

Facteurs de risque d'épilepsie chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Étude rétrospective au CHU d'Oran

A. CHENTOUF^(1,2,3), M.L. OUBAICHE^(2,3)

(1) LABSIS : laboratoire des systèmes d'information en santé ;

(2) Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1 ;

(3) Service de Neurologie, CHU Benaouda Benzerdjeb, Oran.



Résumé

Objectif : La prévalence des crises d'épilepsie est plus élevée chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à la population générale du même âge. L'objectif de la présente étude est de déterminer la fréquence et les facteurs de risque d'épilepsie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer suivis au service de neurologie du CHU d'Oran. **Matériels et Méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée au service de neurologie du CHU d'Oran sur une période de cinq ans (de janvier 2015 à Décembre 2019). Les variables étudiées étaient : les caractéristiques sociodémographiques, métaboliques, cardiovasculaires, cognitives et thérapeutiques. **Résultats :** À partir des dossiers de 441 patients référés au service de neurologie du CHU d'Oran pour plainte mnésique, 105 patients atteints de maladie d'Alzheimer ont été identifiés, dont 11 (10,5%) avaient présenté au moins une crise d'épilepsie après l'installation des troubles cognitifs. Les facteurs de risque identifiés étaient la durée d'évolution de la maladie d'Alzheimer, la sévérité des troubles cognitifs et l'hypercholestérolémie. **Conclusions :** Les crises d'épilepsie sont fréquentes dans la maladie d'Alzheimer et souvent méconnues. Un interrogatoire minutieux et un examen clinique et paraclinique rigoureux s'imposent chez tout patient atteint de maladie d'Alzheimer afin d'identifier les patients à haut risque.

>>> Mots-clés :

Maladie d'Alzheimer, démence, épilepsie, crise, facteurs de risque.

Introduction

Épilepsie et démences sont deux pathologies fréquentes chez le sujet âgé. La prévalence de la démence dans les pays européens est estimée à 6-8% après l'âge de 65 ans^[1]. Elle augmente avec l'âge et double tous les 5 ans pour atteindre un taux de 30 % après l'âge de 85 ans^[2,3].

Abstract

Purpose : The prevalence of epilepsy is higher in people with Alzheimer's disease compared to the general population of the same age. The objective of this study is to determine the frequency and risk factors of epilepsy in patients with Alzheimer's disease followed in the neurology department of Oran University Hospital. **Materials and methods :** This is a retrospective descriptive study conducted at the neurology department of Oran University Hospital over a period of five years (from January 2015 to December 2019). The variables studied were: sociodemographic, metabolic, cardiovascular, cognitive and therapeutic characteristics. **Results :** From the files of 441 patients referred to the neurology department of Oran University Hospital for cognitive disorders, 105 patients with Alzheimer's disease were identified, of which 11 (10.5%) had experienced at least one epileptic seizure after the onset of cognitive impairment. The risk factors identified were: duration of Alzheimer's disease, severity of cognitive impairment and high cholesterol. **Conclusions :** Epileptic seizures are common in Alzheimer's disease and often overlooked. Thorough questioning and rigorous clinical and paraclinical examination are essential in any patient with Alzheimer's disease in order to identify patients at high risk.

>>> Key-words :

Alzheimer's disease, dementia, epilepsy, seizure, risk factors.

Les démences dégénératives sont responsables d'épilepsie tardive dans 10 à 20% des cas^[4], une grande partie de la recherche à ce jour se concentre sur la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neuro-dégénératif

caractérisé par une détérioration progressive et irréversible de la mémoire et de la cognition, et est la principale cause de démence sénile. Actuellement, aucun traitement curatif n'est disponible pour cette maladie dévastatrice.

Le risque de développer une épilepsie tardive chez les patients atteints de MA après 65 ans est multiplié par 10^[5].

Les mécanismes physiopathologiques incriminés sont l'accumulation des lésions amyloïdes, les dégénérescences neurofibrillaires ou encore la perte neuronale. D'autres facteurs peuvent intervenir en particulier les comorbidités, les désordres métaboliques, la polymédication, ainsi que les troubles psycho-comportementaux incitant la prescription de molécules qui abaissent le seuil épiléptogène^[6].

Les crises d'épilepsie peuvent modifier l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer et influencer son pronostic par l'accentuation des troubles cognitifs (effets indésirables des médicaments antiépileptiques), et la perte d'autonomie occasionnée par les événements indésirables liés aux crises tels que les chutes avec fractures et les traumatismes crâniens^[5,7]. Le diagnostic précoce des crises d'épilepsie chez les patients atteints de MA, ainsi que leur prise en charge appropriée s'avèrent essentiels pour améliorer le pronostic de ces patients.

L'impact considérable de l'association épilepsie-Alzheimer sur la santé publique et l'absence de données algériennes, nous ont incité à mener une étude épidémiologique visant à évaluer la fréquence des crises d'épilepsie chez les patients atteints de MA fréquentant le service de neurologie du CHU d'Oran ; et à identifier les facteurs de risque de survenue de crises.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective menée au service de neurologie du CHU d'Oran sur une période de 05 ans : du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2019. Tous les registres de consultation de 2015 à 2019 ont été examinés. Nous avons répertorié tous les patients dont le motif de la première consultation était une plainte mnésique. Après examen des dossiers, tous les patients répondant aux critères de MA probable du DSM-V^[8] ont été inclus.

Tous les patients ont été évalués sur le plan cognitif par le test MMSE (Mini Mental State Examination), sur le plan fonctionnel par l'IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*), comportemental par la NPI (*Neuro Psychiatric Inventory*) ; et global par la GDSR (*Global Dementia Scale de Reisberg*). Le stade de sévérité clinique (CDR) était apprécié de manière indépendante après entretien avec le patient et l'aidant principal.

Les données sociodémographiques collectées comprenaient l'âge, le sexe, le niveau d'instruction et le statut matrimonial.

Les données cliniques exploitées étaient la durée d'évolution de la MA (nombre d'années à partir du début des symptômes cognitifs signalés), la sévérité du syndrome démentiel évaluée par la version française de la CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*), et les résultats du test MMSE (*Mini Mental State Examination*).

Les données sur les comorbidités ont été relevées. Il s'agissait en particulier du diabète, de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie. Tous les patients diabétiques étaient sous traitement antidiabétique oral ou sous-cutané. Les patients hypertendus bénéficiaient de médicaments antihypertenseurs pour maintenir des valeurs de la pression artérielle systolique et diastolique <140/80 mmHg. Des statines ont été prescrites aux patients atteints d'hypercholestérolémie (> 240 mg / L).

Les données biologiques comprenaient la glycémie à jeun, l'HbA1C, la FNS, le bilan hépatique, le bilan rénal, le bilan thyroïdien, le dosage de la vitamine B12 et les sérologies.

Tous les patients présentant une épilepsie possible, probable ou certaine ont bénéficié d'un enregistrement électroencéphalographique (EEG) de base et d'enregistrements de contrôle tous les 6 mois.

Tous les patients avaient au moins une IRM cérébrale (1,5 Tesla) réalisée à n'importe quel moment de leur suivi.

Les données thérapeutiques ont également été prises en considération, en particulier les médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène tels que les traitements spécifiques de la MA (inhibiteurs de la cholinestérase et mémantine), les antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et antidépresseurs tricycliques) ; et les agents antipsychotiques.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes \pm écart type et les variables qualitatives en fréquences et pourcentages. Afin d'identifier les facteurs de risque d'épilepsie, nous avons comparé les deux groupes (MA avec épilepsie, et MA sans épilepsie) ; par le test de Chi-deux lorsque les variables indépendantes étaient qualitatives, et le test T de Student lorsqu'il s'agissait de moyennes. Des valeurs de p égales ou inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Résultats

L'analyse des registres de consultation entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019 a permis d'identifier 441 patients dont le motif de la première consultation était

une plainte mnésique.

Après examen rétrospectif des dossiers médicaux, le diagnostic de syndrome démentiel était posé chez 367 patients (83,2%) alors que 74 patients (16,8%) n'ont manifesté aucun signe de déficience cognitive.

Parmi les 367 patients déments, 105 sujets (28,6%) répondaient aux critères de MA, 121 individus (33,0%)

répondaient aux critères de démence vasculaire [9] et 91 patients (24,8%) présentaient des syndromes démentiels potentiellement réversibles (carence en vitamine B12, thyroïdite d'Hashimoto).

Nous avons exclu 16 dossiers (4,3%) qui étaient incomplets et 34 patients (9,3%) étaient perdus de vue (figure 1).

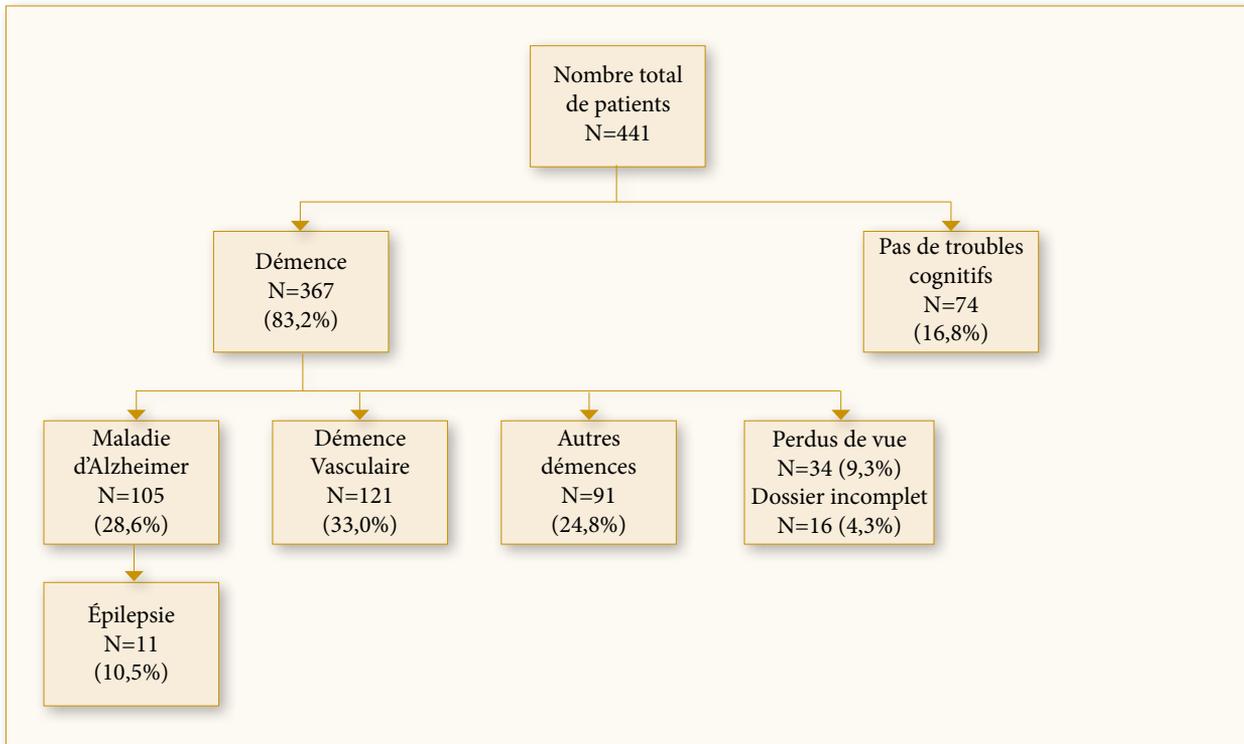


Figure 1 : Processus de recrutement de la population d'étude

Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

Nous avons colligé 105 patients répondant aux critères de MA, dont 62 femmes (59,05%) et 43 hommes (40,95%). L'âge moyen était de $77,4 \pm 8,1$ ans avec des extrêmes allant de 55 à 94 ans. Le nombre moyen d'années d'études était de $7,5 \pm 5,2$ ans avec des extrêmes allant de 0 à 17 ans. Concernant le statut matrimonial, 83 patients (79,0%) étaient mariés, 13 patients (12,4%) étaient veufs, 7 patients (6,7%) étaient divorcés et deux patientes (1,9%) étaient célibataires.

Caractéristiques cliniques de la population d'étude

La durée d'évolution de la MA était de $5,6 \pm 3,2$ ans avec des extrêmes allant de 1 à 12 ans. Le score moyen du Mini Mental State Examination (MMSE) était de $19,4 \pm 5,9$ points avec des extrêmes allant de 3 à 22. Selon l'échelle d'évaluation de la sévérité de la démence (CDR),

33 patients (31,4%) avaient une démence légère (stade 1), 54 patients (51,4%) avaient une démence modérée (stade 2) et 18 patients (17,2%) souffraient d'une démence sévère (stade 3).

Fréquence des crises d'épilepsie

Parmi les 105 patients atteints de MA, 11 patients (10,5%) dont 7 hommes et 4 femmes avaient présenté au moins une crise convulsive depuis l'installation de leurs troubles cognitifs. La fréquence des crises était deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, mais la différence n'était pas significative (Tableau 1). Sept patients (63,6%) avaient des crises focales complexes et deux patients (18,2%) présentaient des crises généralisées myocloniques.

Chez les deux derniers patients qui présentaient des crises exclusivement morphéiques, il nous a été difficile de déterminer si les crises étaient généralisées d'emblée,

ou à point de départ focal avec généralisation secondaire. Pour tous les patients souffrant de crises focales complexes, les témoins des crises ont signalé des signes moteurs initiaux, notamment une déviation de la tête ou des automatismes oraux et une suspension de la conscience, suivis de crises tonico-cloniques généralisées avec confusion postcritique prolongée. Aucun des dossiers ne mentionnait d'antécédents familiaux d'épilepsie ou d'antécédents de convulsions avant le début des troubles cognitifs.

Les anomalies EEG étaient deux fois plus fréquentes dans le groupe épileptique que dans le groupe sans crises. Les enregistrements EEG ont montré des anomalies chez 100% des patients MA avec épilepsie. Des pointes ondes ont été retrouvées chez 9 patients

alors que chez les deux autres, l'enregistrement a mis en évidence un simple ralentissement du tracé.

Dans notre série, le délai moyen entre le diagnostic de MA et la survenue de la première crise était de $4,2 \pm 1,9$ ans. Tous les patients ayant présenté des crises ont été traités avec des médicaments antiépileptiques.

Comparaison des groupes MA avec crises et MA sans crises

Concernant les caractéristiques sociodémographiques, aucune différence d'âge, de sexe ou de niveau d'instruction n'a été observée entre les deux groupes (tableau 1). Une association significative a été retrouvée entre la survenue de crises d'épilepsie et la durée d'évolution ainsi que la sévérité des troubles cognitifs (tableau 1).

Tableau 1 : Analyse des facteurs de risque d'épilepsie chez les 105 patients Alzheimer

Facteurs de risque	MA avec crises d'épilepsie N= 11	MA sans crises d'épilepsie N= 94	P-value
Sexe H/F	7/4	36/58	NS
Age (années)	77,9 ± 8,7	77,1 ± 5,1	NS
Niveau d'instruction (années)	7,1 ± 6,1	7,9 ± 1,8	NS
Durée d'évolution de la MA	9,4 ± 3,8	4,7 ± 1,2	0,021
Stade 3 du CDR	8/3	31/63	0,042
HTA (oui/non)	5/6	68/26	NS
Diabète (oui/non)	1/10	22/72	NS
Hypercholestérolémie	7/4	19/75	0,035
Traitement spécifique de la MA			
Aucun	0	13	NS
Inhibiteur de la cholinestérase	9	71	
Mémantine	1	7	
Les deux	1	3	
Traitement antidépresseur			
Aucun	5	23	NS
ISRS	6	51	
Tricyclique	0	20	
Traitement antipsychotique			
Aucun	4	19	NS
Typique	5	42	
Atypique	2	33	

MA : maladie d'Alzheimer. CDR : Clinical Dementia Rating Scale.

Concernant les facteurs de risque vasculaires, nous n'avons retrouvé aucune association entre l'épilepsie et l'hypertension artérielle ou le diabète. En revanche, l'hypercholestérolémie semble être un facteur de risque significatif de survenue de crises d'épilepsie dans notre cohorte.

Sur le plan thérapeutique, aucun traitement (spécifique

ou symptomatique) de la MA ne semble conférer une vulnérabilité aux crises

Discussion

Dans cette étude rétrospective basée sur les dossiers de patients atteints de MA fréquentant le service de neurologie du CHU d'Oran entre Janvier 2015 et décembre

2019, la fréquence des crises d'épilepsie était de 9,7%. Nos résultats rejoignent ceux de plusieurs études qui rapportent une fréquence, variant entre 10 et 20 %^[10,11]. Par ailleurs, d'autres études publiées décrivent des fréquences plus importantes allant jusqu'à 26%^[12,13].

En revanche, d'autres études rapportent des fréquences plus faibles allant de 1,5 à 3,5%^[14-16]. Cette divergence peut être expliquée par les différences entre les critères d'inclusion.

En général, le risque de crises est maximal après 3,5 à 6 ans d'évolution de la maladie^[17,18]. Ce risque est cumulatif et estimé à 11 % après 10 ans d'évolution et 26 % après 15 ans^[19].

Dans notre série, les crises étaient focales complexes dans 63,6% des cas, et généralisées de type myocloniques dans 18,2% des cas. Les données de la littérature concernant le type de crises au cours de la MA sont mitigées, probablement en raison des différences des méthodes d'échantillonnage. En effet, du fait de la difficulté de mise en évidence de certains types de crises non motrices chez les patients déments tels que les crises dysmnésiques ou les crises avec phénomènes végétatifs, certaines études n'ont pris en considération que les crises généralisées ou les crises avec manifestations motrices^[11,20].

Concernant les facteurs de risque de survenue de crises épileptiques chez les patients atteints de MA, seuls trois facteurs ont été significativement associés à l'épilepsie en l'occurrence la durée d'évolution du syndrome démentiel, la sévérité du déclin cognitif et l'hypercholestérolémie.

La MA étant une maladie neuro-dégénérative, il est communément admis que la durée d'évolution de la MA est étroitement liée à l'aggravation du déclin cognitif. Nos résultats sont compatibles avec ceux de l'étude prospective d'Amatniek et al., qui rapportent un risque relatif de 4,15 (IC 95% : 1,06-16,27), avec un suivi de 6 mois^[12]. Par ailleurs, dans une étude ayant inclus 81 patients avec MA et épilepsie, Hauser et al., ont rapporté une fréquence de 11% de crises épileptiques chez les sujets au cours des 10 premières années de la maladie^[19].

Cette fréquence passe à 26% après 15 ans d'évolution.

Une autre étude cas-témoins ayant porté sur des sujets atteints de MA avec déclin cognitif sévère (CDR = 3), les auteurs ont rapporté une fréquence de 23% des crises^[21].

Dans l'étude de Förstl et al., (1992), 11% des patients ont développé des crises motrices généralisées aux stades avancés de la maladie^[10].

Cette fréquence élevée pourrait être expliquée par l'accumulation de lésions cérébrales aux stades avancés de la MA. En effet, des études neuropathologiques post-mortem de patients atteints de MA ayant présenté des crises convulsives ont mis en évidence des modifications

gliales et une dégénérescence neuronale dans des zones spécifiques du cerveau (hippocampe et néocortex)^[5,7]. Par conséquent, la formation de plaques séniles diffuses dans ces zones cruciales peut conduire au développement de crises. Par ailleurs, la mort neuronale peut affecter les circuits inhibiteurs GABAergiques et altérer l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition, favorisant ainsi la survenue de crises^[10].

Toutefois, il faut signaler que les crises ne sont pas spécifiques de la MA mais peuvent se voir dans d'autres types de démences. En effet, dans une étude portant sur tous types de démences confondues, Hersdoffer et al., ont rapporté un risque d'épilepsie dans tous les groupes^[11]. Cette constatation suggère que tout processus pathologique suffisamment grave pour entraîner un déclin cognitif peut être associé à un risque accru de crises. La même étude rapporte un risque de crises huit fois plus élevé chez les patients déments non atteints de MA^[11].

Nous avons testé la relation entre l'épilepsie et trois caractéristiques sociodémographiques chez nos patients atteints de MA à savoir l'âge, le sexe et le niveau d'instruction mais aucune association significative n'a été mise en évidence. Dans une étude rétrospective ayant inclus 145 patients MA dont 14 avec épilepsie tardive, Bernardi et al., ont identifié le sexe masculin comme facteur de risque d'épilepsie^[22]. Bien que cette constatation soit difficile à interpréter compte tenu du faible effectif, les mêmes résultats ont été rapportés par d'autres équipes^[7,18]. Néanmoins, sur la base de la conception rétrospective de notre étude et du petit échantillon inclus, nous pensons qu'une étude prospective sur un plus grand échantillon s'impose pour vérifier ces résultats.

L'analyse des comorbidités cardiovasculaires potentiellement traitables a trouvé une association significative entre épilepsie et hypercholestérolémie mais pas avec l'hypertension artérielle ni avec le diabète. Une étude Algérienne menée à Skikda ayant exploré la relation entre la MA et certains paramètres biologiques suggère que les patients atteints de MA présentent une hypercholestérolémie totale modérée mais permanente quel que soit l'âge du sujet ou le stade de gravité de la démence^[23]. Une autre étude finlandaise suggère qu'un taux élevé de cholestérol à un âge moyen est un facteur de risque de MA^[24]. Plusieurs études expérimentales ont démontré le rôle du cholestérol dans la production anormale de fragments aβ dans les dépôts amyloïdes^[25].

Bien que nous n'ayons trouvé aucune donnée publiée à l'appui de cette hypothèse, un dépôt anormal de fragments aβ dans des sites épileptogènes, tels que l'hippocampe et les zones corticales, pourrait éventuellement favoriser la survenue de crises^[10].

Dans notre étude, l'hypertension artérielle ne semble pas influencer le risque de survenue de crises.

Dans leur étude, Amatniek et al., ont démontré que le traitement de l'hypertension artérielle avait un effet protecteur contre l'épilepsie [12], tandis que Hersdoffer et al., ont suggéré que l'HTA non traitée pourrait favoriser les crises chez les personnes âgées atteintes de MA [11]. Le traitement antihypertenseur pourrait jouer un rôle protecteur contre la dégénérescence cellulaire, réduisant ainsi le risque de crises. En effet, des études in vitro récentes ont identifié une classe de médicaments antihypertenseurs qui ralentissent le dépôt de plaques bêta-amyloïdes [26].

Nous n'avons trouvé aucune relation entre l'épilepsie et la consommation de médicaments antipsychotiques ou antidépresseurs, connus pour abaisser le seuil épileptogène. Ceci pourrait être expliqué par le fait que nos patients utilisaient des médicaments de nouvelle génération et à faibles doses. Nous n'avons pas non plus trouvé d'association entre la prise de médicaments antidémence et les crises.

Limites de l'étude

Les limites de notre étude doivent être soulignées. D'abord, l'étude était rétrospective, sujette à des biais de mémorisation. De plus, les données sur le début des crises ont été collectées à partir de dossiers de patients suivis en consultation externe ; ces dossiers n'étant pas destinés à la recherche clinique. Par ailleurs, les symptômes des crises épileptiques sont difficiles à reconnaître et rarement signalés, en particulier pour les patients souffrant de troubles cognitifs sévères. Enfin, la faible taille de notre échantillon ne permet pas d'extrapoler les résultats à grande échelle.

Conclusion

L'épilepsie est fréquente chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer suivis au service de neurologie du CHU d'Oran. Les facteurs de risque identifiés chez nos patients sont la durée d'évolution de la démence, la sévérité des troubles cognitifs et l'hypercholestérolémie. Les crises d'épilepsie influencent de façon péjorative l'évolution naturelle de la maladie d'Alzheimer en aggravant les troubles du comportement et le déclin cognitif. Un dépistage systématique ainsi qu'un traitement adapté sont le seul garant d'une meilleure prise en charge de ces patients.

Date de soumission

09 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al., Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54:S10-S15.
2. De Ronchi D, Berardi D, Menchetti M, Ferrari G, Serretti A, Dalmonte E, et al., Occurrence of cognitive impairment and dementia after the age of 60: a population-based study from Northern Italy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19:97-105.
3. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Rev Neurol* 2003; 159:405-11.
4. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 223-37.
5. Hommet C, Mondon K, Camus V, De Toffol B, Constans T. Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 293-300.
6. Pandis D, Scarmeas N. Seizures in Alzheimer disease: clinical and epidemiological data. *Epilepsy Curr* 2012; 12: 184-7.
7. Volicer L, Smith S, Volicer BJ. Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type. *Dementia* 1995; 6: 258-63.
8. DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux («Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders»), publié par l'American Psychiatric Association en 2013.
9. Tris Oman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al., Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
10. Forstl H, Burns A, Levy R, Cairns N, Luthert P, Lantos P. Neurologic signs in Alzheimer's disease. Results of a prospective clinical and neuropathologic study. *Arch Neurol* 1992; 49:1038-42.
11. Hersdoffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult onset unprovoked seizures. *Neurology* 1996;46: 727-30.
12. Amatniek JC, Hauser WA, Del Castillo-Castaneda C, et al., Incidence and Predictors of Seizure in Patients with Alzheimer's Disease. *Epilepsia* 2006; 47: 867-72.
13. Lozsadi DA, Larner AJ. Prevalence and Causes of Seizures at the Time of Diagnosis of Probable Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2006; 22: 121-4.
14. Hommet C, Hureau X, Barre J, Constans T, Berrut G. Epileptic seizures in clinically diagnosed Alzheimer's disease: report from a geriatric medicine population. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19:430-1.
15. Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav* 2009; 14:118-20.
16. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, et al., Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol* 2009; 66:992-7.
17. Mendez M, Lim G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2003; 20:791-803.
18. Risse SC, Lampe TH, Bird TD, Nochlin D, Sumi SM, Keenan T, et al., Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990; 4:217-25.
19. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986;36: 1226-30.
20. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:453-468.
21. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's Disease is a Risk Factor for Late Onset Seizures. *Archives of Neurology* 1990; 47: 847-50.
22. Silvia Bernardi, Nicola Scaldaferrri, Nicola Vanacore, Alessandro Trebbastoni, Ada Francia, Aurelio D'Amico, Massimiliano Prencipe. Seizures in Alzheimer's disease: a retrospective study of a cohort of outpatients. *Epileptic Disord* 2010; 12 (1): 16-21
23. Said Ramdane, Doria Daoudi-Gueddah. Mild Hypercholesterolemia, Normal Plasma Triglycerides, and Normal Glucose Levels Across Dementia Staging in Alzheimer's Disease: A Clinical Setting-Based Retrospective Study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2011; 26(5) 399-405
24. Sjögren M, Mielke M, Gustafson D, Zandi P, Skoog I. Cholesterol and Alzheimer Disease: is there a relation. Mechanism of aging and development 2006; 127: 138-47.
25. Hoglund, K., Blennow, K. Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on beta-amyloid Peptide Levels. *CNS Drugs* 2007; 21, 449-462
26. Wang J, Ho L, Chen L, et al., Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *Journal of Clinical Investigation* 2007; 117: 3393-402.