

North African and Middle East Epilepsy Journal

Journal representative of Leagues & Associations
of Epilepsy in North African & East Mediterranean Region



Editor In Chief

Najib Kissani (Neurologist, Morocco)

Associate Editors

Said Ait Benali (Neurologist, Morocco)
Azra Alajbegovic (Neurologist, Bosnia Herzegovina)
Ahmed Baydoun (Neurologist, Lebanon)
Mohamed Bouskraoui (Pediatrician, Morocco)
Huseyin Cakse (Neurologist, Turkey)
Heba Hamed El-sayed Afeefy (Neurologist, Egypt)
George I. Jallo, Baltimore (Neurologist, USA)
Philippe Gelisse (Epileptologist, France)
Callixte Kuate (Neurologist, Cameroun)
Youssoufa Maiga (Neurologist, Mali)
Boulenour Mesraoua (Neurologist, Qatar)
Athanase Millogo (Neurologist, Burkina Faso)
George L. Morris, Milwaukee (Neurologist, USA)
Amal Mrabet (Neurologist, Tunisia)
Reda Ouazzani (Neurologist, Morocco)
Hamid Ouhabi (Neurologist, Morocco)
Mustapha Sadi Belouiz (Neurologist, Algeria)
Chahnez Triki (Neuropediatrician, Tunisia)

Editorial Assistants

Mebrouk Yassine, (Neurologist, Morocco)
Abderrahmane Chahidi (AMCEP)

Editorial office

Neurology department, Ibn Tofail Hospital,
Mohammed VI University Hospital
Marrakech 40080; Morocco

Secretary and Advertisement Office

Email: secretariat.je@gmail.com
Tel./Fax +212 (0)5 24434908
Press : El Watanya Press Office, Marrakech; Morocco
Copy Right 14/11

In partnership with :



Editorial

3

Regional state, and local news

Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy
Ali Turkmani (Lebanon)

Brief Communications

Familial Ataxia with vitamin E deficiency & epilepsy;
Association or coincidence?
Ghislane Zouiri (Morocco)

Original Articles

Intérêt des recherches physiopathologiques des épilepsies
Michel Baldy-Moulinier (France)

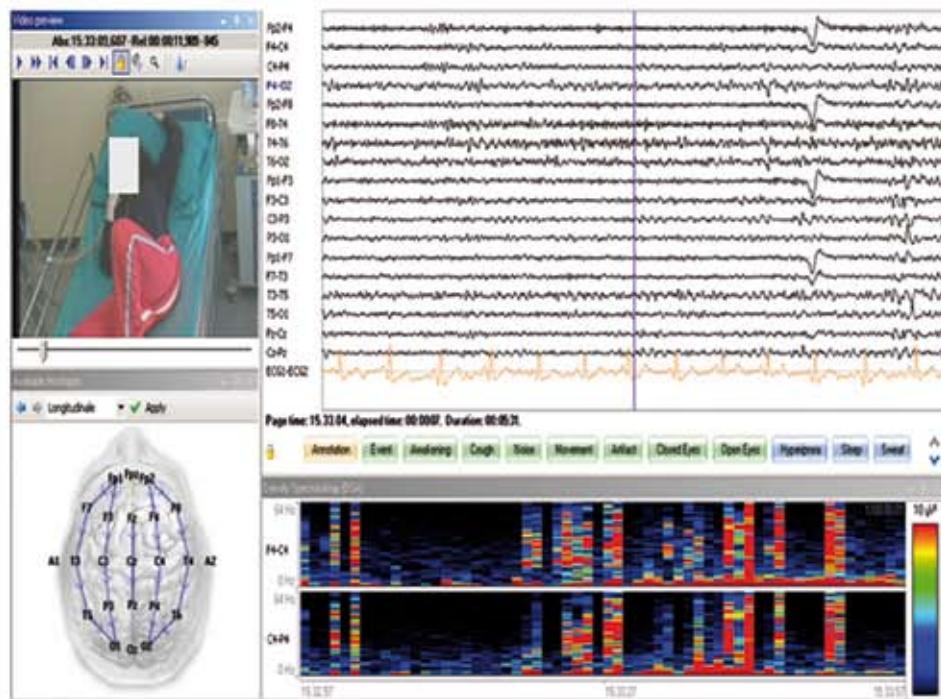
Sociodemographic and clinical aspects of epileptic
psychosis in Marrakesh
Imane Adali (Morocco)

Change in electrophysiological properties
of pyramidal cell in an animal model of cortical
dysplasia
Mohamed Ouardouz (Canada)

Epilepsy in the elderly
Azra Alajbegovic (Bosnia and Herzegovina)

Epilepsy Calendar Events

31



**DES PROFESSIONNELS ET DES PRODUITS DE QUALITÉ AU SERVICE DE LA SANTÉ
GAMME NEUROLOGIE**



Numelec Maroc

91, Rue Abou Alaa Zahr-Quartier des Hôpitaux - Casablanca Tél : 05 22 86 58 20 /18 - Fax : 05 22 86 58 16

E-mail : numelecmaroc@numelecmaroc.ma

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Le Journal de l'épilepsie de l'Afrique du Nord et Moyen-Orient publie des articles originaux cliniques, scientifiques ou médico-sociaux sur l'épilepsie dans les pays d'Afrique du Nord et le Moyen-Orient, ou d'autres pays. Il publie également des éditoriaux, des articles de revue, des cas cliniques, des lettres à l'éditeur, des aperçus historiques sur l'épilepsie dans le monde et les histoires vécues par les patients atteints d'épilepsie, les médecins ou autres professionnels concerbrés par cette maladie. Il publie également des rapports des séances de travail des Sociétés, ligues et associations de l'épilepsie en Afrique du Nord et Moyen-Orient.

CONDITIONS DE PUBLICATION

Les articles ne doivent avoir fait l'objet d'aucune publication antérieure ni être simultanément soumis pour publication à une autre revue. Les textes sont rédigés en français ou en anglais. Les articles sont adressés, par le Comité de Rédaction, pour avis à des lecteurs qui restent anonymes pour les auteurs. En aucun cas la responsabilité de la Revue n'est engagée vis-à-vis des manuscrits qui lui sont adressés, avant la décision finale du Comité de Rédaction.

Les articles originaux ne doivent avoir fait l'objet d'aucune publication antérieure (à l'exception d'un résumé de moins de 400 mots), ni être simultanément soumis pour publication à une autre revue.

La mise en page des articles y compris résumés, références, tableaux et figures ne doit pas dépasser :

- 10 pages dactylographiées pour les mises au point, • 8 pour les articles originaux,
- 5 pour les éditoriaux, • 4 pour les cas cliniques, • 4 pour les activités associatives,
- 3 pour les aperçus historiques • 3 pour les lettres à l'éditeur • Et 2 pour les témoignages de patients épileptiques.

Les manuscrits doivent être sous format Word ou RTF (avec en 3 fichiers, 1-comportant le texte, les figures et les tableaux, 2-Comportant les photos et toute autre illustration Et 3-Attestation cédant les droits d'auteur à l'éditeur, attestant que le manuscrit n'est pas accepté ailleurs ou en cours de soumission, que tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale et que les aspects éthiques sont respectés) ; tous les fichiers doivent être envoyés ensemble par email à l'adresse suivante : je.submission@gmail.com

RECOMMANDATIONS GENERALES POUR LA PRESENTATION DES MANUSCRITS:

Liste des recommandations (à vérifier avant l'envoi du manuscrit) :

Manuscrit

• Le manuscrit est dactylographié en double interligne avec une marge de 2,5 cm sur chaque bord, y compris la page de titre, le résumé, les remerciements, les références, les tableaux et les légendes des figures.

• Il est conseillé d'utiliser le minimum d'abréviations. Le terme en entier précède l'abréviation lors de sa première apparition dans le texte.

• La hiérarchie des titres et sous-titres est bien mise en évidence par une numérotation.

• La disposition des articles originaux doit suivre le plan suivant : page de titre, résumés et mots-clés, résumés en anglais et ses mots-clés, texte (avec introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion), références, tableaux, figures et légendes.

• Les pages sont numérotées, en chiffres arabes en commençant par la page de titre.

Pour accélérer la publication des manuscrits soumis, il est demandé de se conformer strictement aux recommandations ci-dessous.

Les recommandations suivantes sont conformes aux normes dites de Vancouver pour la préparation des manuscrits soumis aux journaux biomédicaux.

Page de titre

La page de titre comporte :

- Le titre précis et concis mais informatif (en français et en anglais).
- Le nom de chaque auteur suivi de son prénom.
- Le nom des services et des institutions responsables du travail.
- Le nom et l'adresse de l'auteur responsable de la correspondance pour le manuscrit avec son adresse e-mail (impératif).

• les remerciements, les sources de financements et les conflits d'intérêts éventuels.

Résumés et mots-clés

• Un résumé en anglais, en français et en arabe (facultatif) de moins de 250 mots chacun sont inclus pour les articles originaux.

• Les résumés sont structurés avec 4 paragraphes (introduction, participants et méthodes, résultats, conclusion).

• Les mots-clés doivent être indiqués (entre 3 et 6 séparés par des tirets).

• Il n'y a pas d'abréviations ni de référence bibliographique dans les résumés.

Tableaux, figures

Les documents iconographiques – figures et tableaux – sont obligatoirement appellés dans le texte et conformes aux recommandations suivantes :

• Les figures sont numérotées en chiffres arabes, par ordre d'apparition dans le texte où elles sont appelées (figure 1).

• Les tableaux sont numérotés en chiffres romains, par ordre d'apparition dans le texte : (tableau I).

• Les légendes des figures sont portées les unes à la suite des autres en fin d'article, sur une feuille séparée.

• Les figures doivent être présentées chacune sur un feuillet séparé, et fournies en fichiers séparés à raison d'un fichier par figure ; elles sont toutes accompagnées d'une légende.

• Des explications ou notes diverses nécessaires à la compréhension figurent au-dessous de chaque tableau.

• La reproduction de documents déjà publiés doit être accompagnée de l'autorisation de l'éditeur ou de l'auteur possesseur du copyright.

• Les abréviations sont à éviter. Si la figure et/ou le tableau comporte des abréviations, il faut les expliciter dans la légende.

• Les médicaments doivent être mentionnés selon leur dénomination commune internationale ou leur nom chimique. Les noms commerciaux doivent être mentionnés entre parenthèses après la DCI.

• Les symboles, chiffres et textes des figures sont clairs et de taille suffisante pour que chaque élément soit parfaitement lisible.

• En aucun cas les figures ne doivent être intégrées directement dans le corps du texte.

• La publication d'illustrations en couleur est recommandée.

Références

Les références bibliographiques, limitées selon la rubrique retenue, sont portées en fin d'article, numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte.

Le nombre de références :

• Ne doit pas dépasser 40 pour les articles originaux et 60 pour les mises au point,

• Doit être entre 5 et 10 pour les cas cliniques et entre 4 et 6 pour les lettres à l'éditeur,

Toutes les références doivent être appelées dans le texte (y compris celles appelées dans les figures et tableaux) : le numéro de la référence bibliographique citée est mentionné entre crochets.

Les références d'articles parus dans un périodique doivent comporter le nom des 6 premiers auteurs avec les initiales des prénoms (suivis de "et al." à partir du 7e auteur), le titre complet de l'article dans la langue originale, le nom de la revue selon les abréviations de l'Index Medicus, l'année, le numéro du tome, la première et la dernière page abrégée du texte.

La présentation – style et ponctuation – suit scrupuleusement les 3 exemples suivants :

1- Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. Ann Intern Med 2005; 143: 659-72.

2- Champault A, Dagher I, Vons C, Franco D. Laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma lular. Retrospective study of 12 patients. Gastroenterol Clin Biol 2005; 29: 969-73.

3- Guilpain P, Chanseau Y, Tamby MC, Mahr A, Servettaz A, Guillemin L et al. Pathogenesis of systemic vasculitis primitives (I): ANCA-positive vasculitis. Presse Med 2005; 34: 1023-33.

• Les citations de livres doivent comporter les noms des auteurs, le titre du livre, la ville, le nom de la maison d'édition et l'année de publication.

La présentation – style et ponctuation – suit scrupuleusement les 2 exemples suivants :

3- Danowski RG, Chanussot JC. Traumatologie du sport. 7e ed. Paris: Masson; 2005.

Le Comité de Rédaction se réserve le droit de renvoyer aux auteurs les manuscrits qui ne seraient pas conformes aux recommandations exposées ci-dessus avant de les soumettre aux lecteurs.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The review of epilepsy in northern Africa and the Middle East publishes original clinical, scientific or medical social on epilepsy in the countries of northern Africa and the Middle East, or any other the world. It also publishes editorials, general reviews, clinical cases, historical overviews on epilepsy in the world and stories experienced by patients with epilepsy, physicians or other other professionals involved in epilepsy.

It also publishes the minutes of the sessions of Societies, leagues and associations against epilepsy in northern Africa and Middle East.

Condition of Publication:

The articles must not have been published nor simultaneously submitted for publication in another journal. The texts are written in French or English. The articles are addressed by the Drafting Committee for its opinion to readers who remain anonymous to the authors. In no event shall the review is undertaken vis-à-vis the manuscripts sent to him before the final decision of the Editorial Board.

Original articles should have been no previous publication (with the exception of an abstract under 400 words), nor be simultaneously submitted for publication in another journal.

The layout of articles including abstracts, references, tables and figures must not exceed:

- 10 for general reviews, • 8 for original articles, • 5 for editorials, • 4 for case reports,
- 4 for association activities, • 3 for historical overviews • 3 for letters to the editor
- And for the testimony of two epileptic patients.

Manuscripts should be in Word or RTF format (including 3 files, 1-with the text, figures and tables, 2-Including photographs and other illustrations and 3-yielding certificate of copyright to the publisher stating that the manuscript is not accepted elsewhere or under submission, all authors read and approved the final version and the ethical aspects are met), all files must be sent together by email to: je.submission@gmail.com

GENERAL RECOMMENDATIONS FOR MANUSCRIPTS SUBMISSION:

List of Recommendations (check before sending the manuscript):

- The manuscript is typed double-spaced with a margin of 2,5 cm on each side, including the title page, abstract, acknowledgments, references, tables and figure legends.
- It is advisable to use as few abbreviations. The full term precedes the abbreviation at its first appearance in the text.
- The hierarchy of titles and subtitles is highlighted by a dial.
- The layout of the original articles should follow the following plan: title page, abstract and keywords, text (with introduction, materials and methods, results, discussion), references, tables, figures and legends.
- Pages are numbered in Arabic numerals, beginning with the title page.
- To expedite the publication of submitted manuscripts are asked to adhere strictly to the recommendations below.
- The following recommendations are consistent with standards of Vancouver called for the preparation of manuscripts submitted to biomedical journals.

Title page

The title page includes:

- The title clear and concise but informative (in French and English).
- The name of each author followed by his first name.
- Name of services and institutions responsible for the work.
- The name and address of the author responsible for correspondence for the manuscript with his e-mail address (mandatory).
- Acknowledgments, sources of funding and potential conflicts of interest.

Abstracts and Keywords

- A summary in English, French and Arabic (optional) with fewer than 250 words for each is included in the original articles.
- Abstracts are structured with four paragraphs (introduction, participants and methods, results, conclusion).
- The key words must be given (between 3 and 6 separated by dashes).
- No abbreviations or references in literature abstracts.

Tables, figures

• The Graphic - figures and tables - are necessarily called in the text and in accordance with the following recommendations:

- The figures are numbered in Arabic numerals, in order of appearance in the text where they are called (Figure 1).
- Tables are numbered in Roman numerals, in order of appearance in the text: (Table I).
- The figure legends are made one after the other end of the article, on a separate sheet.
- The figures must be submitted each on a separate sheet, and provided as separate files in a file its reasons for figure and are all accompanied by a caption.
- Different explanations or notes are required to understand below each table.
- The reproduction of previously published material must be accompanied by permission of the publisher or the author's copyright holder.
- Abbreviations should be avoided. If the figure and / or table contain abbreviations, they should explain in the legend.

Drugs should be referred by their international name or chemical name. Trade names must be listed in parentheses after the DCI.

- Symbols, figures and text figures are clear and large enough so that each element is perfectly readable.
- In any case the figures should be integrated directly into the text.
- The publication of color illustrations is recommended.

References

References, limited depending on the item selected, are brought to the end of the article, numbered in order of appearance in the text.

The number of references:

- Must not exceed 40 for original articles and 60 for general reviews

- Must be between 5 and 10 clinical cases and between 4 and 6 for letters to the editor

All references must be cited in the text (including those referred to in the figures and tables): the number of the references cited is mentioned in brackets.

- References to articles in a journal should include the name of the first 6 authors with the initials of the first name (followed by «et al.» From the seventh author), the full title of the article in original language, the name of the journal abbreviations as cited in the Index Medicus, the year the number of the volume, the first and last page.

The presentation - style and punctuation - closely follows the three following examples:

[1] Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention Programs for patients with coronary artery disease. Ann Intern Med 2005; 143:659-72.

[2] Champault A, Dagher I, Vons C, Franco D. Laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma lular. Retrospective study of 12 patients. Gastroenterol Clin Biol 2005, 29:969-73.

[3] Guilpain P, Chanseau Y, Tamby MC, Mahr A, Servettaz A, Guillemin L et al. Pathogenesis of systemic vasculitis primitives (I): ANCA-positive vasculitis. Presse Med 2005; 34:1023-33.

- Citations of books should include authors' names, book title, city, name of publisher and year of publication.

The presentation - style and punctuation - closely follows the two following examples:

[3] RG Danowski, JC Chanussot. Sports traumatology. 7th ed. Paris: Masson, 2005.

- The Editorial Board reserves the right to return manuscripts to authors who do not comply with the recommendations outlined above before submitting them to the readers.

REVIEWERS

AZRA ALAJBEGOVIC (SARAJEVO, BOSNIA HERZEGOVINA)
ABDOUL MUTALEB ALSHEAKHLY (BAGHDAD, IRAQ)
AHMED BAYDOUNE (BEIRUT, LEBANON)
HALIMA BELAIDI (RABAT, MOROCCO)
ELINOR BEN-MENACHEM (GOTEBORG, SWEDEN)
JULIEN BOGOUSSLAWSKY (MONTREUX, SWITZERLAND)
PAUL A.J.M. BOON (GHENT, BELGIUM)
CHAIM B. COLEN (MICHIGAN, USA)
JOYCE CRAMER (CONNECTICUT, USA)
EDUARD CUPLER (JEDDAH, KSA)
DIRK DELEU (DOHA, QATAR)
CHARLOTTE DRAVET (MARSEILLE, FRANCE)
ALAA ELSHARKAWY (CAIRO, EGYPT)
NATHAN B. FOUNTAIN (CHARLOTTESVILLE, USA)
JACQUELINE A. FRENCH (NEW YORK, USA)
PHILIPPE GELISSE (MONTPELLIER, FRANCE),
THIERRY GRISAR (LIEGE, BELGIUM),
HEBA HAMED EL-SAYED AFEEFY (CAIRO, EGYPT)
JIAD INSHASI (DUBAI, UAE)
GEORGE I. JALLO (BALTIMORE, USA)
ARENDS JOHAN (HEEZE, NEDERLANDS)
CALLIXTE KUATE (YAOUNDE, CAMEROON)
HIND KETTANI (NEW YORK, USA)
AHMED KHALIFAE (DAMASCUS, SYRIA)
MOHAMED KOUBESSI (CLEVELAND, USA)
ATHANASE MILLOGO (OUAGADOUGOU, BURKINA FASO)
ADEL MISK (JERUSALEM, PALESTINE)
GEORGE L. MORRIS (MILWAUKEE, USA)
MARWAN NAJJAR (BEIRUT, LEBANON)
CHEIKH OSEIDI (KHARTOUM, SUDAN)
HAMID OUHABI (RABAT, MOROCCO)
KONSTANTIN VOLOD ELISEVICH (MICHIGAN, USA)
LAMINE GUEYE (DAKAR, SENEGAL)
CALLIXTE KUATE (YAOUNDÉ, CAMEROUN)
YOUSSOUFA MAIGA (BAMAKO, MALI)
BOULENAOUR MESAOUA (DOHA, QATAR)
REDA OUAZZANI (RABAT, MOROCCO)
AWAIS RIAZ (UTAH, USA)
NANCY RODGERS- NEAME, (TAMPA, USA)
PAOLO M. ROSSINI (ROMA, ITALY)
MUSTAPHA SADI BELOUIZ (ALGER, ALGERIA)
STEVEN SCHACHTER (BOSTON, USA)
MOHAMMED SHEHAB (AMMAN, JORDAN)
ZOUHYAR SOURTI (FÈS, MOROCCO)
WILLIAM H THEODORE (BETHESDA, USA)
CHAHNEZ TRIKI (SFAX, TUNISIA)
CLAUDE WASTERLAIN (LOS ANGELES, USA)
ANDREW WILNER (MASSACHUSETTS, USA)

Editorial

Treatment of Epilepsy: More and more accurate in developed countries and deep gap in developing countries

Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by episodes of recurrent and unprovoked seizures. It is estimated that more than 50 million people worldwide have epilepsy. There are many different treatment options for epilepsy with gap between developed and developing countries.

Treatment objective

The main goal of epilepsy treatment is to stop or to decrease the number and severity of seizures. Currently, different treatments are available for epileptics patients including pharmacological therapy, diet regimens, and neurosurgery.

Epilepsy and healthy lifestyle

Certain triggers make a seizure more likely. These are not the cause of epilepsy, but may trigger a seizure on some occasions. These triggers may include:

- Stress or anxiety,
- Heavy drinking,
- Street drugs,
- Some medicines such as antidepressants, antipsychotic medication,
- Lack of sleep or tiredness,
- Irregular meals which cause a low blood sugar level,
- Flickering lights such as from strobe lighting,
- Menstruation (periods),
- Illnesses which cause fever such as flu or other infections,

It may be worth keeping a seizure diary. This may show a pattern which may identify a possible avoidable trigger. Keeping a healthy lifestyle, a well balanced diet, regular meals, and not getting over-tired may help patients to feel better, and may reduce the chance of seizures recurrence.

Pharmacologic Therapies

Bromide was recognized as the first effective pharmacological treatment for epilepsy when Sir Charles Locock reported its efficacy in 1857. However, it is highly neurotoxic and became obsolete once better tolerated alternatives were found. Modern pharmacotherapy of epilepsy was heralded by the serendipitous discovery of the anticonvulsant properties of Phenobarbital in 1912 by Alfred Hauptmann. Despite the development of successive generations of antiepileptic drugs, phenobarbital is still the most widely prescribed treatment worldwide even its side effects are numerous. Phenytoin, the first nonsedating antiepileptic drug, was introduced in the 1930s as a result of systematic screening of compounds using novel animal seizure models. A number of other antiepileptic drugs became available in the ensuing years, including Carbamazepine, Ethosuximide, Primidone, Valproate, and some Benzodiazepines. These agents are regarded as "old" or "established" antiepileptic drugs. After a hiatus of nearly 20 years, there has been accelerated development of newer



Dr. Mebrouk Yassine
(Neurologist & Editorial Assistant)

antiepileptic drugs, with the licensing of at least 15 compounds globally since the late 1980s. In chronological order, these were: Vigabatrin, Zonisamide, Oxcarbazepine, Lamotrigine, Felbamate, Gabapentin, Topiramate, Tiagabine, Levetiracetam, Pregabalin, Rufinamide, Stiripentol, Lacosamide, Eslicarbazepine, and Retigabine. The use of generic treatments is an important option that allow greater access to health care and thus to overcome the gap treatment. Despite some controversial aspects with prescription of these drugs and the problems concerning bioequivalence, the introduction of generic formulations of antiepileptic drugs in India and South Africa. The use of such economical drugs in these 2 leading countries is the solution for saving public health services' resources. We think, this politic can bridge the gap between developed and developing country in managing epilepsy.

The majority of epileptic patients respond to drug therapy. According to the Epilepsy Education Association, the big majority of patients are well controlled by an appropriate monotherapy. Few patients require combination therapy to remain seizure-free. Although these agents will not cure the disorder, they can achieve seizure freedom; restore quality of life, and improve patient's confidence in being able to resume their place in society.

Vagus Nerve Stimulator (VNS)

In 1997, the FDA approved the use of a vagus nerve stimulator for patients with a history of uncontrolled seizures, even with the use of medications. The device is implanted subcutaneously in the upper left side of the chest and is attached to the vagus nerve in the lower neck. The device transports a burst of electrical energy from the vagus nerve to the brain. The stimulator is intended for patients 12 years and older, and the batteries in this device are replaced about every 5 years. It has been shown to reduce seizure activity by 20% to 40% in some individuals.

Surgery

Approximately 20% of patients with epilepsy will keep having seizures despite pharmacological agents. For patients with uncontrolled seizures despite the efforts of pharmacological agents, surgery may be considered. The ultimate goal of surgery is to excise the part of the brain that is responsible for provoking the seizures. There are various types of procedures, but the most commonly performed surgery is a temporal lobectomy.

Diet

Some patients have successfully responded to a type of diet known as the ketogenic diet. This diet is used in children 10 years and under who have a history of uncontrolled seizures. Essentially, the diet changes the manner in which the patient's body utilizes energy from its nutritional sources. The diet is high in fat and low in carbohydrates, with no sugar allowed. It attempts to change the body's primary energy source from glucose to fat. The diet requires strict compliance to be effective. The meals have specified amounts of fats, carbohydrates, proteins, and liquids and are taken from an approved list of foods. Usually, a vitamin and mineral supplement is recommended. This diet is to be used under direct medical supervision. Children need to be monitored closely while on this diet. It is important to note that this diet does not work for all patients.

Treatment results

Under appropriate monotherapy, 80% of patients diagnosed with epilepsy respond very well and become seizure free or have a significant decrease of seizures. The other 20%, however, do not respond to any treatment and continue to have seizure episodes for whom practitioners should go to other therapies, such VNS or surgery.

The Role of the Pharmacist

Although epilepsy is a common disorder, it is still a very misunderstood condition. Continuous advances in research give more hope to patients. People with epilepsy can have normal and productive lives because of the numerous treatment options that are available. Pharmacists can help to stress the importance of treatment compliance, to watch for side effects and providing the patient with proper counseling.

The role of general practitioners (GP)

In a context where there are few neurologists, excellent management of patients with epilepsy at a primary care level is imperative. In North African countries and especially Sub-Saharan countries, GP have to be implicated in epilepsy care, by diagnosing and treating simple cases, and also referring difficult cases to neurologist. Therefore, urgent prioritization, advocacy, collaboration between neurologist and GP are needed to improve the management and quality of care of patients with epilepsy.

The role of nurse

In many developed countries, epilepsy nurses are modern day professionals who play a pivotal role in providing coordinated care and education to patients with complex uncontrolled Epilepsy. Recently, Specialist Epilepsy Nurses have become an integral part of the Epilepsy care team. These Specialist Nurses advise patients on diagnosis and antiepileptic drug changes, identify and document seizure activity, perform appropriate interventions, recognize signs of AED toxicity and share the responsibility of taking care of Epilepsy patients. Evidence from controlled clinical trials suggests that Epilepsy patients cared by a nurse are well informed and have a high degree of satisfaction.

Situation in developing countries

In developing world such as Africa an estimated percentage of 80 to 90% of patients with epilepsy do not receive adequate medical treatment. Poor infrastructure, insufficient availability of drugs and scarcity of trained medical staff are relevant factors for this situation. The majority of people suffering from seizure do not consult MD as first intention. One of the reasons is that the mean ratio is 1 Neurologist for 1/4 million. As for the other health data the exceptions are represented by North Africa and South Africa with a ratio of 1 Neurologist for 300 000/400 000 people. The Republic of South Africa and Maghreb countries is better equipped. But a very important factor of non consultation in Sub-Saharan Africa is because epilepsy is conceived as an 'African' affliction due to supernatural forces, effects of ancestral spirits or bad spirits. It is also thought to be due to witchcraft, poisoning and/or contagious. This socio-cultural environment leads to an important treatment gap.

Conclusion

Epilepsy is a treatable medical condition. Urgent prioritization, advocacy, collaboration, and empowerment of healthcare professionals, patients, lay carers, and the general public are needed to improve the management and quality of care of patients with epilepsy.

SUBSCRIPTIONS

- YEARLY : 8 ISSUES 1500 DHS (150 EUROS OR 210 USD)*

- SINGLE ISSUE : 200 DHS (20 EUROS OR 28 USD)*

- FREE FOR LOW & VERY LOW INCOME COUNTRIES.**

(* INCLUDING SHIPPING EXPENSES

(**) WORLD BANK STANDARDS



Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy

La Stimulation du Nerf vague dans l'épilepsie



Ali Turkmani, Marwan Najjar

Surgery Department, Division of Neurosurgery,
American University of Beirut, Lebanon.

Email: mwnajjar@yahoo.com

No disclosure to declare

Abstract

Vagus nerve stimulation (VNS) is now a well established therapeutic modality for patients with intractable epilepsy who are not candidates for epilepsy surgery. It consists of placement of a battery and lead device that stimulates the left vagus nerve to reduce seizures. There are several possible mechanisms of action, although the exact mechanism is not well defined. Its efficacy in both the pediatric and adult populations has been established in many studies. Unlike anti-epileptic medications, the response to treatment improves with time and the procedure is generally well tolerated and has minimal side effects. In this paper, authors shed light on and review these various aspects relating to vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy.

Keywords: Epilepsy- Vagus nerve stimulation- Anti-epileptic drugs.

Résumé

La stimulation du nerf vagal (VNS) est devenue une thérapie efficace pour les patients avec épilepsie pharmacorésistante, et qui ne sont pas candidats pour la chirurgie. Elle consiste à placer une batterie et un appareil câblé pour stimuler le nerf vagal du côté gauche pour réduire la fréquence des crises. Il y a plusieurs mécanismes d'action, mais il n'y a pas un seul mécanisme qui est bien défini. Son efficacité chez les adultes et enfants a été établi grâce à plusieurs recherches. Contrairement aux médicaments anti-épileptiques, ce mode de thérapie donne une réponse qui s'améliore avec le temps. En plus, cette thérapie est mieux tolérée par les patients, avec peu d'effets secondaires. Dans cet article, les auteurs expliquent et passent en revue les aspects liés à la stimulation du nerf vagal pour l'épilepsie résistante aux médicaments.

Mots-clés : Stimulation du nerf vagal- Médicaments anti-épileptiques- Epilepsie.

Introduction

Epilepsy is chronic brain disease characterized by paroxysmal excess in neuronal electric discharge [1]. It is the second most common neurologic disorder involving all age groups [2]. Despite the introduction of several new anti-epileptic drugs, many patients continue to have intractable epilepsy (up to 30% of all epilepsy cases, 50% of whom do not greatly benefit from epilepsy surgery) [3]. Those patients, usually on multiple drugs at high doses, can suffer from various cognitive and behavioral

side effects beside the devastating effect of uncontrolled seizures on mental function and its development. Innovative modalities were proposed for treatment of this subgroup of patients with intractable epilepsy not amenable to surgical treatment. One such modality was vagus nerve stimulation (VNS). It is based on using somatic stimulation to inhibit epileptic discharge in the brain. In 1997, VNS was approved by the FDA (US Food and Drug Administration) as an adjunct modality to pharmacotherapy in children older than 12 years of age with intractable seizures when surgical treatment either fails or is not considered. This approval was the result of five clinical trials conducted in the U.S. and internationally with more than 450 human subjects participating in the studies [4].

History

Stimulation of the vagus nerve to treat seizures was first brought into interest by Corning in 1883 [5]. He thought that seizures are caused by cerebral hyperemia. Thus, he tried to control seizures by reducing cerebral blood flow through reduction of heart rate. In 1938, Bailey and Bremer reported on the central nervous system (CNS) effect of vagus nerve stimulation as opposed to the indirect physiologic effects thought of earlier [6]. Dell and Olson, in their experimental studies, noticed that vagus nerve stimulation causes slowing of the wave activity in the anterior rhinal sulcus [7]. In 1985, Zabara suggested that the hypersynchronous electrical activity in the brain which is at the basis of seizures could be disrupted or altered by VNS [8]. In 1988, Penry and Dean implanted the first VNS battery in humans [9].

Indications for VNS

VNS is not a first line therapy for intractable epilepsy. It is considered only in pharmaco-resistant epilepsy where patients do not fit the criteria for surgical resection of an epilepsy focus or when patients are not willing to go through a major surgery [10]. Several factors should be observed when taking the decision to implant the VNS device [2]. First, is inadequate seizure control after at least 3 treatment trials. Second, the quality of life is usually markedly compromised. Lastly, the patient may suffer pronounced side-effects of the medications or the patient may be non-compliant with drug therapy.

VNS has been used in children younger than 12 years of age [11]. There is growing evidence that suggests that early seizure control would improve many of the neurocognitive

parameters (behavior, school, performance and mood) in children and this has lead to increasing use of VNS in this population. This is in addition to the fact that it would limit the complications resulting from pharmacotherapy side effects [12].

Mechanism of Action

The exact mechanism of action of VNS is not well established. Recent neurophysiologic and neuro-imaging studies have pointed out some of the neural pathways activated by VNS and have given some proof that the alteration of the afferent fibers of the vagus nerve leads to an increase in seizure threshold [2]. 80% of the vagus nerve fibers are afferent fibers, somatic and visceral, which transmit input from the head, thorax and abdomen into the nucleus tractus solitarius. The nucleus solitarius has 3 major outputs: Autonomic feed up loop, direct projection to the reticular formation of the medulla, and the Ascending Projections into the parabrachial (PB) nucleus and Locus ceruleus (LC) [13].

The LC is a major Norepinephrine (NE) nucleus in the CNS. The NE released upon VNS stimulation increases seizure threshold by releasing γ -aminobutyric acid [14]. It also inhibits glutamate secretion in the regions that project afferent fibers into the LC. Rat studies have shown that destroying the LC makes VNS ineffective in seizure control [15]. In addition, both PB and LC nuclei project efferent fibers into the amygdala and the stria terminalis. This is possibly the reason for the antidepressant and mood alteration effect observed with VNS.

Another suggested mechanism is that VNS, by altering heart rate and contractility, alters cerebral blood flow (CBF) to specific areas in the brain leading to a higher seizure threshold [16]. Certain studies have shown some evidence on this: Vonck et al., using single photon emission computed tomography scans showed that there was acute limbic hyperperfusion and chronic thalamic hypo-perfusion concomitant with VNS stimulation [17]. These correlated with positive clinical efficacy.

Recent studies have concentrated on the cortical neurophysiology [18]. Initially, it was widely thought that C-fiber activation with high current is needed to achieve an anti-epileptic effect. However, Krahl et al reported that destroying the C-fibers in rat models didn't affect VNS efficacy [19]. Other investigators interestingly showed that low current intensities, which cause stimulation purely of the myelinated A or B fibers, achieve a longer lasting seizure control effect than high currents, which are also associated with more side-effects [18].

The VNS Device

Unlike Cardiac pacemakers, which are on-demand devices that interfere in case of abnormal cardiac currents, VNS batteries usually work inter-ictally in a continuous fashion causing long term changes in the brain and increasing the seizure threshold, and thus, decreasing the seizure frequency. VNS devices are produced by Cyberonics Incorporation in Houston, Texas. Each device has three parts: a current pulse generator composed of lithium

cadmium battery, a lead wire that is placed subcutaneously, and a silicone rubber embedded platinum electrode. Each electrode has three helical coils, and each has three loops to ensure maximum contact when wrapped around the left vagus nerve. The first and the distal coils are the positive and negative leads. The middle helix is only for anchoring. Each patient is given a hand-held magnet to activate the neural stimulation when an aura occurs, thus, aborting or minimizing a seizure activity.

Surgical Placement of VNS

Under General anesthesia, a skin incision is made on the left at the anterior border of the sternocleidomastoid muscle at the level of the cricothyroid membrane. The platysma is opened and careful dissection anterior to the sternocleidomastoid is then done to expose and then open the carotid sheath which contains the internal jugular vein, the carotid artery and the left vagus nerve. We need to expose at least 3 cm of the vagus nerve for proper electrode attachment. After isolating the vagus nerve, a subcutaneous pocket to hide the generator is made above the pectoralis fascia through a left chest skin incision. Some authors perform the surgery through a single incision at a midpoint between the two usual incisions. A tunneler is used to pass the connection lead from the neck to the chest incision (figure1). Following this, the electrodes are wrapped around the exposed part of the vagus nerve, and the lead connected to the generator which is placed in the chest pocket. Before closure, a programmer is used to interrogate the generator and to verify that there is good lead impedance, and all connections are verified. The current practice is to put on the system at 2 weeks after implantation.



Figure 1: Typical incisions in VNS placement, where the lead wire has been passed between the two incisions and the helical coils wrapped around the vagus nerve.

It is worth to note that the mid-cervical portion of the vagus nerve is usually devoid of branches except for the recurrent laryngeal nerve. Hoarseness due to activation of the recurrent laryngeal nerve is a common side-effect. In addition, the superior laryngeal nerve can be stimulated via a retrograde current resulting in a feeling of throat pain and tightness. Since the right vagus nerve has much more effect in regulating the heart rate and inducing bradycardia than the left vagus nerve, the current practice is to position VNS electrodes on the mid-cervical part of

the left vagus nerve distal to the take-off of the cardiac branches. the social domain and in total quality of life at a mean of 1.26 years post VNS.

Clinical Efficacy and Safety

In 1999, VNS was labeled effective and safe by the therapeutics S technology assessment subcommittee of the American Academy of neurology [20]. This was based on a review that found a large availability of class I evidence. The efficacy was measured with the median 50% reduction in seizure frequency. In his prospective study on long-term efficacy, DeGeorgio found a 34% reduction of seizure frequency at 3 months and 45% at 12 months [21].

Tatum et al in their prospective study of 21 patients, found that they could successfully reduce either the number or dosage of anti-epileptic drugs in 15 patients [22]. This was done without loosing seizure control and with good patient satisfaction. Sirven et al reported on 45 adults who had VNS device for intractable epilepsy [23]. They reported more than 50% reduction of seizure frequency in 12 patients within 3 months and in 21 of 31 patients by 12 months. This clearly suggests cumulative effect with time in seizure control.

The cumulative effect is further demonstrated by long term studies. In a 12 year observational study, Uthman et al noted decreased mean seizure frequency by 26% after 1 year, 30 % after 5 years, and 52% after 12 years of VNS treatment [24]. In another review of 65 patients treated with VNS and followed up to 10 years, mean seizure reduction was 35% at 6 months, 52% at 1 year, 60% at 4 years, and 75% at 10 years [25].

As for the pediatric population, there have been numerous recent reports indicating efficacy and safety. In a study of 34 children with drug-resistant epilepsy treated with VNS with a mean follow up of 30 months, the mean reduction of seizures was 38% at 6 months, 49% at 12 months, 61% at 24 months, and 71% at 36 months [26]. Side effects were mild and transient as seen in the adult population group.

We have reported earlier on successful VNS surgery for a small infant with myoclonic encephalopathy [27].

In 2001, Cyberonics recommended to avoid use of short-wave diathermy, microwave diathermy and therapeutic ultrasound diathermy in patients with VNS because of the risk that the generator or the lead wire could cause thermal soft tissue injury. Diagnostic ultrasound was not included in the warning.

Tolerability

A recent study evaluated the quality of life in 132 patients before VNS is initiated and 3 months after treatment is started [28]. Responders reported improvement in several aspects of daily life including energy, memory, mental performance, social performance and seizure frequency. The improvement of quality of life was beyond the extent that could be caused by reduction of seizure frequency alone. We have also reported on improvement of quality of life in patients with intractable epilepsy who had VNS [29]. 16 patients had VNS at our center (11 children and 5 adults) at the time of the study. The quality of life was compared pre and post VNS. There was a significant improvement in

Side effects and complications

The side effects are usually mild and transient. These may be divided into acute and chronic. Among the acute complications are: wound infection (3-6%), left vocal cord palsy (1%), lower facial palsy (related to surgical incision placement), and very rarely bradycardia/asystole when the VNS device was turned on immediately after implantation [30]. Currently, it is advised to turn it on 2 weeks after implantation.

As for the chronic side effects, these are usually mild and related to the activation of the pharynx and larynx [30]. Hoarseness, hypophonia, and coughing due to activation of recurrent laryngeal nerve and superior laryngeal nerve are commonly seen and usually abate with time and may be reduced by adjusting the settings. There are other rare and reported complications such as laryngo-pharyngeal dysfunction due to vocal cord palsy, jaw pain, headache, abdominal pain, and even chronic diarrhea [31,32]. The hypoglossal nerve and the phrenic nerve are in close vicinity to the mid-cervical part of the vagus. High current output can lead to diaphragm left hemiparalysis or paresis and hemiparetic tongue. Horner syndrome may also be caused by injury to the sympathetic trunk located deep and posterior to the vagus nerve.

Conclusion

Vagus nerve stimulation is a palliative but proven surgery for patients with intractable epilepsy who are not candidates for epilepsy surgery. It affords an acceptable mean seizure reduction that improves with time, with minimal side effects. It is well tolerated for both the pediatric and adult population, and has become an important part of our armamentarium in the treatment of drug-resistant epilepsy.

References

- 1-Stedman's Medical Dictionary. Stedman's Medical Dictionary for Health Professions and Nursing. 5th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
- 2-Ramachandran R. Vagus Nerve Stimulation therapy for Seizures. J Neurosurg Anesthesiol. 2008; 20 (1): 29-35.
- 3-Mohanraj R, Brodie MJ. Determining Pharmacological Intractability in "Epilepsy Surgery Principles and Controversies". In: Miller JW, Stilbergeld DL, eds. 1st ed. New York: Taylor & Francis, 2006: 3-19.
- 4-Uthman B. Vagus Nerve Stimulation for Seizures. Arch med Res. 2000; 31: 300-3.
- 5-Corning JL. Considerations on pathology and therapeutics of epilepsy. J Nerv Ment Dis. 1883; 10: 243-8.
- 6-Bailey P, Bremer FA. Sensory cortical representation of the vagus nerve. J Neurophysiol. 1938; 1: 405-12.
- 7-Dell P, Olson R. Projections "secondaires" mesencephaliques, diencephaliques et amygdaliennes des afferences viscérales vagales. C R Soc Biol. 1951; 145: 1088-91.
- 8-Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous

- discharge in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985; 61: S162.
- 9-Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31(suppl 2): S40-S43.
- 10-Mapstone T. Vagus nerve stimulation: current concepts. *Neurosurg Focus*. 2008; 25 (3): E9.
- 11-Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr*. 1999; 134 (5):563-6.
- 12-Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology*. 2002; 59 (6 Suppl): S21-S25.
- 13-George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry*. 2000; 47 (4):287-95.
- 14-Walker BR, Easton A, Gale K. Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitaries. *Epilepsia* 1999; 40 (8): 1051-7.
- 15-Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709-14.
- 16-Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Bakay RA, Faber TL, Grafton ST, et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology*. 1999; 52 (6): 1166-73.
- 17-Vonck K, De Herdt V, Bosman T, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Boon P. Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study. *Seizure*. 2008; 17 (8); 699-706.
- 18-Duncan A, Groves, Verity J Brown. Vagal nerve stimulation : a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2005; 29: 493-500.
- 19-Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 2001; 42: 586-9.
- 20-Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1999; 53: 666-9.
- 21-DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, Reed R, et al. Prospective long term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*. 2000; 41(9): 1195-1200.
- 22-Tatum WO, Johnson K, Goff S, Ferreira JA, Vale FL. Vagus nerve stimulation and drug reduction. *Neurology*. 2001; 56: 561-3.
- 23- Sirven J, Sperling M, Naritoku D, Schachter S, Labar D, Holmes M, Wilensky A, et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults. *Neurology*. 2000; 54: 1179-82.
- 24-Uthman BL, Reichl AM, Dean JC, Eisenschenk S, Gilmore R, Reid S, Roper SN, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. *Neurology*. 2004; 63 (6); 1124-6.
- 25-Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller Clin E, Carlson C, Devinsky O, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: Review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS 10 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 20 (3): 478-83.
- 26-Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure*. 2006; 15 (7): 483-90.
- 27-Beydoun A, Nasreddine W, Dabbagh O, Wazne J, Arabi M, Najjar M. Efficacy of vagus nerve stimulation in a young infant with early myoclonic encephalopathy associated with nonketotic hyperglycinemia. *Journal of Pediatric Neurology*. 2011; 9: 1-3.
- 28-Cramer JA. Exploration of changes in health related quality of life after 3 months of vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav*. 2001; 2: 460-5.
- 29-Mikati MA, Ataya NF, El-Ferezli JC, Baghdadi TS, Turkmani AH, Comair YG, Kansagra S, Najjar MW. Quality of life after vagal nerve stimulator insertion. *Epileptic Disord* 2009; 11 (1): 1-8.
- 30-Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol*. 2002; 1: 477-82.
- 31-Sanossian N, Haut S. Chronic diarrhea associated with vagal nerve stimulation. *Neurology*. 2002; 58: 330.
- 32-Zalvan C, Sulica L, Wolf S, Cohen J, Gonzalez-Yanes O, Blitzer A. Laryngopharyngeal dysfunction from the implant vagal nerve stimulator. *Laryngoscope*. 2003; 113: 221-5.



Ataxie familiale par déficit en vitamine E et épilepsie ; Association ou coïncidence? Familial ataxia with vitamin E deficiency & epilepsy; Association or coincidence?



Ghizlane Zouiri, Yamna Kriouile
Service de pédiatrie 2a, unité de neuro-pédiatrie,
Hôpital des Enfants, Rabat ; Maroc.
Email : dr.zouiri@gmail.com
Conflits d'intérêts : aucun.

Résumé

Introduction: Le déficit familial isolé en vitamine E est une maladie héréditaire autosomique récessive extrêmement rare et sévère entraînant une ataxie, due à une anomalie génétique qui empêche le recyclage de la vitamine E dans l'organisme. Aucun cas d'association avec une épilepsie n'a été rapporté jusqu'à nos jours. Nous rapportons le cas d'un déficit familial en vitamine E associé à une épilepsie.

Observation: Il s'agit d'une enfant âgée de 5 ans, hospitalisée à l'unité de neuro-pédiatrie de l'Hôpital des Enfants de Rabat au Maroc pour état de mal épileptique tonico-clonique généralisé. Issue d'un mariage consanguin de 1er degré et dernière d'une fratrie de 4, le diagnostic d'un déficit familial en vitamine E a été retenu chez toute la fratrie, suite à une ataxie Friedreich-like survenue chez le frère le plus âgé, avec une supplémentation en vitamine E démarée 8 mois plutôt chez toute la fratrie. Une épilepsie temporelle a été retrouvée chez le frère aîné, chez notre patiente et chez sa sœur jumelle décédée dans un tableau d'état de mal épileptique. Le dosage de la vitamine E réalisé chez l'enfant était revenu très abaissé malgré la supplémentation. L'EEG avait montré un foyer épileptique temporal chez notre patiente ainsi que chez son frère aîné, et le reste du bilan neuroradiologique était sans particularité.

Conclusion: La découverte d'un déficit familial en vitamine E chez cette famille a été associée avec une ataxie Friedreich-like chez deux enfants. Ceci soulève l'hypothèse d'un lien entre un déficit familial en vitamine E et l'épilepsie?

Mots-clés: Déficit en vitamine E- Epilepsie partielle- Ataxie.

Summary

Introduction: Ataxia with isolated vitamin E deficiency is an autosomal recessive hereditary disease extremely rare and severe causing ataxia due to a genetic defect that prevents the recycling of vitamin E in the body. No cases of association with epilepsy have been reported until now. We report the case of a family deficiency in vitamin E associated with epilepsy.

Observation: It is a 5 years old child, hospitalized in the pediatric neuro-unit of the Children's Hospital of Rabat in Morocco for generalized tonic-clonic status epilepticus. The diagnosis of a familiar deficiency in vitamin E was confirmed after the occurrence of the Friedreich-like ataxia in the older brother. The notion of temporal lobe epilepsy was found in the older brother, as well as in our patient and her twin sister who died in an array of status epilepticus. Despite supplementation, vitamin E levels remained very low throughout

patient. The EEG showed for the older brother an epileptic focus in temporal as well as in our patient and the rest of neuroradiological assessment was unremarkable.

Conclusion: The discovery of an AVED in this family has been associated with Friedreich ataxia, that allows us to hypothesize an eventual link between a familial deficiency of vitamin E and epilepsy?

Keywords : Vitamin E deficiency- Partial Epilepsy- Ataxia.

Introduction

L'ataxie avec déficit isolé en vitamine E ou AVED est une maladie héréditaire autosomique récessive récemment localisé sur le chromosome 8q13 [1] entraînant une ataxie, due à une anomalie génétique qui empêche le recyclage de la vitamine E dans l'organisme, 13 mutations ont été découvertes jusqu'à ce jour chez 27 familles [2]. Nous rapportons le cas d'un déficit familial en vitamine E associé à une épilepsie.

Observation

La fillette H.L. est âgée de 5 ans, hospitalisée à l'unité de neuro-pédiatrie de l'hôpital des enfants de Rabat au Maroc pour état de mal épileptique inaugural. Issue d'un mariage consanguin de 1er degré (parents cousins germains), la patiente a 2 frères aînés et une sœur jumelle (fausse jumelle) :

- Le frère aîné de 13 ans, avait un bon développement psychomoteur jusqu'à l'âge de 10ans, où il a développé une ataxie cérébelleuse aigüe. Un bilan étiologique réalisé était revenu normal, notamment une IRM cérébro-médullaire, un bilan métabolique (chromatographie des acides aminés dans le sang, lactatémie, ammoniéme, électrophorèse des lipoprotéines), la recherche des anti-corps anti-neurofibromatose (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2, anti-amphiphysin, anti-Ma1, anti-Ma2) et l'examen ophtalmologique avec fond d'œil. Le dosage de la vitamine E était revenu bas à 4µmol/l. Le patient a été mis sous vitamine E 500 mg/jour. 6 mois plus tard, l'enfant a présenté une crise épileptique partielle, sans anomalie détectée sur l'EEG inter-critique, mis depuis sous Carbamazépine.

- Le frère de 9 ans, bon développement psychomoteur, chez qui le dosage de la vitamine E dans le cadre du dépistage familial d'une hypo-vitaminose E était revenu abaissé à 8µmol/l, mis sous vitamine E 500 mg/jour.

- La sœur jumelle avait un bon développement psychomoteur jusqu'à l'âge de 3 ans et demi où l'enfant est décédée suite à un état de mal épileptique tonico-clonique généralisée inaugural et chez qui le dosage de la vitamine E n'a

pas pu être réalisé.

Le développement psychomoteur de la patiente était normal, elle a bénéficié du dosage de la vitamine E dans le cadre du dépistage familial, qui était revenu très abaissé à $1\mu\text{mol/l}$ suite auquel elle a été mise sous 500mg/jour de vitamine E. Une surveillance semestrielle du taux de vitamine E sanguin sous traitement était prévu mais n'a pas été réalisée par la famille.

Huit mois après de début de la thérapie à base de vitamine E, la patiente a présenté un trouble du comportement à type d'agitation et d'agressivité ayant duré 3 heures, suivi par l'installation d'une crise épileptique partielle tonico-clonique du membre supérieur droit secondairement généralisée compliquée d'un état de mal épileptique tonico-clonique ayant cessé sous phénobarbital 20mg/kg en perfusion intraveineuse. La tomodensitométrie cérébrale ainsi que le bilan biologique réalisés en urgence étaient revenus sans anomalie. L'évolution immédiate fut marquée par l'installation d'une ataxie. La patiente est actuellement sous Carbamazépine et vitamine E avec un état neurologique stationnaire et arrêt des convulsions.

Discussion

Le déficit en vitamine E est une maladie extrêmement rare mais sévère. Elle touche de manière égale les hommes et les femmes originaires du bassin méditerranéen. Elle est due à une mutation du gène codant pour la protéine porteuse de l'alpha tocophérol &-TTP rentrant dans le cadre d'une maladie autosomique récessive. Deux formes d'ataxie autosomique récessive due à un déficit en vitamine E ont été décrites, la première identifiée est l'abétalipoprotéinémie dans laquelle le déficit en vitamine E est dû à un défaut de formation des chylomicrons et l'absence des Very Low-Density Lipoproteins (VLDL), et la deuxième forme est le déficit familial isolé en vitamine E due à un défaut d'incorporation de la vitamine E dans les VLDL [2], entraînant une déficience de la protéine de recyclage de la vitamine E, d'où sa disparition rapide après absorption et apparition d'effet oxydant sur les membranes cellulaires [1]. Elle se manifeste par une ataxie cérébrale, une dysarthrie, une faiblesse musculaire, un syndrome pyramidal avec signe de Babinski, une aréflexie et une altération de la sensibilité vibratoire. Le diagnostic d'AVED est réalisé par dosage de la vitamine E dont le taux circulant est très bas. Quelques cas ont été rapportés depuis 1981, et malgré le nombre réduit de familles étudiées, il existe une très grande variabilité phénotypique allant de l'ataxie par déficit en vitamine E à une dégradation neurologique modérée ou à une symptomatologie d'apparition très retardée [3].

Dans la famille étudiée, une ataxie aiguë est apparue à l'âge de 10 ans chez le frère aîné, avec un bilan biologique, neuro-radiologique et électroencéphalographique normal, notamment une IRM cérébro-médullaire, un EEG, un EMG, le bilan des maladies métaboliques (acide lactique, ammoniéme, chromatographie des acides aminés, électrophorèse des lipoprotéines) et le bilan auto-immun (Ac anti-HU, et les Ac anti-neuronales). Seul le dosage de la vitamine E était revenu bas à $4\mu\text{mol/l}$ (normale : $16\text{-}35\mu\text{mol/l}$), ce qui a permis de retenir le diagnostic d'une ataxie aiguë par déficit en vitamine E, ou AVED chez le patient, même en l'absence

d'analyse génétique qui n'est pas nécessaire au diagnostic. Sur le plan évolutif et 6 mois après la supplémentation en vitamine E, une épilepsie partielle est apparue chez cet enfant, traité par Carbamazépine. Chez notre patiente la symptomatologie initiale était épileptique suivie immédiatement de l'installation d'une ataxie. L'analyse génétique à la recherche d'une anomalie au niveau du chromosome 8 est en cours pour les membres de la famille.

Un traitement par supplémentation en vitamine E par voie orale ou parentérale chez les patients pré- ou pauci-symptomatiques avec un déficit isolé en vitamine E peut faire régresser les altérations neurologiques comme chez le frère asymptomatique de notre patiente qui après un recul de 2 ans n'a développé aucune manifestation clinique de la maladie, par contre, chez les patients avec des formes avancées le même traitement peut prévenir l'évolution des détériorations neurologiques même s'il n'y a pas d'amélioration neurologique noté comme le cas de notre patiente qui a gardé l'ataxie sans apparition d'autres manifestations neurologiques [4, 5].

L'existence d'une consanguinité parentale, le déficit en vitamine E présent chez le père et les 4 enfants, la négativité des bilans neuro-radiologiques du frère aîné et de notre patiente, l'apparition de crises épileptiques initialement partielles chez le frère aîné, notre patiente et sa sœur jumelle suggèrent fort probablement l'existence d'un substratum génétique commun expliquant l'apparition de crises épileptiques en association avec le déficit en vitamine E. A notre connaissance, à ce jour, aucun cas d'épilepsie, n'a été rattaché au déficit isolé en vitamine E.

Conclusion

La découverte d'un déficit familial en vitamine E chez cette famille a été associée à une ataxie Friedreich-like et une épilepsie temporelle chez deux enfants. Y a-t-il un substratum anatomique entre un déficit familial en vitamine E et l'apparition d'une épilepsie partielle temporelle?

Références

- 1-Ben Hamida, M., Belal, S., Sirugo, G., Ben Hamida, C., Panayides, K., Ionannou, P. et al. Friedreich's ataxia phenotype not linked to chromosome 9 and associated with selective autosomal recessive vitamin E deficiency in two inbred Tunisian families 1993; Neurology 43, 2179-83.
- 2-Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ, Di Donato S, Reutenauer L, Mandel JL, Koenig M. Ataxia with isolated Vitamin E Deficiency : heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. Am. J. Hum. Genet. 1998; 62: 301-10.
- 3-Marzouki N, Benomar A, Yahyaoui M, Birouk N, Elouazzani M, Chkili T, et al. Vitamin E deficiency ataxia with (744 del A) mutation on a-TTP gene: genetic and clinical peculiarities in Moroccan patients. Eur J Med Genet. 2005; 48 (1): 21-8.
- 4-Schuelke M, Mayatepek E, Inter M, Becker M, Pfeiffer E, Speer A, et al. Treatment of ataxia in isolated vitamin E deficiency caused by-tocopherol transfer protein deficiency. J Pediatr. 1999; 134 (2): 240-4.
- 5-Martinello F, Fardin P, Ottina M, Ricchieri GL, Koenig M, Cavalier L, Trevisan CP. Supplemental therapy in isolated vitamin E deficiency improves the peripheral neuropathy and prevents the progression of ataxia. F. Martinello , P.



Intérêt des recherches physiopathologiques des épilepsies

Interest of Pathophysiological researches in epilepsy



M. Baldy-Moulinier^{1,2}, Ariel Crespel^{1,2}, Philippe Gelisse^{1,2}, M. Lerner-Natoli^{1,2}

1-Service d'explorations neurologiques, CHU Gui de Chauliac

2-Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier (France).

Email : mbaldy@orange.fr

Conflits d'intérêts : aucun.

Résumé

Les recherches sur la physiopathologie des épilepsies sont en constante progression depuis plusieurs décennies. Leurs champs d'application sont à la fois cliniques et expérimentales. Les données obtenues servent de fondement aux classifications des crises épileptiques et des différentes formes de l'épilepsie-maladie et des révisions proposées. Les mécanismes de l'origine des crises sont en relation avec un phénomène de dépolarisation membranaire massive et synchrone d'un groupe de neurones. Les réseaux impliqués intéressent d'emblée les deux hémisphères cérébraux dans les crises généralisées, à partir d'un système oscillatoire cortico-thalamique. Ils sont limités à une zone spécifique et des réseaux locaux avec diffusion secondaire possible, dans les crises focales. Parmi les facteurs ictogènes retenus, les neuromédiateurs synaptiques GABA et glutamate ont un rôle dominant.

La chronicité de l'épilepsie-maladie est fondamentalement liée à des facteurs génétiques dans les épilepsies généralisées, à des facteurs acquis dans les épilepsies focales. De multiples processus cellulaires ont été identifiés en particulier dans l'épilepsie du lobe temporal. Les phénomènes d'inflammation et immunitaires associant les cellules sanguines, les cellules endothéliales vasculaires, les neurones, les cellules gliales sont en cours d'évaluation.

Les données physiopathologiques sont utiles pour l'information des personnes vivant avec l'épilepsie (PVE) et pour la mise en place d'une prise en charge rationnelle. La portée de ces données s'étend à d'autres pathologies neurologiques et contribue à approfondir les connaissances sur la physiologie des multiples fonctions du cerveau.

Mots-clés : Epilepsie- Physiopathologie- Neuron- Neuro-médiateurs.

Abstract

Pathophysiology of seizures and epilepsy is in permanent progress. Classification of seizures and epilepsies and ILAE proposal for revised terminology based on clinical and electroencephalographic (EEG) features, are defined by pathophysiological findings. Pertinent data are provided both by clinical and basic studies. Generalized seizures arise within bilaterally distributed networks in cortex and thalamus. Focal seizures originate within networks limited to one hemisphere. Conditions for firing are hyper excitability of neuronal membrane and synchrony of networks. Genetic defect contribute to the idiopathic generalized epilepsies. Acquired structural-metabolic disorders are involved in symptomatic epilepsies.

Developmental changes in brain explain the specific electro clinical expressions at onset of the syndromic epilepsies. GABA and Glutamate are the main neurotransmitters involved in generalized and focal seizures. In Temporal Lobe Epilepsy (TLE) multiple factors of epileptogenesis have been identified. Among them, molecular and cellular brain inflammation has been demonstrated in human and animal models. Clinical interest of pathophysiological research in epilepsies is extended to others neurological diseases.

Keywords: Epilepsy- Physiopathology- Neuron- Neuro-transmitters.

Introduction

La physiopathologie a pour objet les mécanismes qui régissent le dérèglement d'un organe, d'une structure ou d'un système dont on connaît la ou les fonctions. Ce dysfonctionnement peut être aigu et transitoire ou chronique et permanent. Les données physiopathologiques permettent de comprendre à partir de l'identification des causes l'apparition des symptômes et l'évolution de la pathologie. Elles sont donc utiles pour suivre les démarches diagnostiques et thérapeutiques.

Les données physiopathologiques sont simples dans le cas d'une structure ou d'un organe à fonction unique déréglée sous l'effet d'agent unique et clairement définie. S'agissant de la pathologie épileptique, l'approche physiopathologique est excessivement complexe. Les éléments de complexité sont nombreux et interdépendants. Ils s'appliquent tout d'abord à la multiplicité des fonctions cérébrales dont la physiologie est encore pour certaines mal connue.

A cela s'ajoutent : la pluralité des symptômes correspondants aux différentes formes de crises épileptiques et la grande diversité des syndromes épileptiques correspondants aux différentes expressions de l'épilepsie – maladie, définie par la répétition ou le risque potentiel de crises spontanées. Autre élément de complexité dont il faut tenir compte : les interactions fonctionnelles de l'organisation cérébrale et le fait qu'aussi bien les phénomènes critiques, que l'expression évolutive des syndromes épileptiques peuvent-être liée à l'âge donc au développement du système nerveux central.

1) Pourquoi s'intéresser à la physiopathologie des épilepsies ?

Devant la complexité du problème, se pose la question de l'utilité pratique des études physiopathologiques pour la prise en charge des personnes vivant avec une épilepsie (PVE).

Ne peut-on pas rester à une pratique pragmatique sans faire appel aux connaissances physiopathologiques ? Par exemple l'usage d'une voiture automobile est possible en l'absence de toute connaissance sur la technologie de ses composants ?

En fait force est de constater que l'ignorance des connaissances de base de la physiopathologie est inacceptable si l'on veut aborder la prise en charge des PEV dans toutes ses dimensions, quelque soit les conditions d'environnement culturel et éducatif. Il s'avère en effet que si l'épilepsie décrite depuis des millénaires et présente dans tous les continents garde encore un caractère mystérieux, c'est essentiellement par suite du désintérêt voire du rejet vis-à-vis des connaissances rationnelles parfois les plus élémentaires. Cette conduite contribue à la stigmatisation des PVE et à l'instauration de pratiques de prise en charge inadaptées. Sur ce constat négatif s'appuient les campagnes d'informations et de communications pour «**faire sortir l'épilepsie de l'ombre**» à tous les niveaux, local, national, international en mutualisant plusieurs partenaires : les associations de PEV, les Ligues Nationales Contre l'Epilepsie, la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (ILAE) et l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1]. Les progrès obtenus par ces campagnes sont encourageants mais encore insuffisants. Pour une grande part, l'insuffisance est liée à un manque de moyens financiers et médicaux en particulier pour les pays en voie de développement mais il reste aussi important dans les pays dits développés pour des motifs irrationnels. Or il est constaté que les acquisitions physiopathologiques peuvent avoir un intérêt très large : au niveau des patients, des médecins généralistes et neurologues, des personnels de santé, des enseignants en n'oubliant pas que les PVE souffrent beaucoup plus de la stigmatisation de la maladie que des crises elles mêmes. Par ailleurs il est remarquable que les recherches physiopathologiques sur l'épilepsie aient des prolongements vers d'autres maladies neurologiques et servent aussi à approfondir les connaissances sur le cerveau normal. Dans ce sens il est bon de rappeler ici le concept proposé par Hugling Jackson appelant à considérer l'épilepsie comme un phénomène « hyperphysiologique » ! Le regard positif fondé sur les ouvertures de la physiopathologie devrait donc servir d'attrait pour la recherche épileptologique dans son ensemble et contribuer à lever le frein psychologique à l'égard des PVE.

D'un point de vue pragmatique, il est nécessaire de rappeler que la classification et la dénomination des crises épileptiques et des syndromes épileptiques sont établis sur des bases neurophysiologiques [2]. De même, les révisions de classification sont proposées à partir des avancées de la recherche physiopathologique à la fois clinique et expérimentale [3, 4].

2) Quelles sont les sources des données physiopathologiques?

Elles sont très nombreuses, longtemps partagées en source clinique relevant de l'observation directe des malades épileptiques avec l'aide d'exams complémentaires comme l'électroencéphalographie et par ailleurs celles provenant

de la recherche expérimentale sur des modèles animaux.

Pendant longtemps les modèles expérimentaux ont été limités à des préparations « *in vivo* », cherchant à reproduire les différents types de crises et les différentes formes d'épilepsies chroniques. Plus récemment les recherches ont été complétées par une approche « *in vitro* ». Aujourd'hui les recherches cliniques et expérimentales sont confondues et complémentaires [5, 6]. En effet les nouvelles techniques d'exploration atraumatiques qui se sont développées au cours des dernières décennies (Tomodensitométrie, imagerie par résonnance magnétique, imagerie fonctionnelle et magnétoencéphalographie), utilisées pour le diagnostic ont impulsé de nombreuses recherches fondamentales chez l'homme. La confrontation des examens pré, post opératoires chez les patients soumis à la chirurgie de l'épilepsie apportent des renseignements qui autrefois ne pouvaient être obtenus qu'avec des modèles animaux.. Par ailleurs les techniques de biologie moléculaire (génétique) et de biologie cellulaire, ainsi que les différentes

international en mutualisant plusieurs partenaires : les associations de PEV, les Ligues Nationales Contre l'Epilepsie, la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (ILAE) et l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1]. Les progrès obtenus par ces campagnes sont encourageants mais encore insuffisants. Pour une grande part, l'insuffisance est liée à un manque de moyens financiers et médicaux en particulier pour les pays en voie de développement mais il reste aussi important dans les pays dits développés pour des motifs irrationnels. Or il est constaté que les acquisitions physiopathologiques peuvent avoir un intérêt très large : au niveau des patients, des médecins généralistes et neurologues, des personnels de santé, des enseignants en n'oubliant pas que les PVE souffrent beaucoup plus de la stigmatisation de la maladie que des crises elles mêmes. Par ailleurs il est remarquable que les recherches physiopathologiques sur l'épilepsie aient des prolongements vers d'autres maladies neurologiques et servent aussi à approfondir les connaissances sur le cerveau normal. Dans ce sens il est bon de rappeler ici le concept proposé par Hugling Jackson appelant à considérer l'épilepsie comme un phénomène « hyperphysiologique » ! Le regard positif fondé sur les ouvertures de la physiopathologie devrait donc servir d'attrait pour la recherche épileptologique dans son ensemble et contribuer à lever le frein psychologique à l'égard des PVE.

Par ailleurs les techniques de biologie moléculaire (génétique) et de biologie cellulaire, ainsi que les différentes

international en mutualisant plusieurs partenaires : les associations de PEV, les Ligues Nationales Contre l'Epilepsie, la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (ILAE) et l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1]. Les progrès obtenus par ces campagnes sont encourageants mais encore insuffisants. Pour une grande part, l'insuffisance est liée à un manque de moyens financiers et médicaux en particulier pour les pays en voie de développement mais il reste aussi important dans les pays dits développés pour des motifs irrationnels. Or il est constaté que les acquisitions physiopathologiques peuvent avoir un intérêt très large : au niveau des patients, des médecins généralistes et neurologues, des personnels de santé, des enseignants en n'oubliant pas que les PVE souffrent beaucoup plus de la stigmatisation de la maladie que des crises elles mêmes. Par ailleurs il est remarquable que les recherches physiopathologiques sur l'épilepsie aient des prolongements vers d'autres maladies neurologiques et servent aussi à approfondir les connaissances sur le cerveau normal. Dans ce sens il est bon de rappeler ici le concept proposé par Hugling Jackson appelant à considérer l'épilepsie comme un phénomène « hyperphysiologique » ! Le regard positif fondé sur les ouvertures de la physiopathologie devrait donc servir d'attrait pour la recherche épileptologique dans son ensemble et contribuer à lever le frein psychologique à l'égard des PVE.

La reproduction d'épilepsie chronique «épilepsie-maladie» caractérisée par la répétition de crises spontanées ou la susceptibilité à faire des crises s'avère plus difficile. La stimulation électrique infracritique quotidiennement répétée de structures comme l'hippocampe ou l'amygdale chez le rat ou la souris crée un état permanent «d'hyperexcitabilité» appelé phénomène d'embrasement ou **kindling** sans lésion tissulaire macroscopique, modèle considéré comme non lésionnel.

L'implantation intracérébrale de produits chimiques (cobalt, aluminium, agonistes des récepteurs du glutamate tel que le kainate) peut provoquer l'apparition de crises spontanées avec dans ce cas des lésions tissulaires, ou **modèle lésionnel**.

Un grand nombre d'études ont été effectuées à partir de ces modèles animaux en confrontant les investigations électrophysiologiques, neurochimiques, tissulaires et cellulaires. Des indications intéressantes ont été obtenues

sur les interactions neuronales, synaptiques, gliales en pondant à une dépolarisation membranaire massive et précisant leur rôle dans l'épileptogénèse tout en dégageant des notions importantes sur la neuroplasticité [6, 7]. La recherche physiopathologique fait aussi appel à des modèles animaux dont les crises spontanées ou provoquées relèvent d'un processus génétique inscrit dans le génome ou acquis par manipulation. Par exemple l'épilepsie photosensible dans le premier cas chez le singe *Papio papio*, l'épilepsie de type absence chez les rats *Gaers* dans le second, ou encore toute une série d'épilepsies focales chez différentes souris mutantes naturelles ou créées par mutagenèse provoquée (souris transgéniques, souris knock-out).

Plus récemment l'expérimentation animale a été orientée non plus sur des animaux entiers mais sur des préparations tissulaires : culture de tranches d'hippocampe, culture de tissus organotypique, cultures de neurones de cellules gliales, préparations à partir de cellules souches.

3) Données fondamentales sur la physiopathologie des crises épileptiques

Les manifestations cliniques et EEG des crises épileptiques dépendent de l'endroit où s'initient et diffusent les décharges neuronales [5].

Les crises généralisées (tonico-cloniques, absences typiques, atypiques ou avec symptômes particuliers), cloniques, toniques, atoniques myocloniques), rapportées à l'origine à des décharges électriques intéressants l'ensemble du cerveau sont actuellement attribuées à des décharges impliquant des « réseaux neuronaux » bien déterminés distribués bilatéralement (figure 1a) dans les deux hémisphères incluant des formations corticales et des formations sous-corticales organisées en boucle cortico-thalamo-corticale ou cortico-réticulaire.

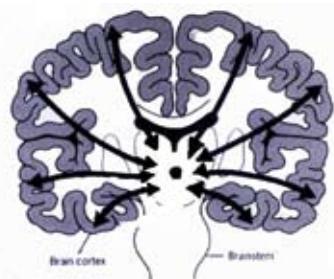


Figure 1a: Décharges impliquant des «réseaux neuronaux» bien déterminés distribués bilatéralement dans les crises généralisées.

Les crises focales, terme préféré à partielles, trouvent leur origine à l'intérieur de réseaux limités à un seul hémisphère (figure 1b). Les qualificatifs simples et complexes sont abandonnés au profit d'une description de la sémiologie propre à chaque patient comportant un ou plusieurs symptômes, auras, signes moteurs, végétatifs, avec conscience et réactivité abolie, conservée ou modifiée. Les crises focales peuvent évoluer secondairement en crises bilatérales.

L'origine de toute crise résulte de l'apparition simultanée et synchronie de décharges électriques au sein d'une population de neurones. Ces décharges anormales corres-

pondent à une dépolarisation membranaire massive et prolongée (PDS; Paroxysmal Depolarisation Shift) qui entraîne la production de trains de potentiels d'action répétitifs autoentretenus (figure 2).

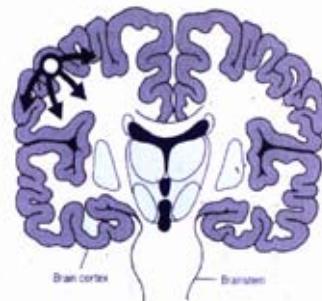


Figure 1b : Décharges impliquant des réseaux limités à un seul hémisphère dans les crises focales.

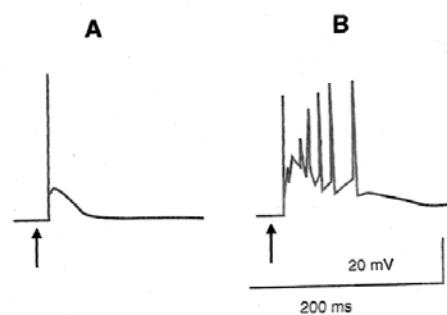


Figure 2 : Une dépolarisation membranaire massive et prolongée qui entraîne la production de trains de potentiels d'action répétitifs autoentretenus.

La décharge de pointes observée sur l'EEG caractéristique fondamentale de toute épilepsie est la traduction en surface de champs électriques créés par les mouvements ioniques intra et extra cellulaires. La pointe EEG correspond à la dépolarisation intracellulaire et aux trains de potentiels d'action d'un groupement de neurones (figure 3).

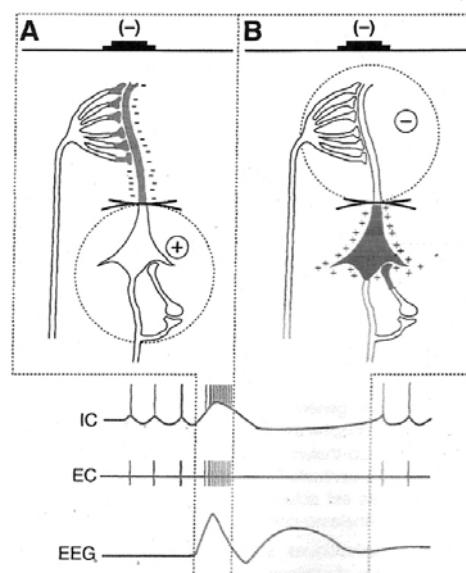


Figure 3 : La pointe EEG correspond à la dépolarisation intracellulaire et aux trains de potentiels d'action d'un groupement de neurones.

Les phénomènes de polarisation et de dépolarisation caractéristique des cellules excitables sont liés à des changements de concentration ionique à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane cellulaire. Ces phénomènes sont dépendants d'un ensemble régulateur complexe incluant des canaux ioniques voltage sensibles, des récepteurs membranaires et les cellules gliales environnantes. Les canaux ioniques et les récepteurs membranaires étant constitués de protéines sont de ce fait soumis à un contrôle génétique. La survenue de crises est ainsi déterminée par la conjonction de facteurs génétiques innés et/ou par des facteurs acquis lésionnels.

Les déterminants synaptiques impliqués dans la transmission de l'influx nerveux sont directement concernés dans les processus d'épileptogénèse. Trois systèmes ont été individualisés :

- Les systèmes excitateurs avec comme neuromédiateur l'acide glutamique ou glutamate sous le contrôle de quatre types de récepteurs (NMDA, AMPA/KA, récepteurs métabotropiques et autorécepteurs) (figure 4).

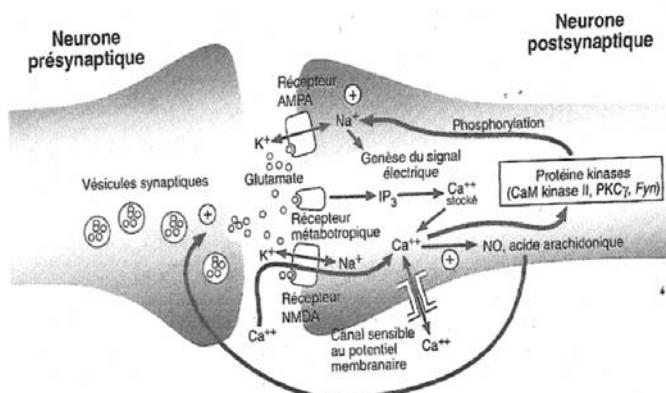


Figure 4 : Exemple d'un système excitateur glutamatérgique.

- Les systèmes inhibiteurs avec le GABA (acide gamma-aminobutyrique) comme neuromédiateur et deux types de récepteurs : récepteurs GABA-A (canal chlore), récepteurs GABA-B (protéine G et canal potassium) (figure 5).

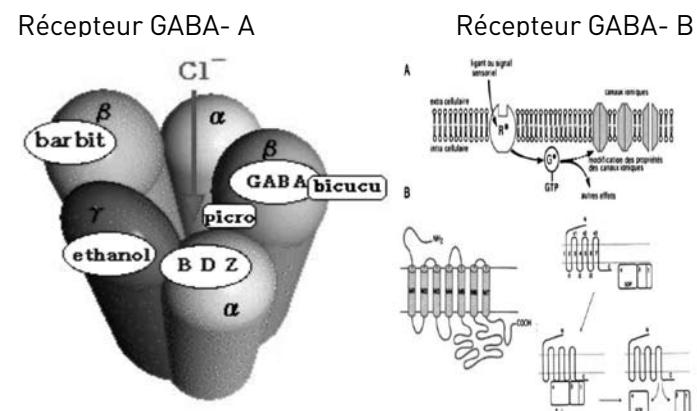


Figure 5 : Exemple d'un système inhibiteur Gabaergique.

- Les systèmes neuromodulateurs avec effet sur les systèmes excitateurs ou inhibiteurs (monoamines, acétylcholine, neuropeptides, adénosine).

Les recherches sur l'épilepsie ont mis en évidence trois possibilités de dérèglement :

Les deux premières sont génératrices d'hyperexcitabilité.

- Par renforcement de la transmission excitatrice (libération excessive d'acide glutamique, modification des récepteurs glutamatérgiques NMDA, AMPA/kaïnate, métabotropiques), développement de circuits récurrents excitateurs.

- Par diminution ou perte de l'inhibition GABAérgique en relation avec une altération des différents composants du système GABA (défaut de synthèse, libération réduite, modification du récepteur GABA-A) ou encore absence d'activation des interneurones Gabaérgiques (théorie des neuro-nodes dormants).

- Par augmentation de l'inhibition Gabaérgique qui favorise l'hypersynchronie des neurones, facteur épileptogène conjointe à l'hyperexcitabilité.

4) Données fondamentales sur la physiopathologie des épilepsies chroniques ou syndromes épileptiques

a) Les épilepsies génétiquement déterminées :

Les très nombreux travaux effectués au cours des dernières années ont permis de découvrir une anomalie génétique dans près de 40% des épilepsies qualifiées d'idiopathiques, et aussi dans certaines pathologies avec malformations tissulaires cérébrales. Les anomalies génétiques rapportées sont multiples et variées. La transmission de l'anomalie génétique se fait rarement sur le mode Mendélien dominant mais le plus souvent sur le mode récessif ou sur un mode complexe avec implication de multiples facteurs. Les anomalies chromosomiques et polygéniques sont trouvées dans des maladies polymorphes où l'épilepsie n'est qu'un des symptômes. Une localisation chromosomique et une caractérisation du gène anormal ont été mise en évidence dans plusieurs formes d'épilepsie simple, par exemple, l'épilepsie néonatale familiale bénigne (BFNE), les crises fébriles plus. L'anomalie génétique mis en évidence concerne la structure ou la fonctionnalité de canaux ioniques, potassium, sodium, d'où le concept de canalopathie. Dans d'autres cas il s'agit d'anomalie des récepteurs GABA ou de sous-unités de récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, comme par exemple dans l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante (EFNAD). Ces différents types d'anomalies géniques entraînent une hyperexcitabilité neuronale.

Il reste encore beaucoup d'inconnus à dévoiler pour expliquer la genèse des épilepsies généralisées «idiopathiques» courantes mais les recherches restent très soutenues et font l'objet d'hypothèses à vérifier. Ainsi par exemple l'hypothèse pour l'épilepsie généralisée de type absences, de l'influence de phénomènes oscillatoires dans les circuits thalamo-cortico-thalamique avec en particulier le rôle de canaux calcium voltage-dépendants à bas seuil et l'apparition d'une inhibition GABAérgique renforcée. Le paroxysme de pointes-ondes bilatérales synchrones caractéristique EEG de l'épilepsie absence correspond à la transformation d'oscillations spontanées en décharges épileptiques [8], avec au niveau du thalamus une alternance de potentiels

exciteurs et inhibiteurs à haute fréquence liée à l'interaction entre une inhibition GABA et les canaux Ca⁺⁺ à bas seuil et au niveau cortical l'oscillation d'ensemble neuro-naux (figure 6).

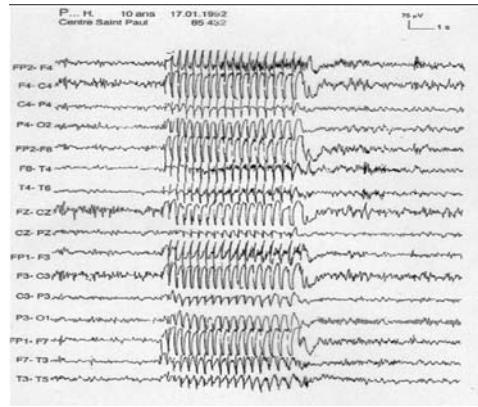


Figure 6: Explication de la génèse des pointes ondes dans l'épilepsie absence, par transformation d'oscillations spontanées en décharges épileptiques émanant du thalamus.

b) Les épilepsies lésionnelles :

Les observations sur des modèles animaux d'Epilepsie du lobe temporal (injection de kainate dans l'hippocampe du rat) [9] ; et sur les prélèvements tissulaires chez les malades épileptiques résistants aux médicaments et traités chirurgicalement ont apportées une série d'indications qui sont régulièrement complétées [10]. Plusieurs processus ont été identifiés sur l'ensemble cellulaire, neurones, glie, endothélium vasculaire et cellules épendymaires BHE :

- Processus histologique neuronal comportant un remaniement histologique avec des phénomènes de bourgeonnement (sprouting) [5, 9], l'apparition de nouvelles synapses et la création de circuits aberrants. (figure 7).

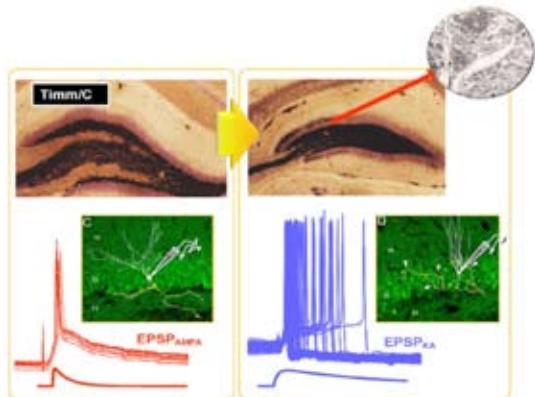


Figure 7: Processus histologique neuronal comportant un remaniement histologique à type sprouting, apparition de nouvelles synapses et création de circuits aberrants.

Sur le plan fonctionnel on observe une redistribution des canaux ioniques voltage-dépendants et ligands dépendants, une modification de leurs propriétés physiologiques par changement dans l'assemblage des différentes sous-unités qui les composent.

- Processus histologique neuro-glia avec perturbation du contrôle de régulation de l'environnement neuronal ou du milieu cérébral intéressant les concentrations ioniques (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺), les neuromédiateurs, les substrats énergétiques et les cytokines etc.

- Processus vasculaire avec la mise en évidence de changements hémodynamiques locaux et régionaux (hyperdébit critique et post critique, hypo-débit inter-critique observées sur les enregistrements SPECT, PET et IRMf), apparition d'une angiogénèse anormale [10].

- Dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui se traduit par une extravasation de leucocytes, d'ions et de protéines.

- Processus inflammatoire [10] en relation avec les processus précédents et leurs interactions cellulaires gliales (astrocytes, microglie), vasculaires endothéliales, neuronales, sanguines (leucocytes), neurochimiques et immuno-toxiques (rôle important des cytokines facteurs d'inflammation) [11].

Tous ces processus interfèrent entre eux de façon complexe avec des effets sur l'excitabilité, la régénération et/ou sur la mort cellulaire (apoptose) (Figure 8).

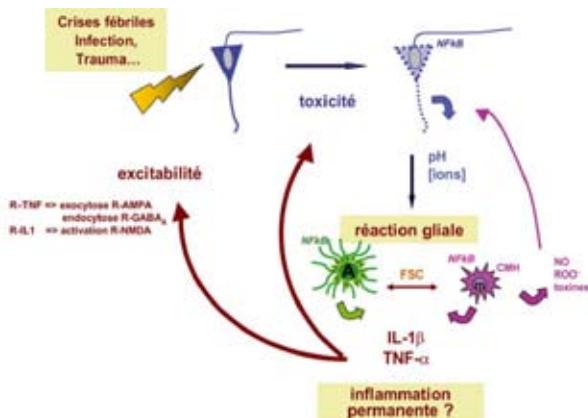


Figure 8: Les différents processus interférant de façon complexe avec des effets sur l'excitabilité, la régénération et/ou sur l'apoptose.

La connaissance de ces aperçus physiopathologiques ne permet pas pour l'instant de séparer distinctement les facteurs qui sont en cause dans la survenue des crises et ceux qui résultent de la conséquence des crises. Autrement dit la difficulté est de faire la part des mécanismes qui interviennent dans l'épileptogénèse primaire (initiation des crises) et ceux qui conduisent au développement d'une épileptogénèse secondaire favorisée par les crises elles-mêmes. Ces derniers facteurs pourraient être impliqués dans l'aggravation progressive de l'épilepsie, la chronicité et le caractère pharmaco-résistant de certaines épilepsies focales.

En revanche le déroulement de ces processus dans le temps permet de comprendre l'évolution en trois phases de l'épilepsie du lobe temporal : le premier temps correspondant

aux épisodes aigus initiaux (anoxie néonatale, convulsions fébriles, trauma crânio-cérébral, AVC ...), il est suivi d'une période de latence de plusieurs mois ou plus, et ultérieurement de l'apparition ultérieure de crises spontanées.

5) Intérêt clinique des données physiopathologiques

a) Aide au diagnostic :

Pendant ou à la suite d'une crise, le praticien consulté suit une démarche diagnostique consistant à trouver des éléments de réponse aux questions suivantes :

- Est ce une crise de nature épileptique ?
- Quel type de crise ?
- La crise est-elle provoquée par une cause aiguë systémique ?
- S'agit-il d'une crise spontanée, inaugurale d'une épilepsie chronique ou d'une épilepsie déjà connue ?
- A quelle forme d'épilepsie se rattache la crise ?

C'est essentiellement à cette dernière question que les données physiopathologiques sont utiles pour le médecin et la conduite à tenir pour le patient. On rappellera ici les modifications apportées à la nomination et la classification des crises et des formes épileptiques. Concernant les crises, la restriction donnée à l'appellation «généralisée» aide à comprendre certains aspects asymétriques, voire localisés des anomalies EEG. Pour les syndromes le terme «idiopathique» doit conduire à considérer comme présumé l'origine «génétique» de ce type d'épilepsie. De même le terme «cryptogénique» doit à priori être confondu avec «symptomatique». Ces considérations physiopathologiques justifient la poursuite des investigations génétiques dans le cas le premier cas, et de l'imagerie cérébrale dans le deuxième cas. Les techniques d'investigations génétiques sont en progrès constants que ce soient pour la localisation des gènes anormaux, la caractérisation de la structure du gène anormal et de ses répercussions fonctionnelles.

Dans le chapitre des épilepsies symptomatiques la recherche des causes potentiellement impliquées est facilitée par la classification en fonction de l'âge [4]. Néanmoins il s'agit d'indication statistique qui n'exclut pas l'éventualité de l'expression d'une cause de crise à distance de l'installation de la cause première, par exemple survenue de crise à distance de séquelles d'une souffrance néonatale, d'un traumatisme crânien. Par ailleurs l'origine «symptomatique» n'exclut pas la possibilité d'implication de facteurs de «prédisposition génétique».

b) Intérêt pharmacologique et thérapeutique :

La connaissance de facteurs épileptogènes a orienté la recherche pharmacologique vers la production de médicaments dits «intelligents» fondés sur des mécanismes spécifiques comme par exemple le Vigabatrin, la Tiagabine qui agissent sur l'effet inhibiteur du GABA.

D'autres nouvelles molécules sont retenues pour leurs effets sur les canaux ioniques.

En fait les médicaments classiques, utilisés depuis de nombreuses années comme le Phénobarbital, le Valproate de sodium, la Carbamazépine, la Phénytoïne, etc ; ont été découverts par hasard ou à la faveur d'un criblage systématisé de substances chimiques de synthèse. Ce n'est que

récemment qu'ont été étudiés leurs mécanismes d'action qui sont souvent multiples. Le Phénobarbital agit simultanément sur l'inhibition GABA et sur les canaux ioniques, la Phénytoïne sur les canaux ioniques, les Benzodiazépines sur le GABA, l'E ethosuximide sur les canaux calciques, le Valproate de sodium associe plusieurs effets entre autres sur la neurotransmission GABA, sur la conductance des canaux sodium, sur la stabilisation membranaire....

Il est à noter que les recherches sur les mécanismes d'action des drogues contribuent à dégager des notions complémentaires sur la physiopathologie des épilepsies.

Les explorations préchirurgicales (codifiées en plusieurs phases) et les différentes méthodes chirurgicales (lésionnectomie, lobectomie, cortectomie, transections sous-piales) du traitement des épilepsies lésionnelles réfractaires reposent sur des bases physiopathologiques bien établies. La confrontation des explorations préchirurgicales électrophysiologiques critiques et intercritiques (EEG, SEEG...), avec les résultats cliniques obtenus et les études histologiques et fonctionnelles post opératoires ont permis de préciser les relations physiopathologiques entre lésion anatomo-histologique, zone irritative (zone des décharges intercritiques), zone épileptogène (zone de départ des crises). Des études approfondies couplant investigations par IRMf et électrophysiologique sont actuellement réalisées pour analyser les événements immédiatement précritiques avec à terme l'espoir de trouver un moyen de prévention de la crise.

6) Intérêt scientifique

L'apport des recherches physiopathologiques de l'épilepsie sur les fonctions normales du cerveau sont nombreuses [12] et couvrent plusieurs domaines qui ne peuvent être détaillés ici. Nous en retiendrons trois à titre d'exemple :

a-La topographie anatomo-fonctionnelle et l'identification de réseaux :

Très tôt, les travaux de l'école de Montréal sur l'épilepsie ont été centrés sur l'anatomie fonctionnelle cérébrale en précisant la cartographie corticale des fonctions motrices, sensitives et sensorielles, avec notamment la définition de «l'homoculus». De même les premières recherches expérimentales à partir de l'étude de la propagation des décharges épileptiques induites par application de strychnine ont contribué à définir les connections neuronales intracorticales. Ultérieurement à partir de stimulations électriques et d'autres modèles animaux ont été définies les circuits cortico-thalamo-corticaux et cortico réticulaires. Le caractère oscillatoire et les bases neurochimiques de ces réseaux avec notamment le rôle des canaux calcium ont été mis en évidence sur d'autres modèles complétés par de nouvelles approches moléculaires sur des préparations expérimentales complétées par des études génétiques humaines sur l'épilepsie-absence

Il est intéressant de noter que les processus oscillatoires des réseaux corticothalamiques interviennent également dans la production de graphoéléments EEG comme les fuseaux du sommeil (spindles). Les études en cours peuvent avoir un intérêt pour aborder les phénomènes liés à la conscience.

b-Les transmissions synaptiques :

La potentialisation à long terme (PLT), le phénomène d'embrasement, les réorganisations synaptiques, les changements d'expression génomique observés sur les modèles d'épilepsie sont d'un grand intérêt pour aborder les mécanismes physiologiques du développement cérébral, les processus d'apprentissage, de mémoire et le vieillissement.

c-Les processus de neurotoxicité par libération excessive de glutamate (figure 9) et les processus d'inflammation

(figure 8) ne sont pas spécifiques de l'épilepsie. Leur implication a été identifiée dans plusieurs types de pathologies neurodéveloppementales, et neurodégénératives ainsi qu'en neuro-oncologie conduisant à des recherches pharmacologiques telle que les traitements ciblés sur l'angiogenèse.

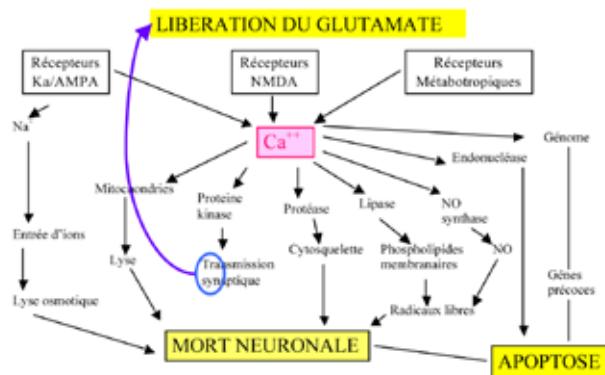


Figure 9: Schématisation du processus de neurotoxicité par libération excessive de glutamate.

Conclusion

Les données obtenues au cours des dernières décennies par les recherches cliniques et expérimentales sur la physiopathologie des crises épileptiques et de l'épilepsie-maladie sont considérables et en constante évolution. Malgré leur complexité, la difficulté d'élaborer une synthèse uniforme et la persistance d'inconnues, des applications pratiques pour la prise en charge des PEV ont été développées. La portée des connaissances physiopathologiques dépasse l'épilepsie elle-même. Elle s'étend à la physiologie des fonctions cérébrales portée des connaissances sur la physiopathologie de l'épilepsie et à d'autres pathologies neurologiques. L'étendue des champs d'application constitue un pôle d'attraction dans le domaine des neurosciences. Des axes prioritaires de recherche au cours des dix prochaines années ont été définis pour compléter les connaissances [7]. Outre la poursuite de la compréhension de l'épileptogénèse et de l'ictogenèse, en particulier le rôle de la glie, des facteurs génétiques, des déterminants du développement du cerveau, des processus d'inflammation, les efforts de recherches fondamentales et cliniques devront porter sur le développement de drogues ciblées sur les mécanismes des crises, leur prévention et les facteurs de pharmacorésistance.

Références

- 1-ILAE/IBE/WHO. Bringing epilepsy out of the shadows. Global Campaign Against Epilepsy. Paswerk Bedrijwen Edit. Cuiguins, The Netherlands May 2000.

2- Proposal for revised classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 21: 489-501.

3-Commissionon classification and terminology of the International League Against Epilepsy.Propsal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.

4-Revised Terminology and concepts for organisation of the epilepsies : report of the ILAE Commission on Classification and Terminology-2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51 (4): 676-85.

5-Baldy-Moulinier M. "Epilepsies en questions" 250p. John Libbey Eurotext (Ed) 1997.

6-Jeffrey L.N.,Avoli M, Rogawski M, Olsen RW, Delgado-Escueta AV « Jasper's basic mechanisms of the epilepsies » workshop. *Epilepsia* 2010; 51, Sup5: 1-5.

7-Noebels JL,Avoli M, Rogawski MA,Olsen RW, Delgado-Escueta AV 4th edition. Bethesda (MD). National Center for Biotechnology Information (us) 2012.

8-Engel J Jr, Brogin A,Staba R, Mody J . High frequency oscillations: what is normal and what is not ? *Epilepsia* 2009; 50: 508-604.

9-Ben-Ari Y. Kainate and Temporal Lobe Epilepsies. 3 decades of progress. In Jasper's basic mechanisms of the epilepsies(internet) 4th edition Noebels JL et al . Bethesda(MD):National Center for biotechnology Information (us) 2012.

10-Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, Bockaert J, Baldy-Moulinier M, Ler-Natoli M .Inflammatory reaction in human medial Temoral Lobe Epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res* 2002b, 18,952 :159-169.

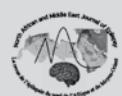
11-Lerner-Natoli M. Inflammation, angiogenèse et épilepsie. *Biologie Aujourd'hui* 2011, 205 (1): 33-41.

12-Schwartzkroin PA. Why-and how-do we approach basic epilepsy research ? in Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. 4th edition. Ed: Noebels JL et al. Bethesda. National Center for Biotechnology 2012.



Sociodemographic and clinical aspects of epileptic psychosis in Marrakech

Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients épileptiques avec troubles psychotiques à Marrakech



Imane Adali^{1,2}, Fatima Asri^{1,2}

1-Equipe de Recherche pour la Santé Mentale, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Marrakech;

2-Service de Psychiatrie, hôpital Ibn Nafis, Marrakech.

E-mail: imanadali@gmail.com

Conflits d'intérêt: aucun

Abstract

Introduction: The prevalence of psychosis in epilepsy is 7.1%, it may influence its prognosis. Our purpose was to investigate a series of patients with epileptic psychosis in Marrakech and to compare our findings with the medical literature.

Patients and methods: We investigated a series of 56 inpatients with epileptic psychosis in the Department of Psychiatry Ibn Nafis in Marrakesh with a semi structured clinical interview, and DSM-IV for psychosis diagnoses.

Results: The mean age of the study population was 35 years. Predominantly male (85%), the mean age of epilepsy onset was 11 years. Epilepsy started before psychosis in all cases. There was a predominance of temporal lobe epilepsy. Mean age of psychosis onset was 24 years, with predominance of schizophrenic presentations with interictal onset, frequent psychiatric admissions, suicide attempts, and functional decline.

Discussion: Our study population was predominantly male, in disagreement with findings in other series because of cultural considerations. Some authors observed an increased prevalence of mental disorders among relatives of patients with epilepsy and psychosis. Our study found similar high frequencies of epilepsy and mental disorders in family histories. There was a predominance of Temporal lobe epilepsy in our cases. Other authors suggested an association between psychosis and Temporal lobe epilepsy. We found a preponderance of delusions and hallucinations. Several authors had noted this psychopathologic profile.

Conclusion: The identification of psychosis is an important consideration in the clinical management of epilepsy.

Keywords: Epilepsy- Mental disorders- Psychosis- Temporal lobe.

Résumé

Introduction: La prévalence de la psychose dans l'épilepsie est de 7,1%. Cette association peut influencer le pronostic de l'épilepsie.

Patients et méthodes: Nous avons étudié les aspects sociodémographiques et cliniques d'une série de 56 patients hospitalisés pour troubles psychotiques associés à l'épilepsie. Nous avons utilisé les critères DSM-IV pour le diagnostic de psychose.

Résultats: L'âge moyen était de 35 ans, avec une prédominance masculine (85%). L'âge moyen de survenue de l'épilepsie était de 11 ans. L'épilepsie a débuté avant la psychose chez tous les patients. Nous avons noté une prédominance

de l'épilepsie du lobe temporal. L'âge moyen d'apparition de la psychose était de 24 ans, avec une prédominance du trouble schizophréniforme intercritique. Nous avons constaté des hospitalisations fréquentes en psychiatrie chez cette population, des tentatives de suicide répétées et un déclin socioprofessionnel.

Discussion: Notre population était à prédominance masculine pour des considérations culturelles (les femmes psychotiques sont longtemps tolérées par leurs familles). Certains auteurs rapportent une prévalence élevée des troubles mentaux chez les familles de patients atteints d'épilepsie et de psychose. Nous avons trouvé des résultats similaires. Nous avons trouvé une prévalence de l'épilepsie du lobe temporal chez nos patients. La littérature suggère une association entre la psychose et épilepsie du lobe temporal. Nous avons trouvé chez nos patients une prépondérance des idées délirantes et des hallucinations. Plusieurs auteurs ont noté ce profil psychopathologique.

Conclusion: Le diagnostic de psychose est un paramètre à prendre en considération dans la prise en charge de l'épilepsie.

Mots-clés: Epilepsie- Troubles mentaux- Psychose- Lobe temporal.

Introduction

Several psychiatric disorders have been shown to have increased prevalence in persons with epilepsy compared to the general population. Psychosis is the most common one. The prevalence of psychosis in epilepsy is 7.1% [1], rising to 8.8–27% in patients with medically refractory epilepsy [2, 3]. Psychosis may influence the prognosis of epilepsy. Its recognition inform therapeutic choices, either by creating opportunities to treat two conditions with a single drug (e.g., divalproex sodium may treat both epilepsy and aggressiveness), or by imposing therapeutic limitations (e.g., neuroleptic may lower seizure threshold).

Our purpose was to investigate a series of patients with epileptic psychosis in Marrakech and to compare our findings with the medical literature.

Patients and methods

Fifty-six inpatients referred to the Department of Psychiatry Ibn Nafis in Marrakech who presented with diagnoses of epilepsy and a psychotic disorder, between 2006 and 2010. We submitted patients to a semi structured interview, designed for collection of information about sociodemographic aspects, past medical history, present medical history

(including semiology, course, and outcome of seizures and psychiatric symptoms), and family history (epilepsy and psychiatric disorders).

Presence of at least one of the following symptoms defined psychotic episodes: delusions, hallucinations, disorganized speech, or grossly disorganized or catatonic behavior, as defined in DSMIV [4].

Seizure diagnosis was based on clinical semiology (described by patients and objective informants) and interictal electroencephalogram (EEG) (performed in 45 cases).

Data were analyzed with the aid of the statistical program Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Version 7.0.

Results

Sociodemographic characteristics and medical history:

The mean age of the study population was 35 years. Predominantly male (85%), sixty three (63%) was bachelors, sixty (60%) were illiterate and fifty two (52%) were unemployed. The most prevalent medical antecedents were perinatal events (35%). Sixty one (61%) has family history of psychosis and other mental disorders. Demographic data, family history and past medical history are summarized in Table I.

Clinical characteristics

Eighty nine (89%) had temporal lobe epilepsy. The mean age of onset of epilepsy is 11 years. The mean age of onset of psychosis is 14 years. Epilepsy started before psychosis in all cases. The mean interval between the ages of onset of epilepsy and psychosis was 13 years. Sixty two (62%) presented with interictal psychotic episodes and 37% presented with postictal psychotic episodes. The most frequent psychotic symptoms were delusions (71%). Forty one (41%) had at least one suicide attempt. Epilepsy and psychosis data are summarized in Table II.

Discussion

Our study population was predominantly male, in disagreement with findings in other series [1, 5]; because of cultural considerations (women with psychosis are more tolerated in our society; their families don't accept hospitalization easily). Jensen and Larsen and Marchetti and coll observed an increased prevalence of mental disorders among relatives of patients with epilepsy and psychosis [6, 7]. Our study found similar high frequencies of epilepsy and mental disorders in family histories.

There was a predominance of Temporal lobe epilepsy in our cases. Other authors [8-10] suggested an association between psychosis and Temporal lobe epilepsy. In our study, the mean age of onset of epilepsy was 11 years, similar to that previously established by several authors [1, 6, 9]. The mean interval between the ages of onset of epilepsy and psychosis was 13 years. In every case, epilepsy developed before psychosis. Most authors confirm that psychosis develops after 10 to 22 years of epilepsy [1, 8, 11]. We found in our patients a preponderance of delusions and hallucinations. Several authors had noted this psychopathologic profile [1, 9]. Forty one (41%) had at least one suicide attempt, in agreement with findings in the study of Slater and coll [9]. Fifty two (52%) was unemployed. Slater and coll and Marchetti and coll found similar frequencies, with

poor long-term global outcome and persistent psychotic symptoms [1, 9]. It is needed an additional research into comorbid schizophrenia, which is six times more common in people with epilepsy than in other individuals [12, 13]. A greater risk is noted for alcohol and drug dependence as well [14].

Conclusion

The identification of psychosis is an important consideration in the clinical management of epilepsy. Treating physicians should be attentive to the possibility of psychosis in patients with epilepsy, a process complicated by poor communication between neurologists and psychiatrists.

Table I : Demographic data, family history and past medical history

	Total N=56 (100%)	Interictal psychotic disorder N=35 (100%)	Postictal psychotic disorder N=21 (100%)	p
Gender				
Male	48 (85%)	27 (77%)	21 (100%)	
Female	8 (15%)	8 (23%)	0 (0%)	0,98
Age (years)				
Range	22-53	25-50	23-46	
Mean	35	40	31	0.76
Education				
Illiterate	34 (60%)	25 (71%)	9 (43%)	
High school	18 (33%)	5 (15%)	13 (57%)	
College	4 (7%)	4 (14%)	0 (0%)	0.63
Profession				
Unemployed	29 (52%)	22 (61%)	7 (33%)	
Worker	9 (17%)	7 (20%)	2 (10%)	
Farmer	16 (28%)	4 (12%)	12 (57%)	
Employee	2 (3%)	2 (7%)	0	0.95
Marital status				
Bachelor	35 (63%)	20 (57%)	5 (72%)	
Married	16 (28%)	13 (37%)	3 (14%)	
Divorced	5 (9%)	2 (6%)	3 (14%)	0.78
Family history				
Epilepsy	15 (27%)	10 (30%)	5 (24%)	
Psychosis	23 (41%)	13 (37%)	10 (48%)	
Other psychiatric illness	11 (20%)	3 (10%)	8 (38%)	0.61
Medical history				
Perinatal events	20 (35%)	12 (34%)	8 (38%)	
Cranial trauma	11 (20%)	5 (14%)	6 (28%)	
Somatic illness	3 (5%)	0 (0%)	3 (14%)	
Drug use	26 (47%)	15 (43%)	11 (52%)	0.76

Table II: Epilepsy and psychosis data

	Total N=56 (100%)	Interictal psychotic disorder N=35 (100%)	Postictal psychotic disorder N=21 (100%)	P
Seizure diagnosis				
Partial	40 (71%)	25 (71%)	15 (71%)	
Generalized	16 (29%)	10 (29%)	6 (29%)	0.63
Epilepsy diagnosis				
Temporal lobe epilepsy	50 (89%)	33 (94%)	17 (81%)	
Juvenile absence epilepsy	6 (11%)	2 (6%)	4 (19%)	0.95
Epilepsy course (years)				
Age of onset				
Range	5-22	10-19	7-21	
Mean	11	9	12	0.81
Epilepsy outcome				
>1seizure/month	47 (84%)	30 (86%)	17 (81%)	
<1seizure/month	9 (26%)	5 (14%)	4 (19%)	
Psychotic symptoms				
Delusions	40 (71%)	23 (66%)	17 (81%)	
Hallucinations	12 (21%)	7 (20%)	5 (24%)	
Disorganized speech	17 (30%)	10 (29%)	7 (33%)	
Disorganized behavior	12 (21%)	6 (17%)	6 (29%)	
Catatonic behavior	2 (4%)	2 (6%)	0 (0%)	
Negative symptoms	19 (34%)	15 (43%)	4 (19%)	0.77
Psychosis diagnosis				
Schizophrenia	10 (18%)	8 (23%)	2 (10%)	
Schizoaffective disorder	3 (5%)	0 (0%)	3 (14%)	
Brief psychotic disorder	17 (30%)	7 (20%)	10 (48%)	
Schizophreniform disorder	20 (36%)	20 (57%)	0 (0%)	
Bipolar disorder with psychotic features	6 (11%)	0 (0%)	6 (29%)	0.81
Psychosis course (years)				
Age of onset				
Range	22-50	27-43	23-51	
Mean	24	23	22	0.30
Duration of psychosis				
Range	1-32	3-30	1-28	
Mean	14	12	11	
Psychosis outcome				
Psychiatric admission				
Range	3-22	3-17	5-22	
Mean	12	9	11	
Suicide attempt%	23 (41%)	11 (31%)	12 (57%)	0.65

References

- 1-Gudmundsson G. Epilepsy in iceland. *Acta Neurol Scand* 1966; 43 (Suppl 25):1–124.
- 2-Serafetinides EA, Falconer MA. The effects of temporal lobectomy in epileptic patients with psychosis. *J Ment Sci* 1962; 108: 584–93.
- 3-Sherwin I, Peron-Magnan P, Bancaud J, Boris A, Talairach J. Prevalence of psychosis in epilepsy as a function of the laterality of the epileptogenic lesion. *Arch Neurol* 1982; 39: 621-5.
- 4-Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- 5-Toone BK. Psychoses of epilepsy. In: Reynolds EH, Trimble MR, editors. *Epilepsy and psychiatry*. New York: Churchill Livingstone; 1981. p. 113–37.
- 6-Jensen I, Larsen JK. Psychoses in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979; 42: 948–54.
- 7-Marchetti R, Horvath Marques A, Kurcugant D, Azevedo Jr, Nagahashi M, Vaz de Arruda P. Clinical aspects of epileptic psychosis in Brazil. *Epilepsy & Behavior* 2007; 4: 133–41.
- 8-Kanemoto K, Kawasaki J, Kawai I. Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl 6): 551–6.
- 9-Slater E, Beard AW, Glitheroe E. The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry*. 1963; 109: 95–150.
- 10-Shukla GD, Srivastava ON, Katiyar BC, Joshi V, Mohan PK. Psychiatric manifestations in TLE: a controlled study. *Br J Psychiatry*. 1979; 135: 411–7.
- 11-Logsdail SJ, Toone BK. Postictal psychoses: a clinical and phenomenological description. *Br J Psychiatry*. 1988; 152: 246–52.
- 12-Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric co-morbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004; 110: 207–20.
- 13-Makikyo T, Karvonen JT, Hakko H. Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28 year follow-up of the 1966 northern Finland general population birth cohort. *Public Health* 1998; 112: 221–8.
- 14-Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1266–72.



Change in electrophysiological properties of pyramidal cell in an animal model of cortical dysplasia

Variation des propriétés électrophysiologiques des cellules pyramidales dans un modèle animal de dysplasie corticale



Mohamed Ouardouz, Lionel Carmant

Sainte-Justine Hospital Research Center, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

E-mail: ouardouzm@hotmail.com

This study has been funded by the Canadian Institute for Health Research (CIHR), the Scottish Rite Charitable Foundation (LC), and the Savoy Foundation (LC).

Abstract

Rational: Cortical dysplasia has been associated with intractable epilepsy by many clinical studies. Animal model of cortical dysplasia using cortical freeze lesion in early development stage mimic the microgyra described in human. **Methods:** Cortical freeze lesion was performed in anaesthetised new born rat at postnatal day 1. Whole cell current clamp recordings were used to investigate the changes in electrophysiological properties of CA1 pyramidal cells in this model.

Results: The membrane potential and input resistance of CA1 pyramidal cells were not affected in this model. However the action potential threshold was lowered in lesion group and accompanied by an increase in the firing frequency in response to depolarising currents. In addition, the amplitude of spike afterhyperpolarisations was significantly decreased in lesion group.

Conclusion: The increase excitability of CA1 pyramidal cells in cortical freeze lesion may increase the likelihood to develop epilepsy at adulthood.

Keywords: Hippocampus- Cortical dysplasia- Rat- Patch-clamp- Epilepsy.

Résumé

Rationnel: La dysplasie corticale a été associée à l'épilepsie réfractaire par de nombreuses études cliniques. Le modèle animal de la dysplasie corticale utilisant une lésion corticale au froid durant le premier jour postnatal reproduit la microgyrie décrite chez l'homme.

Méthodes: La lésion corticale au froid a été réalisée sur des rats nouveau-nés anesthésiés. Les enregistrements électrophysiologiques ont été réalisés pour étudier les changements dans les propriétés électriques des cellules pyramidales de la région CA1 de l'hippocampe dans ce modèle.

Résultats: Le potentiel de membrane et la résistance membranaire d'entrée des cellules pyramidales CA1 n'ont pas été affectés dans ce modèle. Cependant, une baisse du seuil du potentiel d'action accompagnée d'une augmentation de la fréquence de décharge en réponse à des courants dépolarisants ont été observés dans le groupe lésion. En outre, l'amplitude des post-hyperpolarisations était significativement diminuée dans le groupe lésion.

Conclusion: L'augmentation de l'excitabilité des cellules pyramidales CA1 après lésion corticale peut contribuer à l'augmentation du risque de développer l'épilepsie à l'âge adulte.

Mots-clés : Hippocampe- Dysplasie corticale- Rat- Patch-clamp- Épilepsie.

Introduction

Abnormal cerebral cortical development is caused by disorder of neural migration during the early developmental stage of the central nervous system. Both genetic factors and extrinsic insults during early life (intrauterine cytomegalovirus infection, hypoxia ischemia, stroke...), may contribute to the development of such cortical malformations [1, 2, 3]. Clinical observations suggest an association between cortical dysplasia and intractable epilepsy, a drug resistant form of epilepsy [2, 4-8]. Studies of cerebral cortex obtained from patients with dysplasia revealed intrinsic epileptogenicity in this area [9, 10].

An animal model of focal cortical malformation have been developed (Dvorak and Feit, 1977) in which cortical freeze lesion early enough in development (postnatal day 0 or 1) mimic the microgyra described in human [11]. Most of the studies using this model have focused on the hyperexcitability [12] reported in the adjacent paramicrogyral zone. Intracellular recordings revealed a change in intrinsic membrane properties of pyramidal cells in the paramicrogyral zone [13], a reduction in GABAergic inhibition have been also reported [13, 14-18] in addition to an increase of glutamate-ergic excitation [13, 16, 18, 19].

We have previously shown an increase of both NMDA and non-NMDA mediated excitatory synaptic transmission in CA1 pyramidal cells in cortical freeze lesion rats. Inhibitory synaptic transmission mediated by GABA_A receptors was not affected while the one mediated by GABA_B receptors was increased. This project will focus on the consequences of cortical freeze lesion on intrinsic membrane properties of CA1 pyramidal cells.

Materials and Methods

Experiments were carried out in Sprague-Dawley rats pups, obtained from Charles River Laboratories (St. Constant, Quebec, Canada) at postnatal day 1 (P1). Pups were kept with their mother in a 12-hour light/dark cycle. The protocol used to induce focal microgyric lesions at P1 has described previously in detail [20, 21]. In brief, newborn rats at P1 were anesthetized with 1 to 3% isoflurane in 100% O₂; the skull covering the cortex was exposed. A copper cylindrical probe (2 mm diameter) cooled with liquid nitrogen is placed for 10 seconds on the skull overlying the right cortex. Naïve control pups were kept away from the dam for an equivalent period of time.

Hippocampal slices were prepared using standard procedures that have been described previously [22] from P16 to P20 rat. Brain was placed in cold artificial cerebrospinal fluid (ACSF) containing (in mM) 124 NaCl, 2.5 KCl, 1.2 Na-H₂PO₄, 25 NaHCO₃, 2.0 CaCl₂, 1.0 MgCl₂, and 10 dextrose, bubbled with 95% O₂/5% CO₂, pH 7.3. Hippocampal slices (400-μm thick) were cut with a vibrating blade microtome leica VT1000s (Leica microsystems) and transferred into a container filled with oxygenated ACSF at room temperature. After an incubation period of 1 h, a slice was placed into a recording chamber and maintained submerged using a U-shaped platinum wire. The slice was continuously perfused with oxygenated ACSF at 32°C. Temperature was controlled using CL-100 bipolar temperature controller (Warner instrument).

Hippocampal CA1 cells were visualized with an upright Olympus microscope fit with differential interference contrast (DIC) optics. Recording electrode were filled with a solution contained (in mM): 140 Kgluconate, 5 NaCl, 2 MgCl₂, 10 HEPES, 0.5 EGTA, 4.0 Mg2ATP, 0.3 Tris2GTP, 10 phosphocreatine, pH 7.25 adjusted with KOH. Recordings were made using Axopatch 200B (Axon Instruments) with low-pass filtering at 1 kHz. Recordings were digitized and stored with a PC microcomputer-based data acquisition system (Digidata 1200 and pClamp8, Axon Instruments) at 5 kHz.

Results are presented as mean ± SEM, Error bars represent SEM, and the number of cells (n) is given. Statistical differences were computed using ANOVA with Tukey's test for multiple comparisons using Igor (Wavemetrics. Lake Oswego, OR).

Results

Membrane properties of hippocampal CA1 pyramidal cells, in particular the resting membrane potential, action potential threshold, and input resistance, are important factors in determining electrical excitability in response to synaptic inputs. Thus the first component of our study was to characterize changes of pyramidal cells membrane properties, in control and rats with cortical freeze lesion at the first postnatal day (lesion group).

Using whole-cell patch-clamp recordings from hippocampal CA1 pyramidal neurons, we measured the membrane properties of pyramidal cells. Resting membrane potential (Vm), measured as the initial potential recorded after membrane patch rupture, was unchanged (control group -56.5 ± 1.1 mV, n = 10; lesion group -59.3 ± 0.6 mV, n = 10). The membrane input resistance (Rin) was not affected (lesion group, 84.5 ± 4.4 M, n = 10, p = 0.82; control 86.4 ± 6.8 M, n = 9). Action potential threshold was lowered in lesion group (-42.8 ± 1.4 mV n = 10, p=0.01) compared to control (-35.5 ± 0.6 mV, n = 6). We also compared the number of action potentials produced by 250 ms depolarizing current injections. Frequency/current plots showed that the number of spikes evoked by any given current injection was increased in neurons from lesion group when compared with control (Figure 1). The initial firing rate, i.e., the inverse of first inter-spike interval (ISI) duration in response to a depolarizing pulse (300 pA) was significantly increased in lesion group (110.3 ±

13.0 Hz, n = 9, p=0.05) compared to control (69.5 ± 5.9 Hz, n = 6). The initial firing rate was also increased as a function of the injected current. Furthermore, the amplitude of spike afterhyperpolarizations (AHPs) after single action potentials (fast and medium AHPs) were significantly decreased in lesion group (fAHP -6.5 ± 0.7 mV, n = 7, p= 0.01 and mAHP -4.0 ± 0.3 mV, p=0.05) compared to control (fAHP -16.5 ± 3.3 mV and mAHP -11.0 ± 2.5 mV, n = 6).

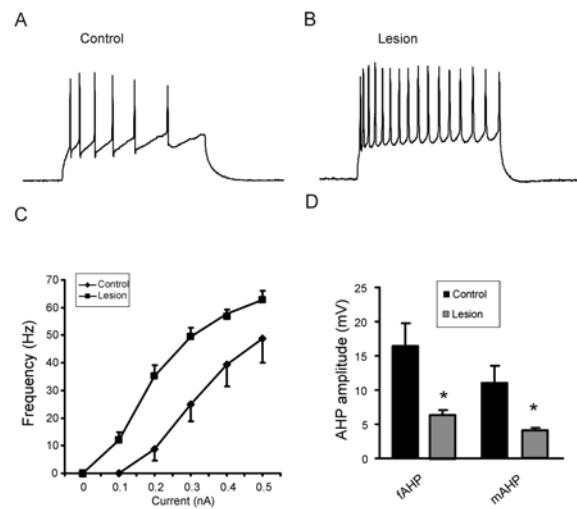


Figure 1: Increase excitability of CA1 pyramidal cells in cortical freeze lesion reflected by an increase of firing frequency and decrease of spike after hyperpolarisations (AHPs) after a single action potential (fast and medium AHPs).

Discussion

In this paper we described a certain number of changes affecting the development of hippocampal CA1 pyramidal cells in response to freeze lesion during the early life of development.

The reduced spike frequency adaptation is presumably the result of a reduction in IAHP channels activity [23] and a lower action potential threshold. AHP are dependent on action potential influx of Ca²⁺ and activation of Ca²⁺-activated K⁺ conductance. The long lasting decrease of IAHP may contribute to an increase of discharge frequency supporting the generation of ictal activity (Matsumoto H et al. 1964). Potential mechanisms for the diminished Ca²⁺ -dependent AHP include an altered level of calcium-binding proteins, which causes abnormal intracellular calcium regulation, a common feature in epileptic hippocampus [24], or change in Ca²⁺-activated K⁺ conductance, or change in voltage dependent Ca²⁺ calcium channels properties [25].

In conclusion, insults during the early development stage may affect the integrity and function of selected neuronal circuits and may have several neurological consequences including epilepsy.

References

- 1- Jansen A, Andermann E. Genetics of the polymicrogyria syndromes. *J Med Genet* 2005; 42: 369-78.
- 2- Mischel PS, Nguyen LP, Vinters HV. Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neu-

- ropathologic features and proposal for a grading system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 137-53.
- 3- Porter BE, Brooks-Kayal A, Golden JA. Disorders of cortical development and epilepsy. *Archives of neurology* 2002; 59: 361-5.
- 4- Bocti C, Robitaille Y, Diadoni P, Lortie A, Mercier C, Bou-thillier A, Carmant L. The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology* 2003; 60: 191-5.
- 5- Fusco L, Bertini E, Vigevano F. Epilepsia partialis continua and neuronal migration anomalies. *Brain & development* 1992; 14:323-8.
- 6- Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984; 25: 8-21.
- 7- Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment. *Annals of neurology* 1991; 30: 750-7.
- 8- Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, Wright G. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Annals of neurology* 1991; 30: 741-9.
- 9- Mattia D, Olivier A, Avoli M. Seizure-like discharges recorded in human dysplastic neocortex maintained in vitro. *Neurology* 1995; 45: 1391-395.
- 10- Palmini A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Annals of neurology* 1995; 37: 476-87.
- 11- Barkovich AJ, Kjos BO. Nonlissencephalic cortical dysplasias: correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992; 13: 95-103.
- 12- Luhmann HJ, Raabe K. Characterization of neuronal migration disorders in neocortical structures: I. Expression of epileptiform activity in an animal model. *Epilepsy Res*. 1996; 26: 67-74.
- 13- Luhmann HJ, Raabe K, Qu M, Zilles K. Characterization of neuronal migration disorders in neocortical structures: extracellular in vitro recordings. *Eur J Neurosci*. 1998; 10: 3085-94.
- 14- Defazio RA, Hablitz JJ. Reduction of zolpidem sensitivity in a freeze lesion model of neocortical dysgenesis. *Journal of neurophysiology* 1999; 81: 404-7.
- 15- Jacobs KM, Gutnick MJ, Prince DA. Hyperexcitability in a model of cortical maldevelopment. *Cereb. Cortex* 1996; 6: 514-23.
- 16- Jacobs KM, Prince DA. Excitatory and inhibitory postsynaptic currents in a rat model of epileptogenic microgyria. *Journal of neurophysiology* 2005; 93: 687-96.
- 17- Redecker C, Luhmann HJ, Hagemann G, Fritschy JM, Witte OW. Differential downregulation of GABA_A receptor subunits in widespread brain regions in the freeze-lesion model of focal cortical malformations. *J Neurosci*. 2000; 20: 5045-53.
- 18- Zilles K, Qu M, Schleicher A, Luhmann HJ. Characterization of neuronal migration disorders in neocortical structures: quantitative receptor autoradiography of ionotropic glutamate, GABA(A) and GABA(B) receptors. *Eur J Neurosci*. 1998; 10: 3095-106.
- 19- Jacobs KM, Kharazia VN, Prince DA. Mechanisms underlying epileptogenesis in cortical malformations. *Epilepsy research* 1999; 36: 165-88.
- 20- Dvorak K, Feit J. Migration of neuroblasts through partial necrosis of the cerebral cortex in newborn rats-contribution to the problems of morphological development and developmental period of cerebral microgyria. *Histological and autoradiographical study*. *Acta Neuropathol*. 1977; 38: 203-12.
- 21- Scantlebury MH, Ouellet PL, Psarropoulou C, Carmant L. Freeze lesion-induced focal cortical dysplasia predisposes to atypical hyperthermic seizures in the immature rat. *Epilepsia* 2004; 45: 592-600.
- 22- Ouardouz M, Lacaille JC. Mechanisms of selective long-term potentiation of excitatory synapses in stratum oriens/alveus interneurons of rat hippocampal slices. *J Neurophysiol*. 1995; 73: 810-9.
- 23- Hotson JR, Prince DA. A calcium-activated hyperpolarization follows repetitive firing in hippocampal neurons. *J Neurophysiol*. 1980; 43: 409-19.
- 24- Mody I. Ion channels in epilepsy. *Int Rev Neurobiol*. 1998; 42: 199-226.
- 25- Blalock EM, Chen KC, Vanaman TC, Landfield PW, Slevin JT. Epilepsy-induced decrease of L-type Ca²⁺ channel activity and coordinate regulation of subunit mRNA in single neurons of rat hippocampal slices. *Epilepsy Res*. 2001; 43: 211-26.



Epilepsy in the elderly

L'épilepsie chez les personnes âgées



Azra Alajbegovic, Jasminka Djelilov-Vrani, Salem Alajbegovic

Neurology Clinic, Clinical Center of Sarajevo University, Bosnia and Herzegovina

Email: azra_alajbegovic@hotmail.com

No disclosure to declare

Abstract

For a long time it was thought that epilepsy is a disease that mainly affects younger population. Epidemiological studies indicate that epilepsy is most frequently in the elderly. So we can say that epilepsy is a disease of old people because it is the most common disease affecting the brain tissue of the elderly, after a stroke and dementia. With all of this, if we consider that the quality of life, availability of medical services, reduce birth rates etc. all lead to more rapid growth in the number of people in this age group, we must pay great attention to this problem. Unfortunately there are a very small number of the conducted studies and guidelines on this topic. Since September 2008 in the literature can be found only 102 publications, of which only 50 original articles. Seizures are very often not clinically observed because the aura and secondary generalization of tonic-clonic seizures is rare in elderly patients. Besides the sudden loss of consciousness is a condition that is with age increasingly occurring for different reasons, so differential diagnosis is more challenging.

Keywords: Epilepsy- Elderly- Therapeutic approaches.

Résumé

Pendant longtemps, on a pensé que l'épilepsie est une maladie qui touche principalement les plus jeunes. Des études épidémiologiques indiquent que l'épilepsie est le plus fréquemment chez les personnes âgées. On peut donc dire que l'épilepsie est une maladie des personnes âgées, car il est la maladie la plus commune affectant le tissu cérébral des personnes âgées, après un accident vasculaire cérébral et la démence. Avec tout cela, si l'on considère que la qualité de la vie, de la disponibilité des services médicaux, de réduire les taux de natalité, etc conduisent tous à une croissance plus rapide du nombre de personnes dans ce groupe d'âge, nous devons prêter une grande attention à ce problème. Malheureusement, il ya un très petit nombre des études réalisées et des lignes directrices à ce sujet.

Depuis Septembre 2008, dans la littérature peuvent être trouvées seulement 102 publications, dont seulement 50 articles originaux. Les convulsions sont très souvent pas observée en clinique parce que l'aura et la généralisation secondaire des crises tonico-cloniques est rare chez les personnes âgées. Outre la perte soudaine de conscience est une condition qui est de plus en plus avec l'âge se produisent pour des raisons différentes, de sorte diagnostic différentiel est plus difficile.

Mots-clés: Epilepsie- Age avancé- Approches thérapeutiques.

Introduction

1-Etiology

Epilepsy in the elderly is usually a result of existing or newly occurred diseases of the central nervous system. For middle-aged people epilepsy usually occurs as a result of trauma, congenital malformations, encephalitis and tumors. Whereas in the case of elderly is usually consequence of stroke or neurodegenerative diseases, while tumors are much less common cause. In one third of the elderly, the cause of epilepsy remains unknown. Epidemiological studies in patients over 60 years of age without prior stroke, trauma or dementia, showed that the risk for the occurrence of epilepsy is 1.1%. This incidence is twice as high compared to the younger and still significantly lower when stroke, trauma or dementia is present [1].

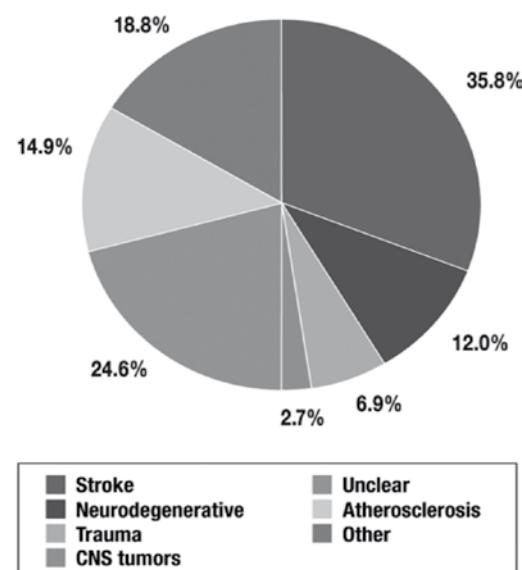


Figure 1: Causes of epilepsy in the elderly in Bosnia Herzegovina [1].

A study followed 535 respondents, with a negative history of previous seizures, after cerebrovascular incident until their death or migration from Rochester, Minnesota.

Thirty-three patients (6%) had a seizure in the first week, 78% of which was developed within 24 hours after stroke (significantly more if the case of stroke in frontal hemisphere). Twenty-seven patients had the seizure in the first week after the seizure, while 18 developed epilepsy (recurrent late seizures). Compared with the general population, the

risk of seizures during the first year after the stroke is 23 times higher for initial late seizures and 17 times higher for the occurrence of epilepsy. Distinction is here made by early seizures, which occur as acute epileptic reactions within two weeks after the stroke and delayed seizures. Cumulative possibility of developing an initial late seizure was 3.0% in the first year, 4.7% in the second year, 7.4% in the five years, and 8.9% in ten years period. Early seizures occur as a result of acute biochemical changes, exposure to the excitatory neurotransmitter glutamate. Early seizures occur in 2-8% of patients, usually within the first 48 hours after the stroke. Isolated epileptic seizures occur in 3-6% of patients after the stroke [2]. Late seizures, occurring two weeks or more after the stroke as the result of chronic events such as the loss of inhibitory function of the brain, creating scar tissue and formation of new synaptic connections. Half of these patients develop focal epilepsy with recurrent seizures, usually in the first three years after a stroke. Focal epilepsy after a stroke occurs in 2-4% of patients and this incidence is 2-4 times higher than in the same age group without stroke. It is important to emphasize that patients with late seizures who had early seizures are a risk group with a high propensity to develop focal epilepsy.

Potential development of epilepsy depends on several factors:

- The type of stroke
- Hemorrhagic stroke
- Embolic stroke
- Ischemic stroke
- Localization of stroke
- Cortical localization
- And subcortical localization.

Also on the stroke severity (clinical manifestations and CT image of the infarcted area volume).

Epileptic seizures in the elderly may be the first sign of cerebrovascular disease. The study which surveyed 4709 respondents over 60 years of age and without a positive history of cerebrovascular disease, trauma, dementia, alcoholism, found that patients who had epileptic seizures have a five-year risk of stroke 2.89 times higher compared to the control samples without seizures [3].

It is for these reasons, that patients above 60 years of age, who had a first epileptic seizure, must be considered a candidate for a stroke.

The incidence of seizures in patients suffering from Alzheimer's disease is increased with disease progression. The cumulative incidence in a period of 7 years is 8%. The incidence was slightly higher in younger patients (50-59 years old) compared to those who become ill at a later age (over 80). The risk of developing epilepsy, except the early emergence of dementia is itself a form of the disease with the presence of typical EEG changes. Epileptic seizures do not occupy the major complications of dementia and are not the biggest problem in therapy in these patients, but it is important to know that there is an increased possibility of their occurrence and is consequently identified. Whenever the older person appears with symptoms of unknown cause of confusion we must think also about focal epilepsy [3, 4, 5].

2-Therapeutic approaches

Pharmacotherapy in the elderly is complicated because it has to be taken into account the pharmacokinetics and pharmacodynamics that in older people due to wear and tear of the body and associated disease is significantly altered. There are no official guidelines and meta-analysis on this topic. Made are only three randomized, controlled, double-blind studies and a number of smaller studies. For this reason, most clinical decisions about the treatment of epilepsy in the elderly is based on experience and data that have been obtained for the younger population, combined with the general principles of pharmacotherapy in the elderly. Available studies suggest that lamotrigine and gabapentin are better when compared to carbamazepine in the treatment of elderly patients. This is not a result of the drug effectiveness but better tolerance. It seems that the more successful the treatment of epilepsy is in patients over 60 years compared to younger patients.

A study in which participated 622 respondents, 62% of patients over 65 years did not have any seizures for a period of two years from the start of therapy, compared with 30% of patients >40 years. A prerequisite for successful treatment and inability to tolerate the drug interactions with medications the patient is taking. Mattson et al. performed did a study in which about 64% of patients over 65 years had to discontinue antiepileptic therapy because of side effects compared with only 33% of young people. This suggests that it is imperative to find a medication that is best tolerated and least metabolized. Problems occur because of increased sensitivity to drugs and an increased possibility of interaction [5].

It is clear that enzyme-inducing antiepileptic drugs (Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone) due to its ability to interact with other drugs are not the drugs of choice for elderly patients. Changes in pharmacokinetics are visible from the moment of taking the medication, because gastric secretion, blood volume, blood flow and motility of the gastrointestinal tract are reduced in older people. Serum concentrations are directly dependent on the binding of protein (serum albumin), the concentration of which is reduced, so that the concentration of the free fraction of drug in the serum was increased. This affects not only the desired effects of the drug but also side effects, particularly marked among the drugs that are predominantly associated with proteins such as Valproic acid, Carbamazepine or Phenytoin.

The main physiological changes that occur with aging are:

Reduced hepatic mass and blood flow, which results in a decrease in hepatic metabolism and progressive reduction in renal function [6].

How well the liver metabolizes drugs depends on the capacity of the liver enzymes. Cytochrome P450 enzyme complex, one of the major pathways of drugs decomposition, losing about 10% of their functional capacity every ten years after the age of forty. The problem is that there is no single clinical parameter to measure and monitor liver metabolism. Liver enzymes such as GGT, GOT, GPT and serum

albumin concentration cannot tell us what the capacity of the liver to metabolize drugs is. With the aging also renal function decreases, but unlike the liver it can be measured biochemically. As a result, drugs that are excreted via the kidneys have an advantage in applications by older people, because they can be adapted in dose according to patient's renal function.

When it comes to dose of drugs in elderly patients we should adhere to the saying 'start low and aim low'. Elderly patients are more sensitive to central and systemic side effects of antiepileptic drugs, especially side effects that disrupt cognitive function, in part because of their effect on the pharmacokinetics of cognitive abilities. This was determined in a double-blind study, compared to Carbamazepine, Gabapentin and Lamotrigine in patients above 65 years of age.

The study observed the percentage of patients who had a year in therapy and compared the effectiveness and tolerability of the medication given. It was showed that Gabapentin (49%) was significantly lower in these characteristics as compared to Carbamazepine (67% with the target dose of 400 mg daily) and Lamotrigine (73% with the target dose of 100 mg daily). From this it can be seen that there is no significant difference between Carbamazepine and Lamotrigine. When the target dose of Carbamazepine increased to 600 mg per day tolerability was less noticed so it was only 35.5% of patients that remained in the study for one year. Valproic acid has been in use for many years, there is different forms of application and is effective in focal seizures so it should be considered as a valid substitute for Carbamazepine in elderly patients [8]. The risk of Parkinsonism with cognitive decline in the use of Valproic acid is estimated to be 2% and for older patients even more than 2% but reducing fatigue, motor slowness and lack of induction of hepatic enzymes prefer Valproic acid compared to Carbamazepine in this age group [9]. Epileptologists recommend also the use of Levatiracetam because of its pharmacokinetic and few adverse effects. But still there are no controlled studies of Levatiracetam and Valproic acid in the elderly [10].

In a study involving 73 older patients, side effects were observed and how good is seizure control if the Carbamazepine/Valproic acid serum concentration levels are on the lower therapeutic limit. Conclusion and general recommendations is that when applying AEDs to patients older than 70 years target dose should be twice less than one which is recommended for younger patients and that the maximum permissible dose should reduce by half. Whenever it is possible.

Patients and methods

This study provided the elderly patients using AEDs and observed the effect of therapy on their cognitive functions and quality of life across literature.

We observed the following drugs: Pregabalin, Zonisamide, Lacosamid, Gabapentin, Lamotrigine, Oxcarbazepine, Tiagabine, Levetiracetam, Topiramate, Vigabatrin, Phenytoin, Phenobarbitone, Clobazam, Clonazepam, Felbamate, Ace-tazolamide, Primidone, Sodium Valproate and Carbamazepine.

Results

Lamotrigine or Carbamazepine monotherapy?

Efficiency: The statistically significant results.

Significantly more patients taking Carbamazepine were without any seizures;

Different effects-significantly higher number of patients using Lamotrigine changed therapy for various reasons because they had:

- Increased tremor (low quality);
- Losing weight (medium quality);
- Significantly more patients are taking Carbamazepine compared to Lamotrigine.
- Fatal outcome (low quality);
- Somnolence (medium quality).

Different effects: without statistically significant differences in results:

- Rash (very low quality);
- Asthenia (very low quality);
- Weakened coordination (very low quality);
- Dizziness (very low quality);
- Headache (very low quality);
- Sedation (very low quality);
- Glandular problems (very low quality);
- The increase in body weight (very low quality);
- Water retention (very low quality);
- Nystagmus (very low quality);
- Dysarthria (very low quality);
- Stroke (very low quality);
- Changes in mood and affect (very low quality);
- Cognitive disorders (very low quality);

There are no studies that show what the impact on quality of life is and there is no evidence of greater effectiveness in the use of one or the other drug.

Lamotrigine or slowly releasing Carbamazepine monotherapy?

In terms of seizure control has no significant difference.

Statistically significant number of people on slow releasing Carbamazepine therapy discontinued therapy for various reasons in relation to Lamotrigine.

Different effects. Statistically significant differences:

- Rash (very low quality);
- Dizziness (very low quality);
- Headache (very low quality).
- Cognitive effects – Not statistically significant results.

There are no studies that show what the impact on quality of life is, and there is no evidence of greater effectiveness in the use of one or the other drug.

Sodium Valproate or Phenytoin monotherapy?

In terms of seizure control, cost-effectiveness and impact of various without significant difference.

Therapy discontinuation for various reasons (very low quality);

- The incidence of agitation (very low quality);
- The incidence of drowsiness (very low quality);
- Incidence of tremor (very low quality);
- The incidence of edema (very low quality);
- Incidence of alopecia (very low quality);
- The incidence of depression (very low quality);

- The incidence of weight gain (very low quality);
- Incidence of influence on cognitive abilities (medium quality);

The test results are statistically significantly better in patients on Phenytoin monotherapy for a period of 6 months. But in all other cognitive tests, there were no significant differences in the period of 6 weeks, 3 months, 6 months and one year.

There are no studies that show what the impact on quality of life is, and there is no evidence of greater effectiveness in the use of one or the other drug.

Gabapentin or Carbamazepine monotherapy?

In terms of seizure control has no significant difference. Statistically significantly more patients on Gabapentin monotherapy had:

- Increase in body weight (medium quality);
- Water retention (medium quality);
- No statistically significant differences between the two drugs in terms of different impacts;
- Increased tremor (low quality);
- Losing weight (medium quality); significantly more for patients on Carbamazepine relative to Lamotrigine;
- Fatal outcome (low quality);
- Somnolence (medium quality).

Different effects: without statistically significantly different results:

- Dizziness (very low quality);
- Headache (very low quality);
- Sedation (very low quality);
- Glandular problems (very low quality);
- The increase in body weight (very low quality);
- Nystagmus (very low quality);
- Dysarthria (very low quality);
- Stroke (very low quality);
- Weight loss (very low quality);

Changes in mood and affect (very low quality);

Cognitive disorders (very low quality);

There are no studies that show what the impact on quality of life is and there is no evidence of more effectiveness in the use of one or the other drug.

Lamotrigine and Gabapentin monotherapy?

In terms of seizure control has no significant difference.

Statistically significantly more patients on Lamotrigine monotherapy had an increased incidence of weight loss (medium quality).

Statistically significantly more patients on Gabapentin monotherapy had:

- Discontinuation for various reasons (medium quality);
- Increase of body weight (medium quality);
- Water retention (medium quality).

No statistically significant differences in:

- Sedation (very low quality);
- Glandular problems (very low quality);
- Tremor (very low quality);
- Dizziness (very low quality);
- Headache (very low quality);
- Nystagmus (very low quality);
- Dysarthria (very low quality);
- Stroke (very low quality);

- Weight loss (very low quality);
- Changes in mood and affect (very low quality);
- Cognitive disorders (very low quality);

There are no studies that show what the impact on quality of life is and there is no evidence of more effectiveness in the use of one or the other drug.

Discussion

Epidemiological studies indicate that epilepsy is often encountered in the elderly. Occurs as a result of neurodegenerative changes in dementia, tumor, and status after injury or after stroke. Nevertheless, for the one third the cause of epilepsy remains unknown. Epidemiological studies on patients over 60 years of age without prior stroke, trauma or dementia, showed that the risk for the occurrence of epilepsy is 1.1%. Cerebrovascular disease is the leading cause of epilepsy in old age [11]. We distinguish between the so-called early seizures, which occur as acute epileptic reactions within two weeks of the infarct and delayed attacks. Cumulative possibility of developing an initial late attack was 3% in the first year, 4.7% in the second year, 7.4% in the five years, and 8.9% at ten years. Early attacks occur as a result of acute biochemical changes, exposure to the excitatory neurotransmitter glutamate. Early seizures occur in 2-8% of patients, usually within the first 48 hours after the stroke. Isolated epileptic seizure occurs in 3-6% of patients after a stroke. Late seizures, occurring two weeks or more after the accident are the result of chronic events such as the loss of inhibitory function of the brain, creating scar tissue and formation of new synaptic connections [11].

In half of these patients develop focal epilepsy with recurrent seizures, usually in the first three years after a stroke. Focal epilepsy after a stroke occurs in 2-4% of patients and the same incidence is 2-4 times higher than in the same age group without stroke.

It is for the above reasons the stroke can be considered as a trigger of epileptic seizures. We regard this as a symptom associated with stroke.

The incidence of seizures in patients suffering from Alzheimer's disease is increased with progression of the disease. The cumulative incidence of a period of 7 years is 8%. Pharmacotherapy in the elderly is complicated because it has to take account of the pharmacokinetics and pharmacodynamics that in older people due to wear and tear of the body and associated disease is significantly altered. There are no official guidelines and meta-analysis on this topic. Available studies suggest that Lamotrigine and Gabapentin improved when compared to Carbamazepine the treatment of elderly patients. This is not a result of the effectiveness of the drug has better submission. It seems that the more successful the treatment of epilepsy in patients over 60 years compared to younger patients. A prerequisite for successful treatment and inability to tolerate drug interactions with medications the patient is taking [12].

Conclusion

Elderly patients are more sensitive to central and systemic side effects antiepileptic drugs, especially side effects that disrupt cognitive function, in part because of their effect on

Table 1: New guidelines for the treatment of elderly patients with epilepsy

Recommendations	We should not discriminate older patients and we need to offer them services, tests and therapy as well as for the rest of the population.
Relative values of different outcomes	Different effects of medication and quality of life were considered as the most important effects of the therapy, because older people are more susceptible to side effects of medications. Effectiveness in controlling the seizures is universal for all age groups.
Ratio of clinical benefit and harm	AEL have more side effects in this group. It is assumed that the reduction in the number of seizures is the same for all age groups. It is believed that the reduction in seizures is more important than adverse events, as is the case with other age groups.
Economic considerations	Studies have shown no statistically significant difference when using the AEL between young and elderly patients.
Evidence quality	These recommendations are based on data that are in form of medium to very low quality and expertise of GDG's.
Other considerations	GDG's desire was that older people receive optimal treatment and the same opportunities as others in the best approach to therapy and specialized services, which is not always the case.
Recommendations	Particular attention should be paid to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug interactions. Treatment should always start with low doses and if Carbamazepine is used offer Carbamazepine with gradual release.
Relative values of different outcomes	Incidence of various influences and effects on cognitive skills is very important.
Ratio of clinical benefit and harm	Carbamazepine showed a significantly higher incidence of death, somnolence and skin rash compared with Lamotrigine, but there were no significant differences when Carbamazepine is used in the slowly releasing form. Significantly more patients on Lamotrigine had a loss of body weight compared with Gabapentin and Carbamazepine. Significantly more patients on Gabapentin had weight gain and water retention compared to Lamotrigine and Carbamazepine. It is believed that with a dose reduction control over seizures can be retained and can minimize all of these AEL side effects. It is believed that older patients have more comorbidities and use more medications so can have adverse drug interactions. Yet the greater is the gain in seizure control in relation to the potential side effects and drug interactions.
Economic considerations	Studies have shown no significant difference when using the AEL between young and elderly patients. Should always try with low doses which reduce side effects and costs of the therapy itself.
Evidence quality	The quality of evidence is good with adequate reporting and randomization, concealment and blinding. Yet the number of dropouts was big enough to make a difference among four groups that could lead to bias.
Other recommendations	GDG supported the recommendation that the Carbamazepine controlled release of a similar efficacy as well Carbamazepine, but it is better because it avoids peak concentration. GDG considered that older people do not have such a good specialist services available, resulting in inadequate treatment and poor outcome. Therefore it is important to pay special attention when choosing the drug and dose to the patient in the elderly group.

the pharmacokinetics of cognitive abilities. There is no significant difference between carbamazepine and lamotrigine. Epileptologists recommend and use Levatiracetam because of its pharmacokinetic and few adverse effects.

References

- 1-Alajbegovi A; Hadžiahmetov N; Alikad A, i Sulji E. Antiepileptici u tretmanu simptomatskih epileptikih napada u toku i nakon CVI. MED ARH. 2002; 56 (5-6): 277-80.
- 2-Alajbegovi A, Sulji E, Kantardzi D, Alajbegovi S, Hrnjica M, Resi H. Antiepileptic agents in the treatment of symptomatic epileptic seizures during and after cerebrovascular insult [CVI] Med Arh. 2002; 56 (5-6): 277-80.
- 3-Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Waded, Warlowe, epileptic seizures after a firit stroke, the Oxsfordshire community stroke project. BMJ 2007.13; 315 (7122): 1582-7.
- 4-Giroud M, Gras P, Fayolle H, Andre N, Soichot P, Dumas R. Early seizures after acute stroke: A study of 1640 cases. Epilepsia 1994; 35 (5): 959-64.
- 5-Benjamin EJ, Levy D Vaziri SM, D` Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Indipendent risk factors for atrial fibrillation with in population-based short: The Framingham Heart Study. JAMA. 1994; 271: 840-4.
- 6-Fitzgerald ME, Matson JL, Barker A. Symptoms of psychopathology in adults with intellectual disability and seizures. Res Dev Disabil. 2011; 32 (6): 2263-6.
- 7-Alajbegovi A; KantardžiDž; Sulji E, i Alajbegovi S. Savremeni aspekti tretmana epilepsija. MED ARH. 2003; 57 (3): 183-7.
- 8.Macleod S, Appleton RE. The new antiepileptic drugs. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2007; 92 (6): 182-8.
9. Alajbegovi A, Sulji E, Alajbegovi S. Confused states as predictors of epileptic seizures during and after cerebro-vascular accident. Med Arh. 2003; 57 (5-6 Suppl 1): 47-9.
- 10-Faught E. Antiepileptic drug trials: the view from the clinic. Epileptic Disord. 2012; 14 (2): 114-23.
- 11-Azra Alajbegovi Prediktori ranih i kasnih epileptikin napada u toku i nakon CVI. Doktorska disertacija 2000. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu.
- 12-Szot P. Common factors among Alzheimer 's disease, Parkinson 's disease, and epilepsy: possible role of the noradrenergic nervous system. Epilepsia. 2012; 53 Suppl. 1:61-6.

**Journal representative of Leagues & Associations
of Epilepsy in North African & East Mediterranean Region
Journal représentant des Associations et Ligues contre l'Epilepsie
de la région Nord Afrique et Moyen Orient**

National League or Association	Flag	Contact
Moroccan League Against Epilepsy		Pr. Hamid Ouahabi Vice-Président Marrakech, Morocco Email: ouhabiba@hotmail.com
Moroccan Association Against Epilepsy		Pr. Najib Kissani President Marrakech, Morocco Email: najibkis@gmail.com
Algerian League Against Epilepsy		Pr. Mustapha Sadi Belouiz President Alger, Algeria E-mail: sadibelouiz2000@yahoo.fr
Tunisian Association Against Epilepsy		Pr. Chahnez Triki President Sfax, Tunisia E-mail: chahnez@gnet.tn
Lebanese League Against Epilepsy		Pr. Ahmad Beydoun President Beirut, Lebanon E-mail: ab29@aub.edu.lb
Qatar League Against Epilepsy		Dr. Hassan J Al Hail President Doha, Qatar E-mail: halhail1@hmc.org.qa
Saudi Chapter of Epilepsy		Dr. Raidah Al Baradie President Dammam, Saudi Arabia E-mail: raidah_albaradie@hotmail.com
Egyptian Society Against Epilepsy		Farouk Koura President Cairo, Egypt
Jordanian League Against Epilepsy		Dr. Mohammed Al-Shehab President Amman, Jordan E-mail: mohammed_shehab5@yahoo.com
Kuwaiti League Against Epilepsy		Abdulaziz Ashkanani President Kuwait city, Kuwait E-mail: aashkanany@gmail.com
Syrian League Against Epilepsy		Ahmad Khalifa President Damascus, Syria E-mail : a.khalif@scts-net.org

Sponsors



المطبعة والوراقه الوطنية
IMPRIMERIE PAPETERIE EL WATANYA

American Clinical Neurophysiology Society 2013 Annual Meeting and Courses (ACNS 2013)

Du : 05 Février 2013 Au : 10 Février 2013

Lieu : Miami - Etats-Unis

International Stroke Conference 2013

Du : 06 Février 2013 Au : 08 Février 2013

Lieu : Honolulu - Hawaii

46th Annual Recent Advances in Neurology

Du : 13 Février 2013 Au : 15 Février 2013

Lieu : San Francisco, Californie - Etats-Unis

13th Congress of the Pan Arab Union of Neurological Societies

Du : 14 Février 2013 Au : 17 Février 2013

Lieu : Sharm El Sheikh - Egypte

Electromyography (EMG), Electroencephalography (EEG), and Neurophy-

siology in Clinical Practice

Du : 24 Février 2013 Au : 02 Mars 2013

Lieu : Amelia Island, FL - Etats-Unis

The 7th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Du : 11 Avril 2013 Au : 14 Avril 2013

Lieu : Istunbul - Turquie

30th International Epilepsy Congress

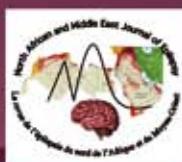
Du : 23 Juin 2013 Au : 27 Juin 2013

Lieu : Montréal - Canada

XXI World Congress of Neurology

Du : 21 Septembre 2013 Au : 26 Septembre 2013

Lieu : Vienne - Autriche



Journal d'épilepsie de la région Nord Afrique et Moyen-Orient

Journal représentant des Associations et Ligues contre l'Epilepsie
de la Région Nord Afrique et Moyen Orient

مجلة شمال إفريقيا والشرق الأوسط لمرض الصرع
ممثلة عصب وجمعيات شمال إفريقيا والشرق الأوسط لمرض الصرع



Rédacteur en chef

Najib Kissani (Neurologue, Maroc)

Rédacteurs en chef adjoints

Said Ait Benali (Neurologue, Maroc)

Azra Alajbegovic (Neurologue, Bosnie Herzegovine)

Ahmed Baydoune (Neurologue, Liban)

Mohamed Bouskraoui (Pédiatre, Maroc)

Huseyin Cakse (Neurologue, Turquie)

Heba Hamed El-sayed Afeefy (Neurologue, Egypte)

George I. Jallo, Baltimore (Neurologue, Etats Unis)

Philippe Gelisse (Epileptologue, France)

Callixte Kuate (Neurologue, Cameroun)

Youssoufa Maiga (Neurologue, Mali)

Bouleenaour Mesraoua (Neurologue, Qatar)

Athanase Millogis (Neurologue, Burkina Faso)

George L. Morris, Milwaukee (Neurologue, Etats Unis)

Amal Mrabet (Neurologue, Tunisie)

Reda Ouazzani (Neurologue, Maroc)

Hamid Ouhabi (Neurologue, Maroc)

Mustapha Sadi Belouiz (Neurologue, Algérie)

Chahnez Triki (Neuropédiatre, Tunisie)

Assistants de rédaction

Mebrouk Yassine, (Neurologue, Maroc)

Abderrahmane Chahidi (AMCEP)

Edition

Service de Neurologie, Hôpital Ibn Tofail
Hôpital Universitaire, Mohammed VI
Marrakech 40080; Maroc

Secrétariat et publicité

Email: secretariat.je@gmail.com
Tel./Fax +212 (0)5 24434908

Impression : Imp. El Watanya, Marrakech; Maroc

Dépôt légal 14/11

En partenariat avec :



Editorial

3

Informations régionales et nouvelles locales

La Stimulation du Nerf vague dans l'épilepsie

5

Ali Turkmani (Liban)

Brèves Communications

Ataxie familiale par déficit en vitamine E et épilepsie ;
Association ou coïncidence?

9

Ghislane Zouiri (Maroc)

Articles Originaux

Intérêt des recherches physiopathologiques
des épilepsies

11

Michel Baldy-Moulinier (France)

Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des
patients épileptiques avec troubles psychotiques à Marrakech
Imane Adali (Maroc)

18

Variation des propriétés électrophysiologiques
des cellules pyramidales dans un modèle animal
de dysplasie corticale

22

Mohamed Ouardouz (Canada)

L'épilepsie chez les personnes âgées
Azra Alajbegovic (Bosnie Herzegovine)

25

Calendrier des événements de l'épilepsie

31