

L'épilepsie du lobe temporal à la consultation mémoire

Coordonné par Benjamin Cretin (Strasbourg)



Introduction : Le diagnostic d'épilepsie du lobe temporal en Consultation Mémoire est loin d'être évident ! p. 126

1 Epilepsie du lobe temporal et Consultation Mémoire :
quand et comment y penser ? p. 128
Benjamin Cretin (Strasbourg)

2 La plainte cognitive de l'épilepsie temporale :
quel profil et quelle origine ? p. 132
Benjamin Cretin, Céline Davanture et Laure Di Bitonto (Strasbourg)

3 Vérifier la plainte : le problème des outils d'évaluation p. 138
Laure Di Bitonto, Céline Davanture et Benjamin Cretin (Strasbourg)

4 Epilepsie du lobe temporal tardive :
facteur de risque de maladie d'Alzheimer ? p. 142
Benjamin Cretin (Strasbourg)

Le diagnostic d'épilepsie du lobe temporal en Consultation Mémoire est loin d'être évident !

Ce dossier n'a pas pour objectif de faire le point sur l'abord neuropsychologique des patients affectés d'épilepsie réfractaire du lobe temporal et que l'on évaluerait en prévision d'une chirurgie (réserve cognitive, latéralité et localisation des aires langagières...). Ici la problématique est toute "médicale", si l'on peut dire. L'épilepsie du lobe temporal (ELT) peut en effet être un diagnostic que l'on évoque non pas face à des malaises récurrents, mais face à une plainte mnésique chronique [1].

Ceci n'est pas incongru si l'on pense aux liens qui unissent lobe temporal et physiologie de la mémoire : ceux-ci sont connus aujourd'hui de tous, depuis l'observation tragique d'Henry Gustav Molaison (26 février 1926-2 décembre 2008) longtemps publiée sous l'acronyme H.M. à partir des années 1950. Son cas, et d'autres similaires, inspirèrent les travaux pionniers de Brenda Milner [2] et permirent de concevoir que le lobe temporal est naturellement une structure "mnésique". A partir de telles prémisses, il n'était pas difficile d'entrevoir qu'une désorganisation épileptique du lobe

temporal – ictale autant qu'interictale – est en mesure de perturber les processus de mémoire [3, 4]. L'ELT apparaît aujourd'hui comme un facteur contributeur à la physiopathogénie des troubles mnésiques de certains patients [1, 5, 6]. Elle est en outre la plus fréquente des épilepsies focales et représente au moins 20 % des quelque 500 000 épileptiques de France [7] : elle concerne donc potentiellement tous les praticiens des Consultations Mémoire (CM).

Mais alors, si l'ELT est si commune, comment se fait-il que son diagnostic reste si rare en CM [8] ? Probablement parce que les spécialistes de la neuropsychologie des sujets âgés la connaissent mal ; surtout parce que l'ELT dresse devant eux de sérieux obstacles à sa reconnaissance. Ses principaux symptômes ictaux sont en effet souvent subtils et/ou peu spécifiques (voir article 1) ; ils restent longtemps subjectifs (les crises avec altération de la conscience et les généralisations secondaires sont rares) [9]. Ce n'est donc pas vraiment une histoire de convulsions récente qui aiguillera le praticien mais bien plutôt un faisceau d'indices trouvés au fil d'une his-

toire médicale fouillée. En plus, l'EEG est loin d'être contributif [10]. C'est dire que le diagnostic d'ELT en CM est loin d'être évident à première vue. Le premier et le deuxième article de ce dossier s'attachent à donner aux praticiens les outils nécessaires pour reconnaître une ELT parmi les "malaises" des sujets et/ou leurs plaintes cognitives. L'article 3 revient sur les moyens d'objectiver les troubles subjectifs allégués. Enfin l'article 4 synthétise les liens qui unissent ELT tardive et MA. Comme le lecteur le verra, ces liens sont resserrés. Une ELT à présentation cognitive prédominante n'est donc pas toujours bénigne [11]. ■

Correspondance :

Dr Benjamin Cretin
CMRR d'Alsace, Département
de Neurologie des Hôpitaux
universitaires de Strasbourg
Pôle Tête et Cou
Hôpital de Hautepierre
1 avenue Molière
67200 Strasbourg
E-mail :
benjamin.cretin@chru-strasbourg.fr

Conflicts d'intérêt : aucun

BIBLIOGRAPHIE

1. Cretin B, Blanc F, Sellal F, Davanture C. Troubles cognitifs révélateurs d'une épilepsie temporale. *Neurologies* 2011; 14 : 122-9.
2. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20 : 11-21.
3. Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980; 16 : 103-17.
4. Chelune GJ. Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol* 1995; 10 : 413-32.
5. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S et al. Epilepsy presenting as memory disturbances. *Epilepsia* 1988; 29 : 624-9.
6. Helmstaedter C, Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001; 14 : 211-6.
7. Thomas Pet Arzimanoglou A. *Epilepsies. Abrégés de Médecine*. Paris : Editions Masson, 2003
8. Tatum WO 4th, Ross J, Cole AJ. Epileptic pseudodementia. *Neurology* 1998; 50 : 1472-5.
9. Williamson PD, French JA, Thadani VM et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993; 34 : 781-7.
10. Butler CR, Zeman A. A case of transient epileptic amnesia with radiological localization. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4 : 516-21.
11. Cretin B, Blanc F, Gaultier C, Sellal F. Epileptic Amnesic Syndrome revealing Alzheimer's disease. *Epilepsy Res* 2012; 102 : 206-9.

1 Epilepsie du lobe temporal et Consultation Mémoire

Quand et comment y penser ?

■ On pourrait commencer avec un mot d'ordre simple : il faut toujours penser à l'ELT en Consultation Mémoire (CM). Pourquoi pas, mais cette devise risque fort d'augmenter significativement le nombre de demandes inutiles d'EEG par les neurologues qui l'appliquent, sans compter que cet examen n'est pas d'une fiabilité parfaite dans les populations concernées [1]. La clinique prévaut donc pour le diagnostic d'épilepsie temporale en CM ; encore faut-il savoir de quelle clinique on parle. On sera bien sûr sensible au tableau clinique classique de l'ELT enseigné en faculté de médecine (déjà-vu, aura ascendante...) mais il faudra l'être encore plus à des symptômes paroxystiques qui ont pu antérieurement être interprétés dans un champ éloigné de l'épilepsie. L'enjeu n'est pas mince : chez la personne âgée, comment faire le tri entre des manifestations cardiovasculaires, vestibulaires, psychogènes et authentiquement épileptiques ? On ne pourra pas toujours, mais la littérature a apporté ces 10 dernières années des outils pertinents pour démêler l'écheveau des manifestations paroxystiques. C'est ce que nous allons voir maintenant.

Benjamin Cretin*

EVOQUER L'ELT FACE À UN SUJET CONSULTANT POUR DES TROUBLES MNÉSQUES

C'est surtout à partir des antécédents du patient que l'on peut mettre à jour des arguments en faveur d'une ELT.

Tout d'abord les facteurs de risque classiques d'épilepsie : traumatisme crânien, séquelles vasculaires, intervention neurochirurgicale, tumeur cérébrale, convulsions fébriles infantiles,

malaises épileptiques antérieurs dans l'enfance et/ou l'adolescence, migraine...

Un indice très fort est sans aucun doute la présence d'**antécédents d'“ictus amnésiques”**. Il peut autant s'agir d'un épisode isolé que de multiples épisodes similaires, parfois interprétés comme des amnésies psychogènes du fait de leurs atypies. On doit à Kapur [2], dans la suite de Hodges (et sous son égide d'ailleurs) la première description détaillée de “pseudo-ictus amnésiques” d'origine épileptique : on les appelle aujourd'hui amnésies épileptiques transitoires (AET). Cette description a été reprise par Zeman en 1998 [3] pour poser

les bases de l'individualisation d'un syndrome autant “cognitif” qu'“épileptologique” : le syndrome d'amnésie épileptique transitoire (SAET) [4].

On sait maintenant que ce syndrome est le reflet d'une pathologie temporale interne, au moins en partie hippocampique [5, 6]. Les événements paroxystiques vécus par les patients ressemblent à s'y méprendre à des ictus amnésiques, surtout si l'analyse sémiologique est superficielle. A y regarder de plus près, des différences apparaissent cependant et permettent une forte suspicion d'ELT sous-jacente (Tab. 1). De tels antécédents d'amnésie transitoire justi-

* Département de Neurologie des Hôpitaux universitaires de Strasbourg ; Centre Mémoire, de Ressources et de Recherche d'Alsace (Strasbourg-Colmar) ; Laboratoire ICUBE, CNRS (UMR 7237) - Université de Strasbourg ; Centre de Compétences des démences rares des Hôpitaux universitaires de Strasbourg.

Tableau 1 - Critères sémiologiques du diagnostic différentiel entre amnésie épileptique transitoire et ictus amnésique. D'après Butler et al. [4].

	Amnésie épileptique transitoire	Ictus amnésique
Âge moyen	50-70 ans	50-70 ans
Histoire médicale antérieure	Ø	Migraine
Facteur favorisant ou déclenchant	Réveil	Eau froide, antéflexion du tronc, exercice physique, stress psychologique
Profil mnésique ictal	- Mémoire antérograde altérée de façon variable, questions répétitives dans 50 % des cas, <i>patient peu perplexe ou anxieux</i> - Amnésie rétrograde absente ou présente (concernant une durée variable) - Mémoire non déclarative indemne	- Mémoire antérograde massivement altérée avec questions répétitives fréquentes, <i>anxiété et perplexité nettes</i> - Amnésie rétrograde présente (concernant une durée variable) - Mémoire non déclarative indemne
Durée et Récupération	En général < 1h (plus prolongée dans 30 %, jusqu'à plusieurs jours) Récupération progressive	1-24h Typiquement 4-10h Récupération progressive
Récurrence	Habituelle (de 2 à plusieurs dizaines d'épisodes) En moyenne > 10 épisodes/an	Rare
Autres symptômes durant l'épisode amnésique	± Rupture de contact ± Hallucinations olfactives/gustatives ± Automatismes oro-alimentaires	± Céphalées ± Nausées

fient la réalisation d'un EEG, idéalement sous contrôle vidéo avec électrodes temporales antérieures et basales, sur une durée prolongée (volontiers nocturne). Elle permettra d'argumenter le diagnostic d'ELT. Une telle démarche est contenue dans les critères diagnostiques des AET (Tab. 2) et validée par une publication de 50 cas de SAET [4]. Cela dit, le tracé peut être parfaitement normal (jusqu'à 30 % des sujets) et la clinique reste souveraine.

Néanmoins, ne compter que sur les antécédents d'amnésie transitoire pour identifier une ELT face à une plainte mnésique est une attitude trop restrictive : il faut rester attentif à d'éventuelles crises temporales de sémiologie subtile [7]. De fait, Gallassi [8, 9] plaide pour la prise en compte d'autres épisodes de sémiologie paroxystique. Il peut s'agir :

Tableau 2 - Critères diagnostiques des amnésies épileptiques transitoires [3].

1. Histoire d'épisodes récurrents d'amnésie transitoire auxquels des témoins ont assisté
2. Autres fonctions cognitives intactes durant les épisodes amnésiques d'après le jugement d'un(de) témoin(s) fiable(s)
3. Episodes amnésiques associés à <u>au moins 1</u> des arguments suivants pour le diagnostic d'épilepsie : a. anomalies paroxystiques à l'EEG b. installation concomitante d'autres symptômes épileptiques (ex. : automatismes oro-alimentaires, illusions/hallucinations olfactives...) c. réponse nette (arrêt ou franche diminution de la fréquence des épisodes) à un traitement antiépileptique

- de crises temporales internes "classiques" : aura épigastrique ascendante, déjà-vu, état de rêve, hallucination olfactive... ;
- mais aussi de crises temporales moins évidentes : **épisodes vertigineux inexpliqués** [10], **sensations d'allure lipothymique**, que l'on distinguera des syncopes par le score de Sheldon [11] (Tab. 3), **attaques de panique récentes** [12], **aphasies transitoires** [13], sortie

corporelle, phénomènes végétatifs (piloérection hémicorporelle, hypersialorrhée...), etc. ;

- ou de crises nocturnes : énurésie récente, morsure de langue au réveil, cauchemars récents itératifs, réveils angoissés non mémorisés, déambulations ou agitations nocturnes oubliées au réveil.

Il faut également tenir compte du fait que certains patients ne res-

sentent pas leurs crises [14] ou qu'ils en font surtout la nuit [15]. La **contribution des proches devient indispensable**. Il faut rechercher auprès d'eux des épisodes brefs de désorientation et/ou d'amnésie, des moments de rupture de contact avec fixité du regard et/ou automatismes, des phénomènes nocturnes suspects (supra) [7]. On conviendra que tous les symptômes cités ne sont pas spécifiques, les critères publiés par Dupont et al. [16] constituent de ce fait une aide précieuse pour envisager le diagnostic d'ELT (Tab. 4).

EVOQUER L'ELT FACE À UN SUJET SUIVI POUR UNE AFFECTION NEURODÉGÉNÉRATIVE AVÉRÉE

Chez ces patients à l'anamnèse rendue peu fiable par l'amnésie, il faut non seulement tenir compte des **critères de Dupont**, mais aussi d'éventuels **épisodes aphasiques** [13], même si les AIT sont fréquents chez les personnes âgées. Surtout des **épisodes d'amnésie brutale** d'origine épileptique peuvent venir émailler l'évolution des affections neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer. Quelques publications en font état [17] et soulignent le piège tendu aux praticiens : ils seront tentés d'évoquer une confusion mentale transitoire (d'origine infectieuse, vasculaire ou iatrogène) ou - plus simplement - une fluctuation cognitive telle qu'on peut la rencontrer dans les affections neurodégénératives, en particulier au cours de la maladie à corps de Lewy. Il faut d'ailleurs dire que les échelles qui permettent l'évaluation des fluctuations sont ambiguës : elles font reposer l'identification des dites fluctuations sur des symptômes équivoques qui peuvent autant

Tableau 3 - Score de Sheldon pour la distinction d'une crise temporelle et d'une syncope [11].

<ul style="list-style-type: none"> • Réveil avec morsure de langue (+2) • Déjà-vu ou jamais-vu initial (+1) • Détresse émotionnelle associée à la perte de connaissance (+1) • Rotation de la tête durant l'épisode (+1) • Absence de réponse, posture anormale, mouvement des membres ou amnésie pendant l'épisode (au moins un de ces éléments = +1) • Confusion post-ictale (+1) • Sensation de tête vide pendant l'épisode (-2) • Sueurs/diaphorèse prodromale (-2) • Episodes survenant après une station assise ou debout prolongée (-2)
<p>Un score ≥ 1 est en faveur d'une crise ; un score < 1 est en faveur d'une syncope ; sensibilité et spécificité pour le diagnostic de crise épileptique = 94 %</p>

Tableau 4 - Critères diagnostiques d'épilepsie du sujet âgé de plus de 60 ans. D'après Dupont et al. [16].

<p>Critères diagnostiques d'épilepsie du sujet âgé (> 60 ans) Le diagnostic d'"épilepsie possible" peut être retenu sur l'association de 1 critère majeur et d'au moins 2 critères mineurs (Se = 84,8 % ; Sp = 88,6 %).</p>
<p>Critères majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etat confusionnel avec début et fin brusques • Contractions musculaires rythmiques dans un territoire focal • Trouble du comportement paroxystique associé à un signe neurologique focal
<p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la conscience • Trouble du comportement paroxystique isolé • Antécédents d'épilepsie • Ondes lentes focalisées à l'EEG

Tableau 5 - Examens biologiques de 1^{re} et 2^e intention face à une ELT tardive.

Bilan biologique recommandé en cas d'ELT suspectée à la Consultation Mémoire	<p>Dosages classiques (1^{re} intention) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - NFS, VS et EPP - Ionogramme avec calcémie et albuminémie - Fonction rénale (urée, créatinine, calcul de la clairance de la créatinine par - Cockcroft et/ou MDRD) et hépatique (transaminases, γ-GT, TP-TCA) - TSH - Vitamines B12 et folates
	<p>Sérologies (1^{re} intention) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TPHA-VDRL - VIH - Lyme (en zone d'endémie)
	<p>Dosages selon le contexte (2^e intention)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACAN et anti-ENA - Anti-phospholipides - Anti-GAD - Antineurones - Homocystéine plasmatique - CPK, lactates, pyruvates

relever de crises temporales que de modifications transitoires de l'activation corticale (chutes, confusion transitoire, pensée désorganisée, difficultés de communication) [18]. C'est ce qu'avait déjà reconnu Rabinowicz en 2000 [19], sur la base de 2 cas : les patients étaient sujets à des fluctuations importantes de leurs capacités mnésiques et furent améliorés par un traitement antiépileptique (en l'occurrence la phénytoïne). Rabinowicz insistait aussi sur les **caractéristiques sémiologiques particulières des fluctuations épileptiques** : elles associaient déambulation, désorientation dans des lieux pourtant très familiers, exacerbation brutale et transitoire de l'amnésie du sujet sans autre symptôme cognitif évident.

UNE FOIS L'ÉPILEPSIE ÉVOQUÉE : QUE FAIRE ET QU'ATTENDRE D'UN TRAITEMENT ?

L'évocation d'un diagnostic d'ELT - quel que soit le contexte médical - justifie un bilan étiologique minimal. L'examen neurologique

(anosmie, HLH, paralysie faciale centrale...) est complété par la **biologie** (Tab. 5).

L'imagerie par IRM doit être demandée également, soucieuse d'éliminer d'abord une pathologie tumorale ou vasculaire. Cela dit, une imagerie normale ou "banale" pour l'âge (atrophie modérée et/ou leucopathie vasculaire) est la règle [4, 9]. Ceci ne préjuge en rien d'une bénignité [20].

L'EEG sera fréquemment aspécifique (ralentissement isolé dans la bande thêta dans au moins un tiers des cas) et pourra même être normal dans 10 à 31 % des cas [1, 4, 9].

En corollaire de ce qui vient d'être dit, le traitement apparaît parfois comme une épreuve diagnostique légitime (Tab. 2) : il faut entendre qu'il permettra une disparition complète des phénomènes cliniques transitoires allégués. Ceci ne justifie pourtant pas une prescription inconsidérée d'antiépileptiques, qui doit toujours être retenue par la possibilité d'une iatrogénie. Pour cette raison, on choisira d'ailleurs des traitements avec une bonne tolérance cogni-

tive et une faible probabilité d'interactions pharmacologiques. De fait, lamotrigine et lévétiracétam s'imposent chez ces sujets [21]. Le valproate peut se discuter [3]. On évitera au contraire : phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate et zonisamide. Le bénéfice à attendre du traitement ne doit pas être surestimé : il est fréquent que la plainte cognitive persiste malgré l'absence de crises cliniques [4]. Les raisons en sont multiples et dépassent le cadre de l'article (activité épileptique nocturne, lésions hippocampiques sous-jacentes) [22]. On convaincra donc le patient et ses proches de l'intérêt d'un traitement par rapport à la prévention des récurrences et de leurs conséquences (retentissement psychologique, accidents). ■

Mots-clés :

Epilepsie du lobe temporal, Consultation mémoire, Trouble cognitif subjectif, Troubles mnésiques, Amnésie épileptique transitoire, Diagnostique, Antiépileptiques

BIBLIOGRAPHIE

- Liedorp M, Stam CJ, van der Flier WM et al. Prevalence and clinical significance of epileptiform EEG discharges in a large memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010 ; 29 : 432-7.
- Kapur N. Transient epileptic amnesia. A clinical update and a reformulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56 : 1184-90.
- Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 64 : 435-43.
- Butler CR, Graham KS, Hodges JR et al. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 587-98.
- Butler CR, Bhaduri A, Acosta-Cabronero J et al. Transient epileptic amnesia: regional brain atrophy and its relationship to memory deficits. *Brain* 2009 ; 132 (Pt 2) : 357-68.
- Butler C, Kapur N, Zeman A et al. Epilepsy-related long-term amnesia: anatomical perspectives. *Neuropsychologia* 2012 ; 50 : 2973-80
- Cretin B, Davanture C, Longato N et al. Syndrome of transient epileptic amnesia and epileptic amnesic syndrome: the same entity? *Rev Neurol (Paris)* 2013 ; 169 : 76-83.
- Gallassi R, Morreale A, Lorusso S et al. Epilepsy presenting as memory disturbances. *Epilepsia* 1988 ; 29 : 624-9.
- Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Lugaresi E. Epileptic amnesic syndrome. *Epilepsia* 1992 ; 33 (Suppl 6) : S21-5.
- Kahane P, Hoffmann D, Minotti L, Berthoz A. Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : 615-24.
- Sheldon R, Rose S, Ritchie D et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 142-8.
- Biraben A, Taussig D, Thomas P et al. Fear as the main feature of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 70 : 186-91.
- Sadiq SB, Hussain SA, Norton JW. Ictal aphasia: an unusual presentation of temporal lobe seizures. *Epilepsy Behav* 2012 ; 23 : 500-2.
- Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol* 2007 ; 64 : 1595-9.
- Soper AC, Wagner MT, Edwards JC, Pritchard PB. Transient epileptic amnesia: A neurosurgical case report. *Epilepsy Behav* 2011 ; 20 : 709-13.
- Dupont S, Verny M, Harston S et al. Seizures in the elderly: development and validation of a diagnostic algorithm. *Epilepsy Res* 2010 ; 89 : 339-48.
- Graff-Radford J, Josephs KA. Primary progressive aphasia and transient global amnesia. *Arch Neurol* 2012 ; 69 : 401-4.
- Walker MP, Ayre GA, Perry EK et al. Quantification and characterisation of fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000 ; 11 : 327-35.
- Rabinowicz AL, Starkstein SE, Leiguarda RC, Coleman AE. Transient epileptic amnesia in dementia: a treatable unrecognized cause of episodic amnesic wandering. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000 ; 14 : 231-3.
- Cretin B, Blanc F, Gaultier C, Sellal F. Epileptic Amnesic Syndrome revealing Alzheimer's disease. *Epilepsy Res* 2012 ; 102 : 206-9.
- Cumbo E, Lorigi LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav* 2010 ; 17 : 461-6.
- Zeman A, Butler C, Muhlert N, Milton F. Novel forms of forgetting in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013 ; 26 : 335-42.

2 La plainte cognitive de l'épilepsie temporale

Quel profil et quelle origine ?

■ D'indéniables progrès ont été accomplis dans le domaine de la cognition des ELT. Non seulement la gêne mnésique des sujets est mieux appréhendée mais les déterminants de cette gêne sont désormais mieux connus. On est loin du raisonnement circulaire où crises et antiépileptiques se renvoyaient la faute. Nous nous dirigeons même vers un modèle pluridimensionnel où certains acteurs-clés de la plainte cognitive sont connus (Fig. 1) : ils doivent être l'objet de préoccupations thérapeutiques constantes lors de la prise en charge d'un patient.

Benjamin Cretin^{1,2,3,4}, Céline Davanture⁵ et Laure Di Bitonto^{1,2,4}

NATURE DES PLAINTES SUBJECTIVES

On peut aujourd'hui décrire une **triade subjective typique** affectant la mémoire déclarative des patients ELT (Tab. 1). Elle peut être complète ou seulement partielle. Elle a été mise en exergue récemment par l'article de Butler et al. [1] traitant d'une ELT tardive particulière, le syndrome d'amnésie épileptique transitoire. Ces troubles subjectifs sont cependant couverts par la littérature depuis plus de 20 ans [revue in : 2].

Il faut leur ajouter le **manque du mot** fréquemment allégué par les sujets ELT, de vérification difficile [3, 4].

Ces doléances sont non seulement précises, mais elles sont aussi vive-

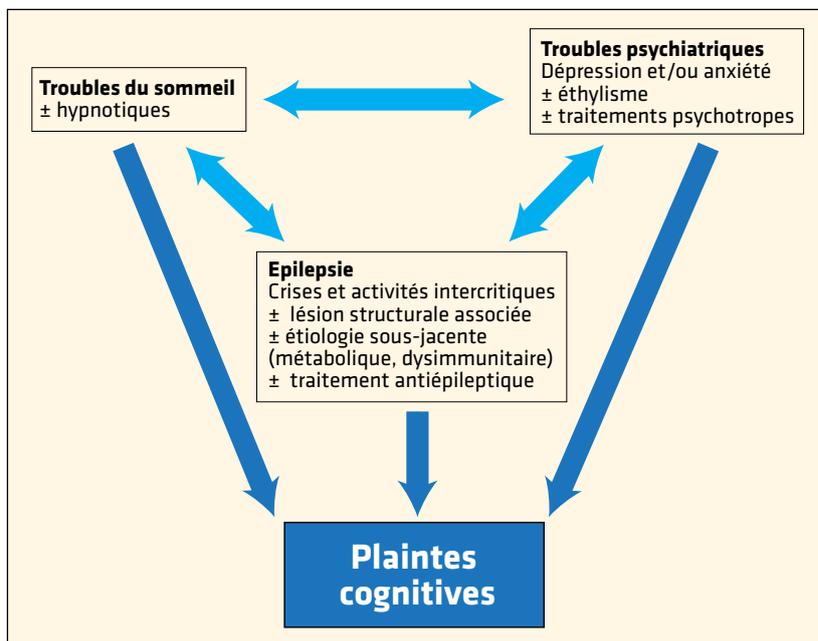


Figure 1 - Interaction des facteurs "améliorables" dans l'émergence d'une PM.

ment ressenties par les malades. Il n'est pas rare qu'ils témoignent de leur inquiétude vis-à-vis de leur mémoire : va-t-elle décliner ? Les problèmes actuels vont-ils s'aggraver ? Le traitement en est-il responsable ? Pas toujours facile de répondre, d'autant que les mesures

neuropsychologiques de routine pratiqués apportent peu d'éléments conclusifs (cf. article 3). Malheureusement, sur la base de tests cognitifs standards normaux, nombreux sont les praticiens qui tendent à minimiser les troubles décrits et/ou à les inscrire dans

1- Département de Neurologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

2- Centre Mémoire, de Ressources et de Recherche d'Alsace (Strasbourg-Colmar)

3- Laboratoire ICUBE, CNRS (UMR 7237)-Université de Strasbourg

4- Centre de Compétences des démences rares des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

5- Centre de Traumatologie et Orthopédie, UGECAM-Alsace, EMOI-TC 67 (équipe mobile d'orientation et d'insertion des traumatisés crâniens du Bas-Rhin)

une interprétation anxio-dépressive, attentionnelle ou iatrogène. A l'encontre de la perception du sujet, certains vont même jusqu'à qualifier le tableau mnésique de "bénin". Un tel malentendu est en mesure de fragiliser la relation médecin-malade en limitant le dialogue et conséquemment la qualité de la prise en charge.

OUBLI ACCÉLÉRÉ

Connaître ce trouble particulier permet de comprendre ce que vit le malade. Ici, on est loin de l'oubli immédiat des pathologies temporales internes graves (encéphalite limbique, maladie d'Alzheimer...) puisqu'il est possible pour la personne d'apprendre (plus laborieusement qu'avant) et de garder l'information plusieurs heures ou plusieurs jours. La perte de l'information survient cependant dans un deuxième temps et oblige à un réapprentissage régulier ainsi qu'à l'augmentation de la prise de notes. Le sujet le décrira souvent de la façon suivante : « J'ai l'impression que j'oublie plus vite qu'avant, que les choses s'effacent plus rapidement » ; « J'ai du mal à retrouver des souvenirs datant de quelques jours à quelques semaines » ; « Je peine à garder l'information en mémoire plus de quelques jours ». Littéralement, on peut dire que la "pente" de l'oubli des patients est plus importante, ce qui peut être vérifié par des tests spécifiques (cf. article 3) [5].

OUBLIS TOPOGRAPHIQUES

Souvent interprétées à tort comme d'origine attentionnelle, les difficultés topographiques des patients les contraignent à de fréquentes erreurs de navigation même s'ils sont concentrés sur leur tâche. La reconnaissance laborieuse (ou impossible) des repères spatiaux est en cause : elle compromet la possi-

bilité de les utiliser pour produire un parcours efficace. S'ensuit une tendance à se tromper fréquemment de chemin, voire à se perdre ou à répéter systématiquement certaines erreurs en voiture. Les malades décrivent aussi d'importantes difficultés pour apprendre de nouveaux itinéraires. On le vérifiera parfois en consultation (si les locaux s'y prêtent) : certains ne savent toujours pas retrouver le bureau du médecin depuis la salle d'attente ou l'entrée de l'hôpital alors qu'ils sont suivis dans le service depuis plusieurs années. Bon nombre d'individus reconnaissent n'avoir « jamais eu le sens de l'orientation », ce qui peut rendre l'interprétation de cette forme d'oubli plus délicate. Toutefois, si les erreurs spatiales ont augmenté récemment, elles ont toutes chances d'être symptomatiques. La plainte topographique n'est pas systématiquement corrélée à une altération des performances aux tests de mémoire visuelle [1].

OUBLIS AUTOBIOGRAPHIQUES

On peut décrire ce type d'oublis comme « l'impossibilité de revivre en détail certaines scènes du passé » qui peut même aller jusqu'à l'absence totale de mémorisation. La composante non-verbale pour ce symptôme est représentée par le fait que certains patients éprouvent de grandes difficultés à reconnaître des paysages appartenant à leur environnement familial passé. De nombreux travaux ont exploré ce sujet depuis une dizaine d'années [6-9] : l'intervalle de temps sur lequel porte ces oublis est variable : certains auteurs montrent des **amnésies autobiographiques focales** (touchant les faits récents = les 5 à 15 dernières années) [7] alors que d'autres les retrouvent sur l'ensemble des périodes de vie [revue in : 10].

Tableau 1 - Constituants de la triade subjective typique des ELT. D'après Butler et al. [1].

Type de plainte	Fréquence
Oublis autobiographiques	70 %
Oubli accéléré	50 %
Oublis topographiques	36 %

En pratique : il est utile de demander au sujet s'il est capable de se remémorer en détails :

- les événements des 10 dernières années de sa carrière professionnelle, de ses voyages ou de sa vie familiale ;
- les événements-clés de son existence (mariage, premier emploi, permis de conduire, naissance des enfants, événement spécifique).

Les oublis autobiographiques ne sont pas ou peu associés à une atteinte de la mémoire sémantique, qui est l'autre grande forme de mémoire rétrograde (2, 10, 11).

DÉTERMINANTS DE LA PLAINTE : PAS SEULEMENT LES CRISES

L'étude exhaustive des nombreux contributeurs à la gêne cognitive dépasse le présent article. Les principaux facteurs sont récapitulés dans le **tableau 2**.

Ce tableau a l'intérêt de replacer les crises et l'activité intercritique au sein d'une association plus large de facteurs agressifs pour la mémoire des patients. S'il faut incontestablement en tenir compte [15, 16] et adapter conséquemment les médicaments des patients, il ne faut pas non plus se cantonner à leur imputer intégralement la plainte mnésique des malades. On risque en effet de manquer d'autres facteurs curables/améliorables et de

Tableau 2 - Déterminants de la plainte cognitive d'un patient ELT.

D'après Meador et al., Elger et al. et Hermann et al. [12-14].

Déterminants	Description	Possibilité d'intervention thérapeutique
Facteurs "temporels"	Age de début +++ (interférence avec les apprentissages) Moment d'évaluation par rapport aux crises : pré-ictale, per-ictale, post-ictale, interictale	Non modifiables
Crises	Fréquence (répétition) Type de crise partielle Fréquence des généralisations États de mal non convulsifs	Modifiables
Dysfonctionnement cérébral lié à l'activité épileptique intercritique et/ou à l'épileptogénèse	Réseau neuronal pathologique (modifications synaptiques et neurochimiques) Décharges intercritiques (effets locaux et à distance)	Modifiable
Cause de l'épilepsie	Type (trouble de la migration, tumeur...) Extension Localisation Latéralisation	Non modifiable si lésion structurale Modifiable en cas d'affection endocrinienne, dysimmunitaire, métabolique...
Troubles du sommeil	Crises nocturnes = désorganisation des stades Modification de l'architecture du sommeil par les traitements Comorbidités = syndrome d'apnée du sommeil, mouvements périodiques du sommeil...	Modifiables
Lésions traumatiques	Consécutives aux crises et à leurs conséquences accidentelles	Non modifiables mais évitables
Facteurs psycho-sociaux	Comorbidités psychiatriques (dépression et /ou psychose) Stigmatisation, solitude, isolement professionnel, discrimination	Modifiables
Traitement antiépileptique	Effets secondaires psychotropes Intolérance cognitive (ex. : manque du mot sous topiramate) Intoxication (surdosage)	Optimisable

iatrogéniser inutilement par l'augmentation des doses d'antiépileptiques.

LES TROUBLES DU SOMMEIL

La persistance de crises nocturnes est attestée par de nombreuses observations [17] ; elle contribue vraisemblablement à la pérennisation de la gêne mnésique des malades [10]. Il faut s'attacher à mettre en évidence les indicateurs cliniques de leur présence (interrogatoire du patient et des proches ; cf. article 1) et idéalement prouver leur survenue par un EEG de nuit :

en plus des crises (ou à leur place), le tracé montrera parfois une franche activation des anomalies intercritiques pendant le sommeil. Le cas échéant, l'augmentation posologique le soir ou au coucher peut alléger la plainte. Par ailleurs, le syndrome d'apnée du sommeil [18] et les parasomnies sont plus fréquents au cours des épilepsies [19] : ils doivent être documentés (recherche d'un ronflement sonore, d'une nycturie, de pauses respiratoires pendant le sommeil, de sueurs nocturnes, de phénomènes moteurs...) surtout s'il existe une

insomnie, une impression de sommeil peu réparateur, une fatigue et/ou une somnolence diurne excessive.

LES TROUBLES DE L'HUMEUR

L'association de la dépression avec les difficultés cognitives des épileptiques est fréquente et bien connue [revue in : 20] ; elle dévoile aujourd'hui ses mécanismes neurochimiques et structuraux [21]. Jusqu'à 50 % des patients sont concernés [22] et pourtant leur humeur reste difficile à évaluer. Les raisons en sont multiples :

Tableau 3 - Questionnaire NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy).

D'après Gilliam et al. [22].

	Toujours ou souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
« Toute action me demande un grand effort »	4	3	2	1
« Rien de ce que je fais n'est bien »	4	3	2	1
« Je me sens coupable »	4	3	2	1
« Il serait préférable que je meure »	4	3	2	1
« Je me sens frustré »	4	3	2	1
« J'ai du mal à trouver quelque chose qui me fait plaisir »	4	3	2	1
Score total = somme des scores donnés à chaque item	Un score > 12 indique une dépression possible Un score > 15 indique une dépression probable			

altérations fonctionnelles et structurales des réseaux neuronaux épileptogènes, activité épileptique per se et iatrogénie conjuguent leurs effets pour modifier l'expression clinique de la dépression. Le questionnaire NDDI-E contourne adroitement les obstacles au diagnostic : il permet d'identifier une dépression avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité [22] (Tab. 3). Le cas échéant, une prise en charge psychiatrique doit être proposée et le traitement antidépresseur n'est pas interdit si les crises sont bien contrôlées [23]. Les traitements dépressogènes doivent tout de même être évités : lévétiracétam, topiramate, tiagabine et vigabatrin [24]. Le dépistage d'un éthylysmes concomitant est recommandé.

L'IMPACT COGNITIF DES TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES

Ce sujet est débattu depuis que l'on utilise les antiépileptiques. De nombreuses revues existent sur le sujet [25, 26]. Il faut surtout retenir que les GABAergiques (barbituriques, benzodiazépines) sont pourvoyeurs de troubles mnésiques. S'agissant de carbamazépine, phénytoïne, gabapentine, prégabaline et valproate : la dose intervient dans la tolérance cognitive qui n'est pas toujours facile [26]. Parmi les "nouveaux" antiépi-

leptiques, les deux le mieux tolérés sont incontestablement la lamotrigine et le lévétiracétam. A contrario, le topiramate et le zonisamide sont décriés pour leur mauvaise tolérance cognitive et notamment l'induction de troubles du langage retentissant de façon globale sur la cognition des sujets [25] ; ils doivent être particulièrement évités.

MODALITÉS DE LA PRISE EN CHARGE

Le tableau 1 classe les contributeurs à la gêne cognitive en "améliorables" et "non-améliorables". C'est sur les premiers qu'il faut concentrer son action, en restant avisé qu'ils entretiennent entre eux des relations d'interdépendance (Fig. 1).

L'équilibre est incertain : une intervention thérapeutique excessive induit vite des effets contre-productifs sur la cognition du sujet. Par exemple, la persistance de crises nocturnes peut conduire l'épileptologue à proposer une augmentation thérapeutique : le choix du topiramate est légitime du fait de son efficacité anticomitiale intrinsèque mais peut s'avérer une option catastrophique sur les performances mnésiques d'un malade déjà vulnérable, par son effet neu-

rochimique et/ou par action dépressogène. La fragilité mnésique des patients doit toujours être gardée à l'esprit : elle impose une prise en charge multidisciplinaire et une concertation resserrée entre les intervenants (médecins du sommeil, psychiatres, épiléptologues et neurologue-neuropsychologue). Le neurologue de la CM occupe vraisemblablement une place privilégiée pour coordonner les efforts de chacun et avertir le patient et ses collègues de prescriptions aux effets en définitive contradictoires. Il est aussi le mieux à même de veiller au bon encadrement médical du sujet (équilibre hygiéno-diététique, dépistage de carence en folates ou vitamine D sous inducteurs...), de rappeler l'intérêt des stimulations cognitives régulières (travail intellectuel, exercices de mémoire, maintien des activités culturelles et de loisirs) et d'une vie sociale minimale. ■

Mots-clés : Epilepsie du lobe temporal, Consultation mémoire, Trouble cognitif subjectif, Troubles mnésiques, Amnésie épileptique transitoire, Manque du mot, Oubli accéléré, Oublis autobiographiques, Troubles du sommeil, Troubles de l'humeur, Antiépileptiques

► BIBLIOGRAPHIE

- Butler CR, Graham KS, Hodges JR et al. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 587-98
- Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 2008 ; 131 (Pt 9) : 2243-63.
- Mayeux R, Brandt J, Rosen J, Benson DF. Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1980 ; 30 : 120-5.
- O'Shea MF, Saling MM, Bladin PF, Berkovic SF. Does naming contribute to memory self-report in temporal lobe epilepsy? *J Clin Exp Neuropsychol* 1996 ; 18 : 98-109.
- Gallassi R, Sambati L, Poda R et al. Accelerated long-term forgetting in temporal lobe epilepsy: evidence of improvement after left temporal pole lobectomy. *Epilepsy Behav* 2011 ; 22 : 793-5.
- Felician O, Tramoni E, Barbeau E et al. Isolated autobiographical amnesia: a neurological basis? *Rev Neurol (Paris)* 2009 ; 165 : 449-59.
- Tramoni E, Felician O, Barbeau EJ et al. Long-term consolidation of declarative memory: insight from temporal lobe epilepsy. *Brain* 2011 ; 134 (Pt 3) : 816-31.
- Manes F, Hodges JR, Graham KS, Zeman A. Focal autobiographical amnesia in association with transient epileptic amnesia. *Brain* 2001 ; 124 (Pt 3) : 499-509.
- Manes F, Graham KS, Zeman A et al. Autobiographical amnesia and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 1387-91.
- Zeman A, Butler C, Muhler N, Milton F. Novel forms of forgetting in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013 ; 26 : 335-42.
- Milton F, Muhler N, Pindus DM et al. Remote memory deficits in transient epileptic amnesia. *Brain* 2010 ; 133 (Pt 5) : 1368-79.
- Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002 ; 58 (8 Suppl 5) : S21-6.
- Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 663-72.
- Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 151-60.
- Aldenkamp AP, Overweg J, Gutter T et al. Effect of epilepsy, seizures and epileptiform EEG discharges on cognitive function. *Acta Neurol Scand* 1996 ; 93 : 253-9.
- Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures. *Seizure* 2006 ; 15 : 221-6.
- Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *J Clin Neurophysiol* 2006 ; 23 : 4-20.
- Manni R, Terzaghi M, Arbasino C et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia* 2003 ; 44 : 836-40.
- Provini F, Plazzi G, Tinuper P et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999 ; 122 (Pt 6) : 1017-31.
- Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012 ; 380 : 1180-92.
- Kanner AM. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *Lancet Neurol* 2012 ; 11 : 1093-102.
- Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP et al. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 399-405.
- Devinsky O. Therapy for neurobehavioral disorders in epilepsy. *Epilepsia* 2004 ; 45 (Suppl 2) : 34-40.
- Patorno E, Bohn RL, Wahl PM et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA* 2010 ; 303 : 1401-9.
- Hamed SA. The aspects and mechanisms of cognitive alterations in epilepsy: the role of antiepileptic medications. *CNS Neurosci Ther* 2009 ; 15 : 134-56.
- Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008 ; 4 : 99-106.

PETITES ANNONCES

Neurologue dans l'Oise (Beauvais)

cause départ cède clientèle,

forte activité EMG et EEG

dossiers informatisés (logiciel Docware)

Possibilité installation on site

Cède gracieusement appareil EEG

et appareil EMG pour débuter activité.

Secrétaire à mi-temps (courriers et technique EEG).

Pour tout contact : appeler le **03 44 02 01 55** (après-midi)ou par mail justandco@gmail.com**Ici votre petite annonce****Publiez votre annonce
en 1 clic sur notre site****OFFRES-SANTÉ** **Offres d'emploi, demandes
d'emploi, remplacements,
installations, immobilier,
matériel médical****Vous recherchez un médecin
ou un remplaçant pour compléter
votre équipe médicale ?****Contactez le service Petites annonces
de Neurologies pour une diffusion
maximale de votre petite annonce**

Claire Lesaint

Tél. : 01 49 29 29 20

Fax : 01 49 29 29 19

Mail : clesaint@expressiongroupe.fr**ou connectez-vous sur la rubrique
"petites annonces" de nos sites :**www.neurologies.frwww.offres-sante.fr

3 Vérifier la plainte

Le problème des outils d'évaluation

■ Les tests standard d'évaluation de la mémoire sont généralement normaux au moment d'une ELT débutante, parfois même devant une plainte mnésique intense. Il est utile de proposer des épreuves complémentaires pour mettre en évidence une atteinte isolée des tests de mémoire.

Laure Di Bitonto^{1,2,3}, Céline Davanture⁴ et Benjamin Cretin^{1,2,3,5}

C'est une longue tradition de travail avec les épileptiques que la neuropsychologie a dans son histoire [1]. Sous l'impulsion des premiers neurochirurgiens qui envisageaient d'opérer les épileptiques (on pense à Wilder Penfield), et des neurologues de l'époque, les pionniers de cette discipline furent rapidement mis à l'œuvre. L'ambition était claire : montrer des déficits cognitifs permettant d'approcher le foyer épileptogène, de latéraliser le langage des patients (pour éviter les aphasies post-opératoires) et d'évaluer les fonctions de l'hémisphère et des structures lobaires concernées. On cherchait ainsi à prévenir des catastrophes post-chirurgicales (= des déficits cognitifs majeurs) mais on n'évita pas H.M. ou d'autres malades à l'état amnésique proche [2].

L'héritage de cette épopée a été la mise au point de tests valables pour les évaluations pré-chirurgicales (du type des échelles de mémoire de Wechsler, comme la MEM III) [3, 4] mais d'une longueur telle qu'ils ne

sont pas adaptés au "tout venant" des CM, c'est-à-dire à des plaintes mnésiques requérant un diagnostic étiologique. Nous aborderons ici l'intérêt des mesures de routine et surtout leurs limites, puis présenterons ensuite le bénéfice que l'on peut retirer de paradigmes adaptés à la plainte des patients.

MMS, BREF ET MOCA : UNE UTILITÉ À DÉFINIR

Peu d'études se sont intéressées au MMS au cours des épilepsies.

Sur des cohortes limitées de patients, à l'épilepsie ancienne et fréquemment polymédiquée, ce test peut mettre en évidence des anomalies portant sur le rappel des 3 mots et l'attention (soustractions itératives) [5, 6]. En général, le MMS est normal.

Le score moyen était ainsi de 26 dans l'étude de Phabpal [7], qui portait sur des sujets d'environ 30 ans et dont l'épilepsie avait en moyenne commencé depuis 11,5 ans (52 % sous polythérapie). La cohorte est intéressante car elle était majoritairement constituée d'ELT (≈ 92 %) et car la MoCA (Montreal Cognitive Assessment) était plus fréquemment pathologique chez ces patients. Cette échelle de dépistage clinique, qui a la réputation d'être un peu plus

difficile et donc plus sensible aux troubles légers que le MMS [8], permettait une meilleure détection des patients modérément gênés. Le score moyen était de 22 à 23 (N ≥ 26). Les principaux subtests altérés touchaient le rappel en mémoire, les fonctions exécutives (dont fluence lexicale) et l'épreuve attentionnelle.

A notre connaissance, l'intérêt du test des 5 mots et de la Batterie Rapide d'Évaluation Frontale (BREF) n'a pas été documenté dans les ELT de l'adulte. Notons que ces tests sont bien validés dans les pathologies neurodégénératives [9, 10] au même titre que le MMS et la MoCA [8]. Il est raisonnable d'en déduire qu'une ELT de découverte récente associée à des anomalies importantes sur des épreuves aussi simples est probablement symptomatique d'une affection cérébrale évolutive (notamment dégénérative pour les sujets de plus de 50 ans) [11].

Ces tests sommaires sont vraisemblablement des indicateurs de mauvais pronostic. Cela reste encore à prouver.

LIMITES DES TESTS CLASSIQUES DANS LES ELT DÉBUTANTES

Des épreuves de mémoire épisodique aussi courantes que le RL-RI/16 (test dit de "Grober et Busch-

1- Département de Neurologie des Hôpitaux universitaires de Strasbourg.

2- Centre Mémoire, de Ressources et de Recherche d'Alsace (Strasbourg-Colmar).

3- Centre de Compétences des démences rares des Hôpitaux universitaires de Strasbourg.

4- Centre de Traumatologie et Orthopédie, UGECAM-Alsace, EMOI-TC 67 (équipe mobile d'orientation et d'insertion des traumatisés crâniens du Bas-Rhin).

5- Laboratoire ICUBE, CNRS (UMR 7237) - Université de Strasbourg.

ke”) ou le DMS-48, qui évaluent avec une bonne sensibilité respectivement la mémoire “verbale” [12] et “visuelle” [13] n’ont pas été largement étudiées. Elles sont pourtant sensibles aux troubles temporaux internes et devraient logiquement être perturbées dans une affection fréquemment temporale interne comme l’ELT.

Les travaux de Gallassi sont ici intéressants à rappeler. Sa première étude portait sur 6 patients [14], en moyenne scolarisés pendant 9 ans et âgés de 60,6 ans au moment du diagnostic d’ELT. Leur particularité était que **l’ELT avait été découverte suite à une plainte cognitive**. Les crises temporales (séméiologie subtile et/ou essentiellement amnésique) avaient succédé aux doléances mnésiques pour 2 des 6 patients. Pour les 4 autres : les deux phénomènes avaient débuté en même temps. L’âge moyen du début des crises était de 57 ans. Avec une méthodologie moins élaborée que le RL/RI-16 ou le DMS-48 mais cependant proche [14], Gallassi montrait la présence de **déficits mnésiques isolés** en matériel verbal pour un tiers des patients et en matériel visuel pour 1/6^e des sujets. Avec les épreuves utilisées, le rappel différé à 15 minutes n’apportait pas d’arguments supplémentaires pour un trouble mnésique par rapport au rappel immédiat. La relation avec la latéralité de l’ELT ne ressortait pas sur cette courte série (les deux patients montrant des scores déficitaires sur l’épreuve de mémoire verbale avaient un foyer droit à l’EEG). Sur une cohorte plus importante (13 patients), la même équipe a confirmé ces résultats et l’intérêt de leurs épreuves mnésiques (verbales et non-verbales) sans toute-

fois publier en détails les données neuropsychologiques [15].

Remarquons au passage que la majorité des patients (au moins deux tiers) passait avec succès les évaluations proposées. Ceci contrastait avec les plaintes alléguées : la nécessité d’outils neuropsychologiques adaptés aux déficits particuliers des sujets ELT se faisait donc déjà sentir (cf. paragraphe « Intérêts des paradigmes spécifiques »).

NOTION DE PHÉNOTYPE COGNITIF

On peut s’étonner d’une contradiction apparente entre les résultats de Gallassi et les données classiques de la neuropsychologie des ELT. De fait, bon nombre de papiers indiquent l’intérêt d’épreuves de mémoire verbale ou non-verbale (proches du RL-RI/16 ou de la DMS-48) dans cette pathologie. Bell et Fine [16] valident ainsi le SRT (*Selective Reminding Test*), épreuve de mémoire verbale inspirée par Buschke (1973) utilisant une liste de 12 mots donnée à l’oral. Ils confirment aussi que le rappel à 30 minutes, outre le rappel immédiat, est sensible pour dépister les difficultés de consolidation des patients [17]. Un résultat similaire est montré avec les 15 mots de Rey ou le *California Verbal Learning Test* [18]. Certes, mais les ELT recrutées dans ces études évoluent depuis au moins 15 ans et parfois plus : elles ne correspondent donc pas aux patients consultant pour une plainte mnésique récente (moins de 5 ans) et qui emplissent les CM. C’est justement ce que Gallassi a souligné [14, 15], et après lui, Butler [19] : les tests usuels sont généralement insuffisants pour “matérialiser” la plainte mnésique des sujets dont l’ELT est débutante

(évoluant depuis environ 5 ans). Pour preuve supplémentaire : dans des épilepsie focales encore plus récentes - datant de moins de un an -, Taylor [20] montre avec un panel d’épreuves apparentées que 1 patient sur 10, au maximum, est pathologique pour la mémoire (altération < 2 DS).

Les travaux de Bruce Hermann sont venus définitivement clarifier la question. En 2007, il publie l’existence de 3 phénotypes cognitifs dans les ELT, distincts par leurs durées évolutives et l’extension des altérations neuropsychologiques constatées (Tab. 1) [21]. Il en ressort que **plus une ELT vieillit, plus elle s’accompagne de troubles cognitifs**. Cet article corrobore pleinement ce qui a été exposé jusqu’ici : les ELT débutantes (< 5 à 10 ans) n’ont pas de déficits évidents sur les évaluations neuropsychologiques courantes.

INTÉRÊTS DES PARADIGMES SPÉCIFIQUES

Les sections précédentes démontrent combien des épreuves neuropsychologiques adaptées aux difficultés des patients étaient attendues par les praticiens des CM. Il fallait pour cela être attentif à la temporalité de leurs oublis (cf. article 2) : il apparaissait alors clair que les évaluations proposées en consultation se situaient dans une échelle de temps insuffisante pour les saisir correctement.

En revanche, l’application de paradigmes correspondant aux périodes temporelles impliquées s’est avérée particulièrement efficace [17, 22] :

- **Oubli accéléré** : l’équipe de Hodges et Kapur en a bien codi-

Tableau 1 - Profils cognitifs de l'ELT au cours du temps. D'après Hermann et al. [21].

Phénotypes cognitifs des ELT	Mémoire*	Langage**	Fonctions exécutives*** et vitesse de traitement de l'information****
Profil 1 Age de début = 15,6 ans Durée moyenne d'évolution = 17,5 ans Nombre moyen de MAE = 1,6	Conservée	Conservé	Conservées
Profil 2 Age de début = 15,6 ans Durée moyenne d'évolution = 21,7 ans Nombre moyen de MAE = 1,7	Altérée en rappel immédiat et différé	Conservé	Conservées
Profil 3 Age de début = 12,9 ans Durée moyenne d'évolution = 27,7 ans Nombre moyen de MAE = 2	Altérée en rappel immédiat et différé	Altéré	Altérées

MAE = médicament antiépileptique.

*Évaluée par les subtests d'évaluation de la mémoire verbale et non-verbale de la WMS-III. **Évalué par dénomination orale (Boston) et fluences verbales. ***Évaluées par Wisconsin, Stroop et TMT-B. ****Évaluée par TMT-A.

fié la méthodologie d'exploration [23]. Il s'agit de faire apprendre une liste de mots au patient jusqu'à saturation mnésique immédiate. Ainsi, sur la base des 15 mots de Rey on répète l'apprentissage au moins 5 fois (au maximum 15 fois) jusqu'à ce que le sujet soit capable de restituer au moins 90 % des items (13 à 14 mots sur les 15). Ensuite, le rappel est proposé à 30 minutes et aussi à 1 semaine et 3 semaines. Les résultats obtenus apparaissent en **figure 1**.

• **Oublis autobiographiques** : les procédures adaptées peuvent désormais les confirmer ; qu'il s'agisse de l'AMI (*Autobiographical Memory Inventory*) ou d'autres épreuves de mémoire autobiographique [24]. On a ainsi pu démontrer l'appauvrissement des souvenirs personnels des patients ELT, sur des périodes de vie limitées (amnésie rétrograde focale) [22, 25] ou sur l'ensemble de leur biographie [26].

Finalement, la mise au point de procédures adaptées à l'intervalle temporel sur lequel s'étendait les oublis des patients a été payante :

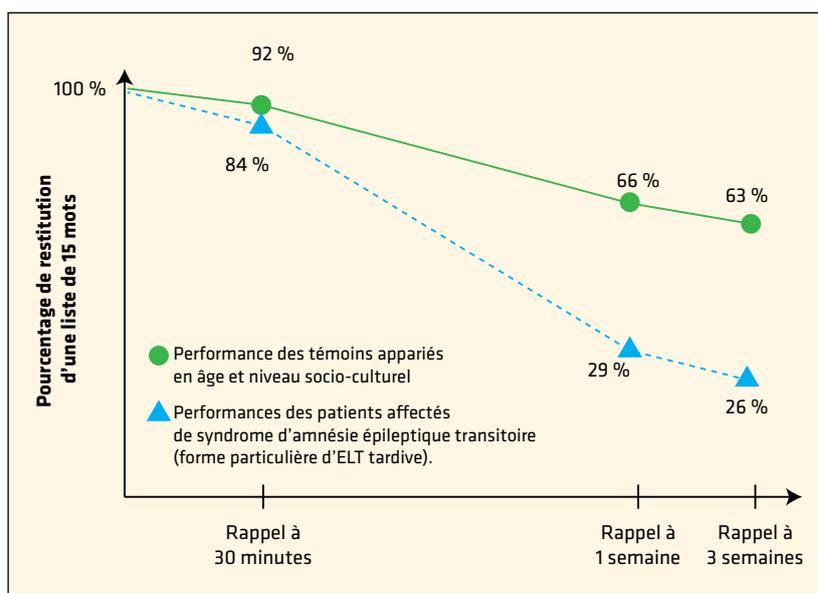


Figure 1 - Objectivation de l'oubli accéléré à partir de l'épreuve des 15 mots de Rey.

D'après Butler et al. [19].

on peut aujourd'hui objectiver leurs doléances de façon sensible et performante dès le début de l'épilepsie [19]. Faut-il pour autant s'exclamer qu'il s'agit « de nouvelles formes d'oubli dans l'ELT » [27] ? Disons que les patients s'en plaignaient depuis longtemps et que la nouveauté réside plutôt dans les paradigmes développés.

TRANSPPOSITION AU QUOTIDIEN

Le résumé de cet article tient dans cette assertion : les tests standard d'évaluation de la mémoire ont toute chance d'être normaux (au moins 9 patients sur 10) au moment d'une ELT débutante (< 5 à 10 ans), malgré une plainte mnésique parfois intense. Avant de "psychologiser" ladite plainte,

il apparaîtrait judicieux de proposer des épreuves complémentaires (voir paragraphe « Intérêts des paradigmes spécifiques »). Malheureusement, les normes manquent et la passation est délicate dans le cadre d'une CM où les ressources temporelles sont comptées. Les épreuves qui ont été discutées auparavant restent des outils de recherche.

On retiendra que l'ELT est un diagnostic étiologique possible d'un **trouble cognitif subjectif** et que l'anamnèse centrée sur les crises y a beaucoup d'intérêt (voir article 1).

Les travaux de Gallassi [14, 15] sont plus encourageants : même

si nos outils usuels sont limités, ils peuvent occasionnellement nous diriger vers l'ELT. Le profil est alors une atteinte isolée des tests de mémoire (RL-RI/16, DMS-48 ou épreuves apparentées) c'est-à-dire celui d'un **MCI amnésique simple domaine**. Ce profil cognitif est classiquement associé à la MA prodromale [28] mais pas toujours : c'est dans ce cadre qu'il faut impérativement rechercher les indices et/ou les symptômes de crises (voir article 1) [29].

Nous concluons avec le raisonnement déductif suivant : si le profil cognitif d'une ELT débutante est au maximum un MCI amnésique, alors toute atteinte extra-mnésique associée n'est pas cohérente

avec le diagnostic et doit conduire à une enquête étiologique approfondie [11]. **Toute atypie vaut avertissement**, surtout quand on sait les liens intimes de l'ELT et de la maladie d'Alzheimer (voir article 4). ■

Mots-clés : Epilepsie, Trouble cognitif subjectif, Amnésie épileptique transitoire, Epilepsie du lobe temporal, Oubli accéléré, Oublis autobiographiques, Antiépileptiques, Maladie d'Alzheimer

BIBLIOGRAPHIE

- Milner B. Understanding the human brain: a lifetime of dedicated pursuit. Interview with Dr. Brenda Milner. Interview by Chenjie Xia. *McGill J Med* 2006 ; 9 : 165-72.
- Kapur N, Prevet M. Unexpected amnesia: are there lessons to be learned from cases of amnesia following unilateral temporal lobe surgery? *Brain* 2003 ; 126 (Pt 12) : 2573-85.
- Baker GA, Austin NA, Downes JJ. Validation of the Wechsler Memory Scale-III in a population of people with intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2003 ; 53 : 201-6.
- McAndrews MP, Cohn M. Neuropsychology in temporal lobe epilepsy: influences from cognitive neuroscience and functional neuroimaging. *Epilepsy Res Treat*, Epub 2012 Jan 30.
- Huang CW, Hsieh YJ, Tsai JJ, Pai MC. Cognitive performance in cryptogenic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005 ; 112 : 228-33.
- Imam I, Ogunniyi A. The value of the mini mental state examination in Nigerian epileptics. *Trop Doct* 2005 ; 35 : 108-9.
- Phabphal K, Kanjanasatien J. Montreal Cognitive Assessment in cryptogenic epilepsy patients with normal Mini-Mental State Examination scores. *Epileptic Disord* 2011 ; 13 : 375-81.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005 ; 53 : 695-9.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000 ; 55 : 1621-6.
- Cowppli-Bony P, Fabrigoule C, Letenneur L et al. Validity of the five-word screening test for Alzheimer's disease in a population based study. *Rev Neurol (Paris)* 2005 ; 161 (12 Pt 1) : 1205-12.
- Cretin B, Blanc F, Gaultier C, Sellal F. Epileptic amnesic syndrome revealing Alzheimer's disease. *Epilepsy Res* 2012 ; 102 : 206-9.
- Sarazin M, Berr C, De Rotrou J et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 2007 ; 69 : 1859-67.
- Barbeau E, Didic M, Tramon E et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* 2004 ; 62 : 1317-22.
- Gallassi R, Morreale A, Lorusso S et al. Epilepsy presenting as memory disturbances. *Epilepsia* 1988 ; 29 : 624-9.
- Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Lugaresi E. Epileptic amnesic syndrome. *Epilepsia* 1992 ; 33 (Suppl 6) : S21-5.
- Bell BD, Fine J, Dow C, Seidenberg M, Hermann BP. Temporal lobe epilepsy and the selective reminding test: the conventional 30-minute delay suffices. *Psychol Assess* 2005 ; 17 : 103-9.
- Blake RV, Wroe SJ, Breen EK, McCarthy RA. Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. *Brain* 2000 ; 123 (Pt 3) : 472-83.
- Helmstaedter C, Wietzke J, Lutz MT. Unique and shared validity of the "Wechsler logical memory test" the "California verbal learning test" and the "verbal learning and memory test" in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2009 ; 87 : 203-12.
- Butler CR, Graham KS, Hodges JR et al. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 587-98.
- Taylor J, Kolamunnage-Dona R, Marson AG et al.; SANAD study group. Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2010 ; 51 : 48-56.
- Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ et al. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc* 2007 ; 13 : 12-20.
- Manes F, Hodges JR, Graham KS, Zeman A. Focal autobiographical amnesia in association with transient epileptic amnesia. *Brain* 2001 ; 124 (Pt 3) : 499-509.
- Muhlert N, Milton F, Butler CR et al. Accelerated forgetting of real-life events in Transient Epileptic Amnesia. *Neuropsychologia* 2010 ; 48 : 3235-44.
- Butler CR, Zeman A. A case of transient epileptic amnesia with radiological localization. *Nat Clin Pract Neurol* 2008 ; 4 : 516-21.
- Felician O, Tramon E, Barbeau E et al. Isolated autobiographical amnesia: a neurological basis? *Rev Neurol (Paris)* 2009 ; 165 : 449-59.
- Milton F, Muhlert N, Pindus DM et al. Remote memory deficits in transient epileptic amnesia. *Brain* 2010 ; 133 (Pt 5) : 1368-79.
- Zeman A, Butler C, Muhlert N, Milton F. Novel forms of forgetting in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013 ; 26 : 335-42.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 1447-55.
- Cretin B, Davanture C, Longato N et al. Syndrome of transient epileptic amnesia and epileptic amnesic syndrome: the same entity? *Rev Neurol (Paris)* 2013 ; 169 : 76-83.

4 Épilepsie du lobe temporal tardive

Facteur de risque de maladie d'Alzheimer ?

■ Les études épidémiologiques au cours de la maladie d'Alzheimer (MA) convergent toutes vers la même conclusion : les crises d'épilepsie y sont plus fréquentes que dans la population du même âge et du même niveau socio-éducatif, y compris quand on ajuste cette constatation à la charge vasculaire cérébrale ou la prise de traitements psychotropes. De fait, on peut considérer que la MA est un facteur de risque d'épilepsie, qui multiplie par 8 à 10 la probabilité des crises par rapport aux contrôles appariés [1]. Rarement mais de manière assez spécifique, les crises peuvent être myocloniques ("syndrome de Genton") [2]. Surtout, elles sont généralisées tonico-cloniques ou partielles complexes [3]. Pour ces dernières, il n'est pas aisé d'en préciser l'origine à l'anamnèse. Malgré tout, l'ELT apparaît intuitivement plausible puisque la MA est une affection initialement temporale [4].

Benjamin Cretin*

LES ARGUMENTS CLINIQUES

Les travaux traitant des causes des épilepsies d'installation tardive pointent tous les facteurs vasculaires, tumoraux, toxiques ou métaboliques comme des étiologies potentielles [5]. Ils citent aussi souvent une catégorie "neurodégénérative" sans plus préciser le diagnostic ou en ne décrivant que l'atrophie corticale et/ou sous-corticale sous-jacente [5].

Cela constitue déjà une indication précieuse en faveur d'une implication potentielle de la MA, qui reste la plus fréquente des affections neurodégénératives. De fait, si l'on s'intéresse aux antécédents de crises épileptiques dans les cohortes de patients MA avérés, on

voit qu'un petit nombre d'entre eux (6,8 %) s'était vu attribués un diagnostic d'épilepsie quelques mois avant celui de MA. Aucune cause convaincante n'avait d'ailleurs pu être identifiée lors du bilan diagnostique initial (épilepsie dite "possiblement symptomatique" ou anciennement "cryptogénique") [6]. A l'échelle des observations individuelles, le lien entre ELT tardive et MA ressort de façon plus évidente. Les cas les plus nombreux décrivent des états de mal temporaux [7-9] ; mais un cas a rapporté un tableau moins brutal, c'est-à-dire fait de crises occasionnelles [10].

Surtout, une casuistique apparaît progressivement dans la littérature, qui indique clairement que **les crises peuvent être le premier symptôme d'une MA** dont le diagnostic sera fait ultérieurement, dans un délai d'au moins 6 mois [11].

Dans notre étude [12], la MA était identifiée dans un délai de 3 à 16 ans après le début des crises. Même si des travaux complémentaires sont attendus, **il apparaît aujourd'hui plausible que la MA soit l'étiologie de certaines ELT** [4].

Les modèles animaux apportent, à ce sujet, de remarquables arguments fondamentaux. Il reste encore à savoir s'ils sont tous transposables aux humains.

LES ARGUMENTS FONDAMENTAUX

CASCADE AMYLOÏDE ET ÉPILEPTOGENÈSE HIPPOCAMPIQUE

Un des premiers travaux sur ce thème a été celui de Palop, publié en 2007 [13]. Chez des souris affectées d'une mutation humaine de l'APP et développant de très forts

* Département de Neurologie des Hôpitaux universitaires de Strasbourg ; Centre Mémoire, de Ressources et de Recherche d'Alsace (Strasbourg-Colmar) ; Laboratoire ICUBE, CNRS (UMR 7237) - Université de Strasbourg ; Centre de Compétences des démences rares des Hôpitaux universitaires de Strasbourg.

taux cérébraux de dépôts amyloïdes, les auteurs ont démontré l'apparition de crises précoces et infracliniques, précédant les déficits cognitifs et comportementaux de la maladie.

Ces crises surviennent dans le néocortex (frontal et pariétal notamment) et dans l'hippocampe. Partant de ce modèle, les mêmes auteurs ont mis à jour une **biologie amyloïdo-dépendante** au cours de laquelle les dépôts de peptides A β induisent une remodellement des circuits du gyrus denté de l'hippocampe [revue in : 14]. Déplétion calcique des cellules granulaires et arborisation dendritique excessive des interneurons GABAergiques se conjuguent pour produire un excès d'inhibition des cellules granulaires alors que survient parallèlement une augmentation des afférences excitatrices à travers le hile (fibres moussues) et l'émission de collatérales ectopiques peptidergiques (NPY).

Le résultat global est une augmentation de l'inhibition synaptique dans le gyrus denté, ce qui a deux conséquences majeures :

- excès de synchronisation conduisant à une épiléptogénicité hippocampique aberrante.
- perte de la plasticité des synapses hippocampiques - qui s'oppose certes aux crises - mais contribue à la progression des déficits cognitivo-comportementaux de la maladie.

Ces aspects fonctionnels semblent autant contribuer au développement de la maladie d'Alzheimer que la neuropathologie elle-même (développement de DNF) [15]. A partir dudit modèle, la même équipe a démontré que la progression **amyloïdo- et épilépto-dépendante** des déficits de la MA

s'opère par voie trans-synaptique du cortex entorhinal vers le gyrus denté et, partant, vers un réseau cortical plus large [16].

En conjonction à ces aspects amyloïdo-dépendants, ajoutons que l'hyperexcitabilité des réseaux épiléptiques se constitue moins rapidement et moins intensément en cas d'inactivation génétique de la protéine Tau [17, 18]. Les résultats fondamentaux convergent donc aujourd'hui vers une participation de la **cascade amyloïde** à l'épileptogénèse temporelle interne de la MA.

EFFETS DES CRISES SUR LA PATHOLOGIE HIPPOCAMPIQUE : MISE EN PLACE D'UN CERCLE VICIEUX

Les crises semblent être en mesure d'accélérer la progression de la MA. L'effet des antiépileptiques sur les modèles murins l'atteste. En utilisant le lévétiracétam pour limiter l'activité synaptique hippocampique de ses souris, l'équipe de Palop et Mucke vient d'obtenir un résultat remarquable : cette molécule permet une régression des crises enregistrées en EEG, mais aussi une réversion du remaniement hippocampique, de l'inhibition synaptique et finalement de la

progression des déficits cognitivo-comportementaux [19].

Cette observation est confirmée par le travail de Yan [20] qui montre que les crises favorisent la neuropathologie alzheimerienne hippocampique.

Chez l'humain, Velez-Pardo [21] avait fait des observations similaires sur des patients affectés de MA familiale compliquée de crises.

Dans l'état actuel des connaissances, **la contribution réciproque des crises et de la cascade amyloïde** dans la progression de la MA est résumée par la **figure 1**.

TRANSPPOSITION AU QUOTIDIEN

LIMITES DE LA LITTÉRATURE

On opposera à tout ce qui vient d'être dit que de rares observations cliniques et des modèles animaux inspirés des MA familiales (où la charge amyloïde cérébrale est considérable) sont loin d'autoriser des conclusions s'appliquant à toutes les MA ou à toutes les ELT tardives. L'argument est pertinent, et doit nous garder d'inférer une amyloïdo-dépendance obligatoire des crises dans les MA spo-

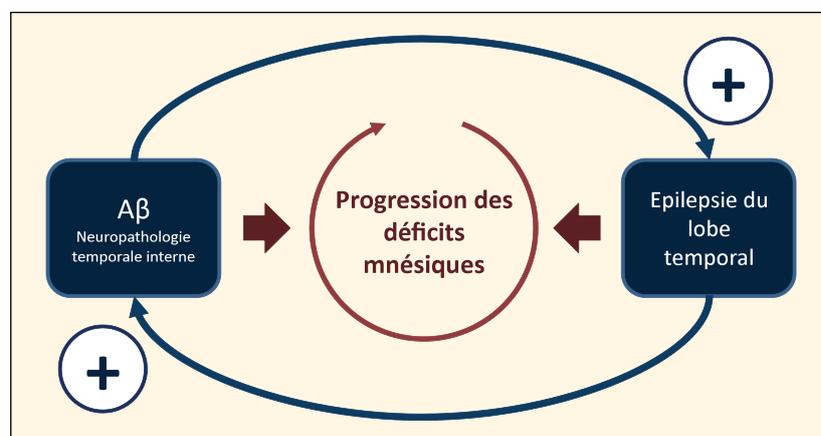


Figure 1 - Interdépendance de l'ELT et de la neuropathologie alzheimerienne (= cercle vicieux de la progression des déficits).

radiques. Pour preuve, un modèle ApoE4 mutée révèle le développement d'une épilepsie tardive chez des souris vieillissantes, en l'absence de modifications neuropathologiques alzheimeriennes évidentes [22]. D'autres acteurs cellulaires, non amyloïdo-dépendants, sont donc vraisemblablement mobilisés.

CONDUITE DIAGNOSTIQUE ET LIMITES ÉTHIQUES

La connaissance de la littérature peut rendre excessif : au vu des résultats cliniques et fondamentaux publiés, il est facile de se convaincre qu'une ELT tardive avec atrophie temporale interne modérée voire une imagerie normale relève d'une MA occulte [11, 12]. Dès lors, jusqu'où aller dans ce que l'on communique au patient et dans le bilan diagnostique que l'on propose ?

Plusieurs éléments associés à l'ELT doivent être pris en compte,

dont la présence soulève la possibilité d'une MA causale et justifie des explorations ad hoc (PL...). On peut les qualifier de **red-flags des ELT tardives** [12] :

- hyposmie et/ou réflexes archaïques ;
- déficits extra-mnésiques sur les évaluations neuropsychologiques ;
- aggravation cognitive subjective et/ou objective malgré un traitement antiépileptique adapté.

Sans doute faut-il encore se souvenir qu'un diagnostic trop précoce n'a aujourd'hui qu'un intérêt limité, puisqu'il ne modifiera pas réellement la prise en charge des malades. Les traitements anti-amyloïdes ne sont en effet pas encore disponibles hors des protocoles thérapeutiques...desquels les patients épileptiques sont souvent exclus. Quant aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, ils peuvent classiquement aggraver les convulsions et ne sont pas toujours bien tolérés au stade de MCI.

On peut rêver du jour où une bi-thérapie - anti-amyloïde et anti-épileptique - pourra être initiée d'emblée chez les patients dont l'ELT est le premier symptôme de MA. Il n'est pas encore arrivé, puisque le modèle d'une ELT amyloïdo-dépendante reste à valider chez l'humain. Cela n'empêche pas de traiter les crises, d'autant que le bénéfice cognitif peut déjà être intéressant si l'on en croit les travaux de Bakker et al. [23].

Lors du suivi des malades, il sera toujours temps de proposer la recherche d'une MA si le tableau clinique s'aggrave. ■

Mots-clés :

Epilepsie du lobe temporal, Épilepsie tardive, Maladie d'Alzheimer, Cascade amyloïde, Epileptogenèse

BIBLIOGRAPHIE

- Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2012 ; 18 : 285-94.
- De Simone R, Puig XS, Gélisse P et al. Senile myoclonic epilepsy: delineation of a common condition associated with Alzheimer's disease in Down syndrome. *Seizure* 2010 ; 19 : 383-9.
- Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav* 2009 ; 14 : 118-20.
- Lozsadi DA, Chadwick DW, Larner AJ. Late-onset temporal lobe epilepsy with unilateral mesial temporal sclerosis and cognitive decline: a diagnostic dilemma. *Seizure* 2008 ; 17 : 473-6.
- Tchalla AE, Marin B, Mignard C et al. Newly diagnosed epileptic seizures: focus on an elderly population on the French island of Reunion in the Southern Indian Ocean. *Epilepsia* 2011 ; 52 : 2203-8.
- Lozsadi DA, Larner AJ. Prevalence and causes of seizures at the time of diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006 ; 22 : 121-4.
- Armon C, Peterson GW, Liwnicz BH. Alzheimer's disease underlies some cases of complex partial status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2000 ; 17 : 511-8.
- Campana C, Assenza G, Pellegrino G et al. Nonconvulsive seizures and dementia: a case report. *Int J Alzheimer Dis* 2011 Apr 13;2011:690305. doi: 10.4061/2011/690305.
- Iyer PM, Moroney J, Mullins G et al. Status of memory loss. *BMJ Case Rep* 2012 Apr 17;2012. pii: bcr1120115267. doi: 10.1136/bcr.11.2011.5267.
- Daniel ES. Early Diagnosis and treatment of dementia presenting as transient global amnesia in a 76-year-old man. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004 ; 6 : 248-251.
- Picco A, Archetti S, Ferrara M et al. Seizures can precede cognitive symptoms in late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011 ; 27 : 737-42.
- Cretin B, Blanc F, Gaultier C, Sellal F. Epileptic Amnesic Syndrome revealing Alzheimer's disease. *Epilepsy Res* 2012 ; 102 : 206-9.
- Palop JJ, Chin J, Roberson ED et al. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 2007 ; 55 : 697-711.
- Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 435-40.
- Palop JJ, Mucke L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci* 2010 ; 13 : 812-8.
- Harris JA, Devidze N, Verret L et al. Transsynaptic progression of amyloid-beta-induced neuronal dysfunction within the entorhinal-hippocampal network. *Neuron* 2010 ; 68 : 428-41.
- Holth JK, Bomben VC, Reed JG et al. Tau loss attenuates neuronal network hyperexcitability in mouse and Drosophila genetic models of epilepsy. *J Neurosci* 2013 ; 33 : 1651-9.
- Roberson ED, Searce-Levie K, Palop JJ et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 2007 ; 316 : 750-4.
- Sanchez PE, Zhu L, Verret L et al. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : E2895-903.
- Yan XX, Cai Y, Shelton J, Deng SH et al. Chronic temporal lobe epilepsy is associated with enhanced Alzheimer-like neuropathology in 3xTg-AD mice. *PLoS One* 2012 ; 7 (11) : e48782.
- Velez-Pardo C, Arellano JI, Cardona-Gomez P et al. CA1 hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer's disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia* 2004 ; 45 : 751-6.
- Hunter JM, Cirrito JR, Restivo JL et al. Emergence of a seizure phenotype in aged apolipoprotein epsilon 4 targeted replacement mice. *Brain Res* 2012 ; 1467 : 120-32.
- Bakker A, Krauss GL, Albert MS et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron* 2012 ; 74 : 467-74.