001 ; 76 : 175-83.
10. Masnou P. Epilepsie du sujet âgé. *Lett Neurol* 2001 ; 5 : 337-41.
11. Peinemann A, Stefan H. Altersepilepsie. *Nervenartz* 1998 ; 69 : 110-6.
12. Van Cott AC. Epilepsy and EEG in the elderly. *Epilepsia* 2002 ; 43(Suppl.3) : 94-102.
13. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000 ; 355 : 1441-6.
14. Tallis R, Boon P, Perucca E, Stephen L. Epilepsy in elderly people : management issues. *Epileptic Disord* 2002 ; 4(Suppl.2) : S33-S39.
15. Trinka E. Epilepsy : comorbidity in the elderly. *Acta Neurol Scand* 2003 ; 108(Suppl.180) : 33-6.
16. Granger N, Convers P, Beauchet O, Imler D, Viallon A, Laurent B, Michel D. Première crise d'épilepsie chez le sujet de plus de 60 ans : données électrocliniques et étiologiques. *Rev Neurol (Paris)* 2002 ; 158 : 1088-95.
17. Ettinger AR, Devinsky O. *Managing epilepsy and co-existing disorders*. Butterworth-Heinemann, 2002.
18. Wyllie E. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.
19. Meinardi H. Epilepsies (Part II). In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, 2000.
20. Thomas P, Arzimanoglou A. *Epilepsies*. 2^e Ed. Paris : Masson, 2000.
21. Richter RW, Richter BZ. *Alzheimer's disease: a physician's guide to clinical management*. Humana Press, 2004.
22. Growdon JH, Rossor M. *The Dementias. Blue Books of Practical Neurology*. Butterworth & Heinemann, 1998.
23. Mendez MF, Cummings JL. *Dementia: a clinical approach*. 3rd ed. Butterworth & Heinemann, 2003.
24. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 847-50.
25. Hersdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1996 ; 46 : 727-30.
26. McAreavey MJ, Ballinger BR, Fenton GW. Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia* 1992 ; 33 : 657-60.
27. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986 ; 36 : 1226-30.
28. Förstl H, Burns A, Levy R, Cairns N, Luthert P, Lantos P. Neurologic signs in Alzheimer's disease. Result of a prospective clinical and neuropathologic study. *Arch Neurol* 1992 ; 49 : 1038-42.
29. Mendez MF, Catarzaro P, Doss RC, Arguello R, Frey II WH. Seizures in Alzheimer's disease : clinicopathologic study. *J Geriatr psychiatry neurol* 1994 ; 7 : 230-3.
30. Armon C, Peterson GW, Liwnicz BH. Alzheimer's disease underlies some cases of complex partial status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2000 ; 17 : 511-8.
31. Mayeux R, Stern Y, Spanton S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type : evidence of subgroups. *Neurology* 35 : 453-461.
32. Bakchine S, Lacomblez L, Pallisson E, Laurent M, Derouesné C. Relationship between primitive reflexes, extrapyramidal signs, reflective apraxia and severity of cognitive impairment in dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol Scand* 1989 ; 79 : 38-46.
33. Caviness JN. Myoclonus and neurodegenerative disease – what's in a name ? *Park Rel Disord* 2003 ; 9 : 185-92.
34. Vercueil L, Krieger J. Myoclonies de l'adulte : approche diagnostique. *Neurophysiol Clin* 2001 ; 31 : 3-17.
35. Wilkins DE, Hallett M, Erba G. Primary generalised epileptic myoclonus : a frequent manifestation of minipolymyoclonus of cortical origine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985 ; 48 : 506-16.
36. Hallett M, Wilkins DE. Myoclonus in Alzheimer's disease and minipolymyoclonus. *Adv Neurol* 1986 ; 43 : 399-405.
37. Fu C, Chute DJ, Farag ES, Garakian J, Cummings JL, Vinters HV. Comorbidity in dementia. An autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2004 ; 128 : 32-8.
38. Zekry D, Hauw J-J, Gold G. Mixed dementia : epidemiology, diagnosis and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2002 ; 50 : 1431-8.
39. Chandra V, Bharucha NE, Schoenberg BS. Conditions associated with Alzheimer's disease at death : case-control study. *Neurology* 1987 ; 36 : 209-11.
40. Volicer L, Smith S, Volicer BJ. Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type. *Dementia* 1995 ; 6 : 258-63.
41. Kowh HJ, Szecey A, Vogel M. Sedation caused by primidone may exacerbate dementia. *Epilepsy Behav* 2003 ; 4 : 592.
42. Leppik IE, Birnbaum A. Epilepsy in the elderly. *Sem Neurol* 2002 ; 22 : 309-19.
43. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 849-53.
44. Puschel SM, Louis S, McKnight P. Seizure disorders in Down syndrome. *Arch Neurol* 1991 ; 48 : 318-20.
45. McVicker RW, Shanks OE, McClelland RJ. Prevalence and associated features of epilepsy in adults with Down's syndrome. *Brit J Psychiatry* 1994 ; 164 : 528-32.
46. Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, McLaughlin M, Gill M, Lawlor BA. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatr* 2001 ; 16 : 1168-74.
47. Genton P, Paglia G. Epilepsie myoclonique sénile ? myoclonies épileptiques d'apparition tardive dans un syndrome de Down. *Epilepsies* 1994 ; 6 : 5-11.
48. Möller JC, Hamer HM, Oertel WH, Rosenow F. Late-onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome (LOMEDS). *Seizure* 2001 ; 10 : 303-5.

49. Li LM, O'Donoghue MF, Sander JW. Myoclonic epilepsy of late onset in trisomy 21. *Arquivos Neuropsiquiatria* 1995 ; 53 : 792-4.
50. Tsiouris JA, Patti PP, Tipu O, Raguthu S. Adverse effects of phenytoin given for late-onset seizures in adults with Down syndrome. *Neurology* 2002 ; 59 : 779-80.
51. Ala TA, Beh GO, Frey II WH. Pure hippocampal sclerosis A rare cause of dementia mimicking Alzheimer's disease. *Neurology* 2000 ; 54 : 843-8.
52. Mahieux F. Sclérose de l'hippocampe et démences. *Psychol Neuropsychiatr Vieillesse* 2003 ; 1 : 179-86.
53. Joseph KA, Tang Wai DF, Parisi JE. Hippocampal sclerosis in a case of Alzheimer's disease-like dementia with late onset intractable epilepsy. *Eur J Neurol* 2003 ; 10 : 333-4.
54. Corey-Bloom J, Sabbagh MN, Bondi MW, et al. Hippocampal sclerosis contributes to dementia in the elderly. *Neurology* 1997 ; 48 : 154-60.
55. Leverenz JB, Agustín CM, Tsuang D, et al. Clinical and neuropathological characteristics of hippocampal sclerosis : a community-based study. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 1099-106.
56. Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease : a review. *Brain Res Bull* 2003 ; 61 : 1-24.
57. Ezquerro M, Carnero C, Blesa R, Gelpi JL, Ballesta F, Oliva R. A presenilin 1 mutation (Ser169Pro) associated with early-onset AD and myoclonic seizures. *Neurology* 1999 ; 52 : 566-70.
58. Lopera F, Ardilla A, Martínez A, et al. Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA* 1997 ; 277 : 793-9.
59. Axelman K, Basun H, Lannfelt L. Wide range of disease onset in a family with Alzheimer disease and a His163Tyr mutation in the presenilin-1 gene. *Arch Neurol* 1998 ; 55 : 698-702.
60. Harvey RJ, Ellison D, Hardy H, et al. Chromosome 14 familial Alzheimer's disease : the clinical and neuropathological characteristics of a family with a leucine (L250S) substitution at codon 250 of the presenilin 1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 64 : 44-9.
61. Crook R, Ellis R, Shanks M, et al. Early-onset Alzheimer's disease with a presenilin-1 mutation at the site corresponding to the Volga German presenilin-2 mutation. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 124-8.
62. Fox NC, Kennedy AM, Harvey RJ, et al. Clinicopathological features of familial Alzheimer's disease associated with the M139V mutation in the presenilin 1 gene. *Brain* 1997 ; 120 : 491-501.
63. Melanson M, Nalbantogu J, Berkovic S, et al. Progressive myoclonus epilepsy in young adults with neuropathologic features of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997 ; 49 : 1732-3.
64. Hogg P, Smith SJ, Scahill RI, Chan D, Harvey RJ, Fox NC, Rossor MN. Epilepsy presenting as AD : neuroimaging, electroclinical features, and response to treatment. *Neurology* 2002 ; 58 : 298-301.
65. Sinforiani E, Manni R, Bernasconi L, Banchieri LM, Zucchella C. Memory disturbances and temporal lobe epilepsy simulating Alzheimer's disease : a case report. *Funct Neurol* 2003 ; 18 : 39-41.
66. Walstra GJ, Teunisse S, van Gool WA, van Crevel H. Reversible dementia in elderly patients referred to a memory clinic. *J Neurol* 1997 ; 244 : 17-22.
67. Pasquier F, Lebert F, Lavenex I, Petit H. Diagnostic clinique des démences fronto-temporales. *Rev Neurol (Paris)* 1998 ; 154 : 217-23.
68. Miller BL. Clinical advances in degenerative dementias. *Br J Psychiatr* 1997 ; 171 : 1-3.
69. Wilhelmsen KC, Lurch T, Pavlou E, Higgins M, Nygaard TG. Localisation of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am J Hum Genet* 1994 ; 55 : 1159-65.
70. Sperfeld AD, Collatz MB, Baier H, Palmbach M, Storch A, Schwartz J, Tatsch K, Reske S, Joosse M, Heutink P, Ludolph AC. FTDP-17 : an early-onset phenotype with parkinsonism and epileptic seizures caused by novel mutation. *Ann Neurol* 1999 ; 46 : 708-15.
71. Foster NL, Wilhelmsen KC, Sima AAF, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S, Conference participants. Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17 : a consensus conference. *Ann Neurol* 1997 ; 41 : 706-15.
72. Sillantini MG, Van Swieten JC, Goedert M. Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Neurogenetics* 2000 ; 2 : 193-205.
73. Hodges JR, Miller B. The classification, genetics and neuropathology of frontotemporal dementia Introduction to the special topic papers : Part I. *Neurocase* 2001 ; 7 : 31-5.
74. Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease : clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 1986 ; 20 : 597-602.
75. Poser S, Mollenhauer B, Krauss A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, Finkenstaedt M, Schulz-Schaeffer WJ, Kretschmar HA, Felgenhauer K. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999 ; 122 : 2345-51.
76. Lee K, Haight E, Olejniczak P. Epilepsia partialis continua in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 2000 ; 102 : 398-402.
77. Parry J, Tuch P, Knezevic W, Fabian V. Creutzfeldt-Jakob syndrome presenting as epilepsia partialis continua. *J Clin Neurosci* 2001 ; 3 : 266-8.
78. Rees JH, Smith SJ, Kullmam DM, Hirsch NP, Howard RP. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as complex partial status epilepticus : a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 406-7.
79. Fernandez-Torre JL, Solar DM, Astudillo A, Cereceda R, Acebes A, Catalayud MT. Creutzfeldt-Jakob disease and non-convulsive status epilepticus : a clinical and electroencephalographic follow-up study. *Clin Neurophysiol* 2004 ; 115 : 316-9.
80. Neufeld MY, Talianski-Aronov A, Soffer D, Korczyn AD. Generalized convulsive status epilepticus in Creutzfeldt-Jakob disease. *Seizure* 2003 ; 12 : 403-5.
81. Au WJ, Gabor AJ, Vijayan N, Markand ON. Periodic lateralized epileptiform complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1980 ; 30 : 611-7.

82. Chiofalo N, Fuentes A, Galvez S. Serial EEG findings in 27 cases of Creutzfeldt-Jakob. *Arch Neurol* 1980 ; 37 : 143-5.
83. Dananchet Y, Monavon A, Kahane P, Besson G, Garrel S. Etat de mal frontal révélateur d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale. *Epilepsies* 2001 ; 13 : 273.
84. Bodenmann P, Ghika J, van Melle G, Bogouslavsky J. Comorbidités neurologiques du parkinsonisme. *Rev Neurol (Paris)* 2001 ; 157 : 45-54.
85. Li S, Schoenberg BS, Wang C, et al. Epidemiology of epilepsy : urban areas of the People' Republica of China. *Epilepsia* 1985 ; 26 : 391-4.
86. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, W Sander J. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004 ; 45 : 1613-22
87. Yakovlev P. Epilepsy and Parkinsonism. *N Engl J Med* 1928 ; 198 : 629-38.
88. Urechia CI, Mihalescu S. Epilepsie et Parkinsonisme ; examen anatomique. *Rev Neurol (Paris)* 1928 :99-101.
89. De Angelis G, Vizoli R. Maladie de Parkinson et épilepsie : hypothèse d'une incompatibilité biologique. *Rev Neurol (Paris)* 1984 ; 140 : 440-2.
90. Jimenez-Jimenez FJ, Molina-Arjona JA, Roldan-Montau A, Fernandez-Ballesteros A, Zancada F, Santos J. Maladie de Parkinson et épilepsie. *Rev Neurol (Paris)* 1991 ; 147 : 144-5.
91. Vercueil L. Parkinsonism and epilepsy : case report and reappraisal of an old question. *Epilepsy Behav* 2000 ; 1 : 128-30.
92. Scarpino O, Pelliccioni G, Guidi M, Mauro AM, Mercante O. Maladie de Parkinson et épilepsie photosensible. *Rev Neurol (Paris)* 1990 ; 146 : 36-40.
93. Lebenshon ZM, Jenkins RB. Improvement of Parkinsonism in depressed patients treated with ECR. *Am J Psychiatry* 1975 ; 132 : 283-5.
94. Moellentine C, Rummans T, Alshkog JE, et al. Effectiveness of ECT in patients with parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998 ; 10 : 187-93.
95. Pridmore S, Yeo PT, Pasha MI. Electroconvulsive therapy for the physical signs of Parkinson's disease without depressive disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 58 : 641-2.
96. Vercueil L, Hirsch E. Seizures and the basal ganglia : a review of the clinical data. *Epileptic Disord* 2002 ; 4(Suppl3) : S47-S54.
97. Henneberg AE, Schöll I, Kogan E. Myoclonic astatic attacks in patients suffering from Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1998 ; 5 : 365-8.
98. Obeso JA, Artieda J, Tunon T, Luquin MR, Martinez Lage JM. Dopamine agonists suppress visual-cortical reflex myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985 ; 48 : 1277-83.
99. Daniel SE, De Bruin VMS, Lees AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy) : a reappraisal. *Brain* 1995 ; 118 : 759-70.
100. Nygaard TG, Duvoisin RC, Manocha M, Chokroverty S. Seizure in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1989 ; 39 : 138-40.
101. Peset V, Castillo A, Brocalero A, Juni J, Sancho J. Epilepsia y demencia por cuerpos de Lewy. *Rev Neurol* 2001 ; 33 : 895-6.
102. Genton P, Malafosse A, Moulard B, Rogel-Ortiz F, Dravet C, Bureau M, Roger J. *Progressive myoclonus epilepsies*. Eastleigh : John Libbey & co Ltd, 2002.
103. Berkovic SF, Carpenter S, Anderman F, et al. Kufs' disease : a critical reappraisal. *Brain* 1988 ; 111 : 27-62.
104. Wisniewski KE, Zhong N, Philippart M. Pheno/Genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 2001 ; 57 : 576-81.
105. Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, et al. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology* 2001 ; 56 : 1340-6.
106. Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA. La place des encéphalopathies mitochondriales dans les epilepsies-myocloniques progressives. *Rev Neurol (Paris)* 1991 ; 147 : 480-90.
107. Amemiya S, Hamamoto M, Goto Y, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Katayama Y. Psychosis and progressive dementia : presenting features of a mitochondriopathy. *Neurology* 2000 ; 55 : 600-1.
108. Garrel S, Joannard A, Feuerstein J, Serre F. Formes myocloniques de la chorée de Huntington. *Rev EEG Neurophysiol* 1978 ; 8 : 123-8.
109. Bengel D, Supprian T, Lesch KP. Koinzidenz von Chorea Huntington und Epilepsie. *Nervenarzt* 1997 ; 68 : 270-3.
110. Yazaki M, Liepnieks JJ, Murrell JR, Takao M, Guenther B, Piccardo P, Farlow MR, Ghetti B, Benson MD. Biochemical characterization of a neuroserpin variant associated with hereditary dementia. *Am J Pathol* 2001 ; 158 : 227-33.
111. Tsuji S. Dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *J Neural Transm (Suppl)* 2000 ; 58 : 167-80.
112. Filla A, De Michele G, Coccozza S, et al. Early-onset autosomal dominant dementia with ataxia, extrapyramidal features, and epilepsy. *Neurology* 2002 ; 58 : 922-8.
113. De Michele G, Maltecca F, Carella M, Volpe G, et al. Dementia, ataxia, extrapyramidal features, and epilepsy : phenotype spectrum of two Italian families with spinocerebellar ataxia type 17. *Neurol Sci* 2003 ; 24 : 166-7.
114. Denning TR, Berrios GE, Walshe JM. Wilson's disease and epilepsy. *Brain* 1988 ; 111 : 1139-55.
115. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L, et al. Multi-centre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999 ; 37 : 81-7.