

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**

**REPUBLIQUE DU MALI**

**Un Peuple - Un But - Une Foi**



**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

**Année Universitaire 2022 - 2023**

**Les crises tardives mais pas précoces ont un  
impact négatif sur la récupération précoce après  
un AVC : une étude cas-témoin**

**MEMOIRE**

Présentée et soutenue publiquement, le 27 Avril 2023  
Devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

PAR :

***M. Bakary SAMAKE***

**Pour l'obtention du diplôme d'étude spécialisée en Neurologie**

**(Diplôme d'état)**

Président: Pr Youssoufa Maiga

Membre: Pr Thomas Coulibaly

Codirectrice: Pr Sophie Dupont

Directeur: Dr Adama Sissoko

## **DEDICACES**

### **✚ A ALLAH**

Le Maître de l'Univers qui m'a permis d'accomplir ce travail en bonne santé.

### **✚ AU Prophète MOUHAMMAD (s a w) et sa noble famille**

Grâce à qui je suis musulman et qui nous a exhorté vers le courage.

### **✚ A la mémoire de :**

**Mon grand-père Feu Mamadou SAMAKE** qui se souciait de ma réussite dans cette vie d'ici-bas et dans l'au-delà.

**Mes grand-mères : Feue Sanata DIARRA et Feue Kadiatou SAMAKE.**

**Mon tonton Feu Bourama SAMAKE.**

**Et mon très cher père Feu Yaya SAMAKE.**

La mort vous a éloigné de moi au moment où j'avais fortement besoin de vos soutiens spirituel et financier.

Vous m'avez appris le chemin du salut qui mène à la vie éternelle.

L'éducation a été votre préoccupation primordiale, c'est le trésor que vous m'avez laissé. Votre image restera indélébile dans ma mémoire.

J'implore **Allah** de manifester sa clémence, sa douceur et son pardon sur vous.

**Amen**

### **✚ A ma chère mère FATOUMATA COULIBALY**

C'est avec une fierté que je m'adresse à toi maman.

Tu as tout donné pour ma réussite.

Ton affection et ton attention à l'endroit de tes enfants ainsi que les enfants d'autrui n'ont pas d'égal.

Maman, trouves en ce travail une réponse aux efforts et sacrifices que tu as consentis pour moi.

Puisse Dieu le Tout Puissant t'accorder une longue vie pour goûter au fruit de ton labeur. Merci **Tata**, merci pour tout.

### **✚ A MES FRERES ET SOEURS**

Vous qui m'avez toujours soutenu dans toutes les entreprises de la vie. Mon seul souci est que nous restions toujours unis et solidaires à jamais.

Ce travail, c'est le vôtre ; trouvez-en à travers toute mon affection et mon profond attachement. Je vous souhaite succès dans vos projets et que Dieu vous donne la chance de les réaliser.

 **A mes oncles et Tantes**

Pour leur soutien sans faille depuis que j'étais tout petit. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

 **A ma grand-mère Fatoumata Samaké dit Bamokoro**

Pour vos conseils et bénédictions

 **A ma chère épouse et à notre fille chérie**

Vous êtes ma source de courage et de gaieté.

Merci pour l'éducation que tu donnes et continueras à donner avec amour et tendresse à notre fille chérie.

## Remerciements

### **✚ Au tout puissant ALLAH, le clément et miséricordieux.**

De m'avoir donné le courage et la force nécessaire dans l'accomplissement de ce travail de mémoire.

### **✚ A mes chers maîtres, Pr Cheick Oumar Guinto et Pr Youssoufa Maiga**

Votre humanité, votre disponibilité, votre rigueur dans la formation et l'égalité de chance que vous accordez à vos étudiants sont des raisons qui m'ont attiré à faire la neurologie en plus de mon intérêt pour cette discipline. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans la grande famille de Neurologie malienne.

### **✚ A l'ensemble du corps professoral du DES en Neurologie et du personnel des deux services de Neurologie.**

Pour la qualité de l'enseignement reçu.

### **✚ Aux médecins en formation pour le DES en Neurologie et aux thésards du service : courage**

### **✚ A toute la Promotion 2022 – 2023 de Neurologie**

Succès et réussite dans tous nos projets.

### **✚ Aux Pr Sophie Dupont, Dr Chiara Zavanone et l'ensemble du personnel de SSR de Neurologie de l'hôpital Pitié Salpêtrière de Paris**

Merci pour votre encadrement tout au long des semestres passés dans votre service et de m'avoir confié ce travail.

### **✚ AU MALI**

Pays de mes ancêtres et qui a répondu à un de mes objectifs : devenir médecin neurologue.

## **Hommage aux membres de jury**

### **À notre Maître et Président du jury**

#### **Professeur Youssoufa Mamadou MAÏGA**

- Professeur titulaire en Neurologie à la FMOS
- Chef de Service de Neurologie au CHU Gabriel Touré ;
- Coordinateur du DES de Neurologie ;
- Chevallier d'ordre national
- Neurobiologiste ;
- Formateur de l'académie Européenne de l'Epilepsie (EUREPA) ;
- Membre de la Société Africaine de Neurosciences (PAANS) ;
- Secrétaire général de la Ligue Malienne Contre l'Epilepsie (LMCE) ;
- Membre de l'académie des 1000 de la Ligue Internationale de lutte contre l'épilepsie ;
- Membre de la société Française de neurologie ;
- Secrétaire général de la Société Malienne de neurologie.

#### **Cher Maître,**

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner. Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude. Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

Veillez trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude et de notre profond respect.

## **À notre Maître et Juge**

### **Professeur Thomas COULIBALY**

- Maître de conférences en Neurologie à la FMOS ;
- Praticien hospitalier au CHU au Point G ;
- Chef de Service de Neurologie au CHU de Point G ;
- Membre de la société française de Neurologie ;
- Membre de la société Malienne de neurologie ;
- Membre de la société Malienne de neurosciences ;
- Membre de la ligue Malienne de lutte contre l'épilepsie ;
- Membre d'ANOCEF ;
- Membre du consortium H3Africa ;
- Membre de la Société génétique humaine Africaine et du Mali ;
- Titulaire d'un DIU en neuroscience.

### **Cher Maître,**

C'est un grand honneur pour nous de vous compter parmi les membres du jury. Nous avons été marqués par la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre simplicité, votre disponibilité et vos connaissances scientifiques contribueront sans doute à améliorer ce travail. Veuillez trouver ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et notre plus grand respect. Puisse le tout Puissant vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles.

## **À notre Maître et Co-directrice de mémoire**

### **Professeur Sophie DUPONT**

- Spécialiste en Neurologie,
- Praticien hospitalier à la Pitié-Salpêtrière
- Chef de service des soins et de réhabilitation en neurologie, AP-HP, à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
- Chef d'unité d'épileptologie, centre de référence des épilepsies rares, Département de Neurologie, AP-HP, à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
- Membre de la ligue française contre l'épilepsie (LFCE),
- Membre de la Société Française de Neurologie,
- Professeur des universités, à la Sorbonne Université, Paris, France
- Membre de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Pitié-Salpêtrière Hôpital Paris, France.

### **Chère Maître,**

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez faite en nous confiant ce travail.

En aucun moment nous n'avons manqué de votre assistance. Nous avons pu admirer au cours de la réalisation de ce travail, vos qualités d'Homme de sciences, votre sens critique, votre amour du travail bien fait et surtout vos qualités humaines, qui font de vous un exemple à suivre.

Veillez trouver ici chère maître le témoignage de notre profonde gratitude.

**À notre Maître et Directeur de mémoire,**

**Docteur Adama Seydou SISSOKO**

- Spécialiste en Neurophysiologie ;
- Maître assistant en Neurologie à la FMOS ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Membre de la société Malienne de neurologie ;
- Membre de la société Malienne de neurosciences ;

**Cher Maître,**

Nous avons été touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger notre travail.

Votre rigueur scientifique, votre raisonnement scientifique, vos qualités humaines et votre souci du travail bien fait, font de vous un maître exemplaire. En peu de temps vous nous avez appris à travailler avec méthode, efficacité et efficacité. Ce travail est le fruit du suivi sans relâche dont vous faites preuve à notre égard.

Veillez trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude et de notre profond respect.



## **Table des matières**

1. INTRODUCTION.....	1
2. GENERALITES.....	5
2.1. Définitions .....	5
2.2. EPIDEMIOLOGIES .....	6
2.3. PHYSIOPATHOLOGIES DES CRISES D'ÉPILEPSIE POST-AVC .....	13
2.4. DIAGNOSTIC .....	25
2.5. PRONOSTIC .....	28
2.6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	30
3. MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	31
3.1. Cadre de l'étude .....	31
3.2. Type et période d'étude .....	31
3.3. Déroulement de l'étude .....	31
3.4. Critères d'inclusions et de non inclusions .....	32
3.5. Saisie et analyses statistiques des données .....	33
4. Résultats .....	35
5. Commentaires et Discussion .....	39
Références .....	49

## Liste des tableaux

Tableau I: Prediction models for stroke-related epilepsy (STRE) .....	11
Tableau II : Sous-types de crises parmi les crises vasculaires. ....	26
Tableau III : Impact des crises sur la morbidité après un AVC, d'après Burneo et al .....	29
Tableau IV: paramètres descriptifs et d'appariement : type d'AVC, emplacement du traitement endovasculaire précoce de l'AVC, étendue, côté, âge, sexe .....	45
Tableau V: Emplacement exact des lésions .....	47
Tableau VI: Les caractéristiques des crises .....	48

## Liste des figures

Figure 1: Les AEs comme potentiels traitements neuroprotecteurs, d'après Leker et al. ....	15
Figure 2: EEG ipsilatéral après occlusion artérielle expérimentale, d'après Lu et al. ....	16
Figure 3: Schéma simplifié des mécanismes physiopathologiques dans l'accident ischémique cérébral .....	17
Figure 4: Pattern de dépolarisation neuronale lors d'un stress au glutamate d'après Sun et al. ....	18
Figure 5: Décharges récurrentes épileptiformes spontanées dans une population de neurones après exposition au glutamate (A: contrôle, B : population exposée), d'après Sun et al. ....	18
Figure 6: Modélisation des phénomènes inflammatoires suite un AVC, d'après Jin et al. ....	23
Figure 7: Perte neuronale sélective illustrée par un C-FMZ PET dans une zone de pénombre reperfusée, d'après Guadagno . ....	25

## **Liste des abréviations**

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

ACM : Artère Cérébrale Moyenne

AE : Antiépileptiques

AIC : Accident Ischémique Constitué

AIT : Accident Ischémique Transitoire

BHE: Barrière Hémato-Encéphalique

CBF: Cerebral Blood Flow

CBV : Cerebral Blood Volume

CTCG : Crise Tónico-Clonique Généralisée

EAA : Excitatory Amino-Acid

EDME : Etat de Mal Epileptique

EEG : Electroencéphalogramme

HIP : Hémorragie Intra-Parachymateux

HSA : Hémorragie Sous-Arachnoïdienne

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

ILAE: International League Against Epilepsy

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

mRS: modified Rankin Scale

MTT: Mean Transit Time

NGC: Noyaux Gris Centraux

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

SASS: Seizures After Stroke Study

SNC: Système Nerveux Central

TTP: Time To Peak

TDM: Tomodensitométrie

TVC: Thrombose Veineuse Cérébrale

VOI: Volume Of Interest

## 1. INTRODUCTION

Bien que les convulsions soient une complication courante après un accident vasculaire cérébral (AVC), peu de preuves scientifiques sont disponibles sur l'impact des convulsions sur la récupération neurologique précoce. Deux principaux types de crises en relation avec les AVC peuvent être individualisés: les crises précoces (ou crises symptomatiques aiguës) survenant dans les 7 jours suivant l'AVC et les crises tardives survenant après 7 jours. La nouvelle définition de l'épilepsie signifie que même une seule crise tardive est désormais considérée comme une épilepsie liée à un accident vasculaire cérébral [1]. Le taux d'incidence de l'épilepsie liée aux AVC est donc plus élevé que lorsque la définition classique de l'épilepsie est appliquée (récurrence de 2 crises tardives à plus de 24 heures d'intervalle), estimée à 10-12 % [2, 3]. Les facteurs de risque de convulsions après AVC sont connus depuis longtemps: localisation corticale, nature hémorragique de l'AVC, sévérité de l'AVC [4]. Cependant, peu d'études ont examiné l'impact des crises sur la récupération initiale avec des résultats discordants. Paolucci et al. dans une étude prospective de 306 patients consécutifs admis dans un hôpital de réadaptation pour les séquelles de leur premier accident vasculaire cérébral ont constaté que les crises n'affectaient pas la thérapie de réadaptation [5]. À l'opposé, des études plus récentes ont montré que les crises ou l'épilepsie liées aux accidents vasculaires cérébraux pouvaient influencer négativement la récupération fonctionnelle [6, 7, 8]. IL s'agit d'un résultat attendu puisque la gravité de l'AVC est un facteur de risque d' épilepsie liée à l'AVC. La plupart de ces études ont pris en compte l'ajustement en fonction de la gravité de l'AVC sous une forme ou une autre, mais il reste difficile de démêler la contribution exacte des crises aux difficultés de réadaptation.

**L'objectif était de clarifier l'impact de l'épilepsie en soi sur la réadaptation précoce.**

## **2. GENERALITES**

### **2.1. Définitions**

#### **2.1.1. Crises précessives**

Sous le terme crises précessives se cachent deux réalités cliniques :

- Les crises précédant de plusieurs semaines, mois ou années la survenue d'un AVC. Une étude parue dans le Lancet en 2004, avait démontré que la survenue de novo d'une crise d'épilepsie sans étiologie retrouvée chez les sujets de plus de 60 ans était un facteur de risque de la survenue ultérieure d'un AVC [9].
- Les crises précédents immédiatement la survenue d'un AVC « Heralding seizure des Anglo-saxons », dont le mécanisme se rapproche de celui des crises précoces auxquelles on les assimile le plus souvent.

#### **2.1.2 Crises précoces**

Son délai de survenue par rapport à la constitution de l'AVC, est généralement très rapide : majoritairement dans les 24 premières heures, délai amenant également à qualifier ces crises de crises précoces [10, 11]. Il n'existe cependant pas de réel consensus sur le délai de survenue permettant de définir une crise dite précoce au décours d'un AVC : 7 jours pour certains [12, 11], 14 jours pour d'autres [13, 14], jusqu'à un mois dans certaines études [15].

#### **2.1.3 Crises tardives**

Par définition, les crises tardives surviennent à distance de l'AVC dans un délai permettant d'écarter une crise précoce. Cette définition est donc hautement dépendante de celle des crises précoces qui, nous l'avons vu, varie selon les études. Néanmoins, la majorité des crises tardives ne surviennent pas dans le délai controversé de 7 jours à 31 jours après l'AVC, mais plutôt majoritairement entre le 6<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> mois après un AVC. Le risque est maximal (80%) dans les 2 ans qui suivent l'AVC, puis décroît au fil du temps.

## **EPIDEMIOLOGIES**

### **2.1.2. INCIDENCE**

Les crises précessives ont une incidence autour de 2 %, qui décroît en fonction de l'âge. Le délai de survenu de ces crises est estimé à 1474 jours  $\pm$  1029 jours avant l'AVC. Le risque relatif est de 2,89 [16]. Ainsi l'incidence des crises post-AVC précoces ou tardives, est évaluée entre 2.4% et 11.6% [11, 14, 17], tous types d'AVC confondus, selon les études prospectives les plus récentes. Si le diagnostic de crise tonico-clonique généralisée ne pose pas de problème, il est probable que certains types de crises soient sous-diagnostiqués. Ces dernières sont en effet très polymorphes, et peuvent ne prendre la forme que de fluctuations dysautonomiques, voire de simples variations dans la récupération du déficit. En partie à cause de cette diversité de présentation clinique, jusqu'à 63% des crises post-AVC ne sont pas reconnues par le patient lui-même [18].

L'électro-encéphalographie continue n'est pas une technique de routine dans la prise en charge des AVC, mais les études qui l'ont utilisé révèlent que des crises électriques sans manifestation clinique, ou avec manifestations non spécifiques (troubles cognitifs...) existent à la phase aiguë d'un AVC [19]. La majorité des crises de phase précoce survient durant les 24 premières heures qui suivent l'accident ischémique. Lamy et al [11] estiment que 71% des patients qui présentent ce type de crise le font la première journée, 59 % pour Procaccianti et al [17]. La survenue de crises précoces est corrélée positivement au développement d'une épilepsie vasculaire (environ 35% des patients), mais l'association est beaucoup plus significative avec les crises de phase tardive (jusqu'à 90%) [20]. L'explication de cette différence est physiopathologique : des phénomènes transitoires de modifications de l'excitabilité du tissu cérébral pour les crises précoces, et la constitution d'une lésion durable et irritative dans le cadre des crises de phase tardive, par analogie à l'épilepsie post-traumatique [21]. La lésion cicatricielle est en effet plus propice à la récurrence des crises non provoquées. Des crises liées à une pathologie cérébro-vasculaire sont également observées lors de la recanalisation, notamment au cours de la thrombolyse, ou de

la reperméabilisation carotidienne. Les premières semblent être d'excellent pronostic [22]. Les phénomènes inflammatoires locaux secondaires à un AVC ou à une hypoperfusion chronique (cf. paragraphe physiopathologie) sont dans ce cas majorés par une hyperperfusion cérébrale non compensée par l'autorégulation, et auraient comme conséquence la survenue d'une crise [23]. La transformation hémorragique au décours d'une thrombolyse, ou la neurotoxicité du TPA sont des hypothèses complémentaires [24].

### **2.1.3. PREDICTION**

#### **2.1.3.1. Facteurs de risque**

De nombreux facteurs de risque ont été étudiés, et en dehors du caractère ischémique ou hémorragique, de la taille de l'AVC, de sa localisation et de l'atteinte corticale, les autres sont débattus, parfois même contradictoires dans les différentes études menées. Par exemple Bladin et al [14] réfutent en 2000 l'imputabilité du caractère cardio-embolique d'un AVC dans la survenue d'une crise, alors que Misirli et al [25] en 2006, semblent au contraire confirmer cette hypothèse, au moins concernant les crises de phase précoce. A ce sujet, ni la Seizures After Stroke Study (SASS) [14] ni l'étude de la cohorte de Lausanne [26] ne retrouvent d'association entre pathologie cardio-embolique et survenue d'une première crise.

#### **➤ L'atteinte corticale**

L'atteinte corticale est le facteur de risque de crise à la phase aiguë, comme à la phase tardive le plus largement reconnu [27]. L'Odd Ratio statistiquement significatif concernant cette atteinte dans la Seizures After Stroke Study est de 2.09 (avec un intervalle de confiance à 95% allant de 1.19 à 3.68) [14]. Néanmoins, les AVC corticaux ne sont pas les seuls impliqués. Ainsi, 2.6% des 307 patients ayant un AVC lacunaire dans la SASS présentent une crise de phase aiguë. Bentes et al [28] en 2001, trouvent dans une population de 113 patients ayant souffert d'un AVC sous-cortical, 3.5 % (n=4) de crises (phases tardive et précoce confondues). Ils décrivent par ailleurs que la cause cardio-embolique est plus représentée chez ces patients que parmi le reste de leur

population. De cette association, et du fait que dans la SASS la classification TOAST des AVC se soit basée sur la tomodensitométrie quand l'IRM n'était pas disponible, il est possible que dans certains de ces AVC sous-corticaux, une atteinte corticale non repérée en imagerie ait existé, notamment à la phase aiguë de l'ischémie. Une autre hypothèse physiopathologique est donnée par Ross et Ebner en 1990 [29], et implique les phénomènes d'excitotoxicité médiés par les axones se projetant sur les neurones thalamiques impliqués dans l'ischémie. Par ailleurs, De Reuck et al [30], en 2007 s'intéressent particulièrement aux crises après des AVC lacunaires, sans atteinte corticale. Ils retrouvent que toutes les crises sont de phase tardive. Ils ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, en terme de facteur de risque cardio-vasculaire, sévérité de l'atteinte fonctionnelle, type de traitement anti-thrombotique.

La prévalence est moindre que dans les atteintes corticales.

#### ➤ **Sévérité de l'AVC**

Reith et Bladin [31, 14], dans deux études de *design* différent (prospective multicentrique et monocentrique rétrospective sur un grand nombre de patient), confirment que la sévérité de l'AVC évaluée par la NIHSS est un facteur de risque indépendant de crise. En revanche, Labovitz et al [12] en 2001 ne le retrouve pas après ajustement sur la localisation et le type d'AVC. Toujours dans l'analyse de Bladin et al [14], la taille de l'AVC mesurée sur une TDM ne ressort pas comme étant un facteur de risque indépendant de crise. Ce paramètre controversé est par ailleurs un facteur confondant du devenir fonctionnel du patient.

#### **2.1.3.2. Autres facteurs de risque**

Les facteurs de risques indépendants de crises post-AVC (précoces ou tardives) ne sont pas unanimement reconnus. Les différents designs d'études, les populations étudiées inhomogènes, les définitions de phases précoce et tardive variables, les durées de suivi inégal etc... sont des sources de résultats différents. Il semble néanmoins que, si l'on regarde les études les plus récentes,



prospectives ou avec un nombre élevé de patients, et avec des définitions semblables entre elles, la sévérité de l'AVC et l'atteinte corticale restent deux facteurs importants prédictifs de crise.

➤ **Caractère hémorragique versus ischémique**

Un élément complémentaire prédictif de crise, et généralement étudié de façon indépendante à la survenue d'un AVC, est celui de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, lorsque celle-ci est due à une rupture d'anévrisme. Même si cela n'a pas été étudié de façon indépendante, on peut imaginer que la survenue d'une HSA au décours d'un AVC puisse être un facteur de risque de crise. Le risque d'épilepsie vasculaire est augmenté, si transformation hémorragique d'un infarctus, mais pas en cas d'hémorragie inaugurale. L'existence de crises aiguës ne semble pas représenter un FDR d'épilepsie vasculaire sauf en cas d'hémorragie [4, 32].

➤ **Démence**

Une étude française retrouve par ailleurs une association significative entre crise de phase tardive et démence préexistante. Une dysrégulation des voies de signalisation médiée par les aminoacides excitateurs est évoquée par les auteurs, qui décrivent principalement une population de patient atteints de la maladie d'Alzheimer [15].

➤ **Alerte sur thrombolyse intraveineuse (IV)**

Une étude sur 1375 patients AVC en USI, retrouve 2% d'épilepsie vasculaire avec un risque augmenté d'épilepsie vasculaire si traitement précoce de reperfusion cérébrale : 4.5% à 12.9 % avec un odd ratio de 3.7 pour tPA IV, de 5.5 pour thrombolyse intra-artérielle et de 3.4 pour combinaison tPA IV et thrombolyse intra-artérielle. Le mécanisme physiopathologique serait une transformation hémorragique [33]. Le risque semble identique pour les crises aiguës avec 3.8 % si reperfusion contre 2.3 % sur cohorte de 262 patients [34].

## ➤ Pas d'alerte sur thrombectomie

Une étude parue dans le **J Neurol Sci** en 2019, retrouve un taux de 2.4% de crises aiguës. Il existe très peu d'études et il n'y a pas actuellement d'étude à long terme faite sur le sujet [35]

### 2.1.4. SCORES DE PREDICTION CLINICO-RADIOLOGIQUE

#### 2.1.4.1. Le score SeLECT

Le score SeLECT [36], l'acronyme anglo-saxon « **Severity of stroke-Large artery atherosclerotic aetiology-Early seizure-Cortical involvement-Territory of middle cerebral artery involvement** » est un outil utile pour prédire la survenue d'une épilepsie post-AVC ? L'objectif de cette étude observationnelle était de créer un score prédictif de la survenue d'une épilepsie tardive post-AVC (plus de 7 jours après l'AVC) et de le valider sur une population indépendante. Le score SeLECT a été créé à partir d'une cohorte prospective suisse de 1 200 patients ayant eu un infarctus cérébral, sans antécédent épileptique, avec un suivi moyen de 28 mois. Cinq facteurs étaient associés de manière indépendante à la survenue d'une épilepsie post-AVC et ont donc été intégrés dans le score SeLECT, sur 9 points: sévérité de l'AVC à l'admission (score NIHSS  $\leq 3 = 0$ ; 4-10 = 1;  $\geq 11 = 2$ ); présence d'une sténose athéromateuse d'une grosse artère (non = 0; oui = 1); survenue d'une crise épileptique dans les 7 premiers jours de l'AVC (non = 0; oui = 3); atteinte corticale de l'AVC sur l'imagerie (non = 0; oui = 1); AVC dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne (non = 0; oui = 1). Plus le score est élevé, plus le risque de survenue d'une épilepsie post-AVC est important. Ainsi, ce risque à 1 an de l'AVC allait de moins de 5% pour les scores les plus faibles (0 à 3), à plus de 30% pour les scores élevés (7 à 9); et le risque à 5 ans allait de moins de 5% (scores 0 à 3) à plus de 50% (scores 7 à 9). Le score montrait des résultats similaires sur 3 cohortes indépendantes incluant un total de 1200 patients.

Le score SeLECT est actuellement considéré comme le modèle pronostique le plus développé de l'épilepsie post-AVC. Cependant, il n'affecte que l'AVC ischémique et au moins deux éléments, l'étiologie des gros vaisseaux et le

territoire de l'artère cérébrale moyenne, peuvent soulever des doutes, car ils ne sont

pas souvent décrits dans d'autres études sur ce sujet comme des facteurs de risque significatifs et les mentions de leur rôle sont sporadiques [37, 38, 39].

#### 2.1.4.2. Autres scores de prédiction clinico-radiologique

➤ **Tableau 1** : Prediction models for stroke-related epilepsy (STRE)

Prediction models for stroke-related epilepsy (STRE)

Prediction model	Stroke type	Cohort size (n)	Follow-up (years)	Risk factors scored (values)	STRE predictions
SeLECT score (maximum score 9) [28]	Ischaemic	1200	5	Severity of stroke (0-2) Large-artery atherosclerosis (0-1) ESs (0-3) Cortical involvement (0-2) Territory of MCA involvement (0-1)	Total score $\geq 6$ Sensitivity 18.2% Specificity 96.7% PPV 27.2% NPV 94.6%
Post-Stroke Epilepsy Risk Scale (PoSERS) (maximum score 8) [89]	Ischaemic and hemorrhagic	264	1	Supratentorial stroke (0-1) Cortical ICH (0-1) Cortical or subcortical ischaemic stroke (0-1) Ischaemia + ongoing neurological deficit (0-1) Stroke-related neurological deficit, mRS>3 (0-1) Vascular encephalopathy (0-1) ESs (0-1) LSs (0-1)	Total score $\geq 7$ Sensitivity 70% Specificity 99.6% PPV 87.5% NPV 98.8%
CAVE score (maximum score 4) [90]	ICH	993	2.7	Cortical involvement (0-1) Age <65 years (0-1) Volume >10 mm (0-1) ESs (0-1)	Score $\geq 2$ Sensitivity 81% Specificity 89% PPV 18% NPV 97%

CAVE, Cortical involvement-Age-Volume-Early seizures; ES, early seizure; ICH, intracerebral hemorrhage; LS, late seizure; MCA, middle cerebral artery; mRS, Modified Rankin Scale; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; SeLECT, severity of stroke-large-artery atherosclerotic aetiology-early seizures-cortical involvement- territory of middle cerebral artery involvement.

#### 2.1.4.3. Prédicteurs électroencéphalographiques

L'électroencéphalographie (EEG) reste le test diagnostique de base réalisé chez les sujets épileptiques. Les perturbations des courbes EEG sont non seulement diagnostiques, mais aussi pronostiques et parfois décisives pour la mise en route d'un traitement antiépileptique. Depuis de nombreuses années, des recherches ont été menées pour trouver des anomalies caractéristiques dans l'enregistrement EEG, survenant dans les premiers stades de l'AVC, qui pourraient être utiliser pour prédire le risque d'épilepsie post-AVC.

Bentes et al. [40] ont inclus 151 sujets ayant subi un AVC dans une étude prospective et réalisé un EEG vidéo dans les 72 premières heures après le début. Ils ont identifié l'asymétrie de l'activité de fond EEG et l'activité épileptiforme

intercritique comme deux prédicteurs indépendants de l'épilepsie liée à l'AVC, augmentant le risque d'occurrence de plus de trois fois. Cependant, les auteurs ont suivi les sujets pendant seulement un an. De Reuck et al. [41], dans une analyse rétrospective de 385 sujets ayant subi un AVC, suivis jusqu'à trois ans, a révélé que les activités delta rythmiques intermittentes frontales (FIRDA) et le ralentissement diffus de l'activité EEG de fond sont significativement liées à un risque plus élevé de développer une épilepsie tardive. Il convient également de noter que, par rapport au groupe sans crise, les patients qui ont eu une crise tardive significativement moins fréquemment avaient un tracé EEG normal (5,1% contre 53,8% ;  $p < 0,001$ ). D'autres anomalies, telles les décharges épileptiformes latéralisées périodiques (PLED) ou le ralentissement du fond focal, n'ont pas affecté le risque d'épilepsie liée à l'AVC. En revanche, Onder et al. [42] et Strzelczyk et al [43] n'ont trouvé aucun impact des anomalies EEG au stade aigu de l'AVC sur la survenue des crises d'épilepsie tardives et ont conclu que l'utilité prédictive de cette méthode était discutable.

#### **2.1.4.4. Prédicteurs génétiques**

Il semble que la prédisposition génétique puisse contribuer à un risque accru d'épilepsie post-AVC. Il existe des rapports montrant l'influence des antécédents familiaux sur l'incidence des crises d'épilepsie [44]. Plusieurs auteurs ont réussi à identifier des gènes polymorphes variantes qui peuvent prédire de manière significative les convulsions liées à un AVC. Yang et al. [45] analysé polymorphisme mitochondrial de l'aldéhyde déshydrogénase 2 (ALDH2) rs671 en termes de risque d'épilepsie post-AVC. Ils ont révélé que les porteurs de l'allèle rs671 A étaient associés à un risque accru de crises d'épilepsie tardives, en raison de taux plus élevés de 4-hydroxynonéol plasmatique, un substrat ALDH2, impliqué dans les réactions de stress oxydatif et l'ischémie cérébrale. Zhang et al. [46] ont rapporté le rôle important de l'allèle T du polymorphisme CD40-1 C/T de prédire les crises tardives en raison de l'expression plus élevée de l'ARNm du CD40, impliqué dans des conditions pro thrombotiques et stress oxydatif.

#### **2.1.4.5. Prédicteurs de laboratoire**

Les biomarqueurs sanguins liés à l'épilepsie post-AVC n'ont pas été aussi largement étudiés que dans les premières crises. Abaira et al. [47], dans une étude de cohorte portant sur un total de 895 sujets ayant subi un AVC, a évalué un panel de 14 biomarqueurs sanguins des processus de neuroinflammations qui se produisent dans le cerveau après un AVC. Ils ont signalé que des taux plasmatiques élevés d'endostatine et de faibles niveaux de protéine de choc thermique 70 kDa (Hsc70) et de protéine B liant le calcium S100 (S100B) étaient significativement associés au développement de crises d'épilepsie liées à l'AVC. Zhang et al. [46] ont trouvé des taux plasmatiques accrus de ligand CD40 soluble (sCD40L), lié à des processus inflammatoires et dysfonctionnement vasculaire, dans le groupe avec crises d'épilepsie tardives par rapport aux sujets victimes d'AVC sans crises.

#### **2.2. PHYSIOPATHOLOGIES DES CRISES D'ÉPILEPSIE POST-AVC**

Une crise d'épilepsie est un désordre dynamique et transitoire dans le fonctionnement d'un réseau neuronal. Elle consiste en la survenue d'activités oscillatoires hyper synchrones et d'amplitude importante au sein d'une population neuronale définie. Les formes secondaires d'épilepsie sont probablement la conséquence de multiples modifications dans les rapports intercellulaires, contribuant à l'instabilité électrique d'un réseau neuronal (altérations des conductances ioniques, du système inhibiteur Gabaergique, du système excitateur glutamatergique, de la connectivité inter-neuronale...). Les anomalies du métabolisme et du transport du glutamate en font partie. Des concentrations importantes de glutamate extracellulaire sont en effet retrouvées dans les hippocampes de modèles murins d'épilepsie focale. De plus, l'injection d'antagonistes des récepteurs du glutamate dans des régions clés de l'épilepsie (cortex entorhinal, amygdale...) permet de réduire le risque de survenue d'une crise dans les modèles animaux d'épilepsie temporelle [48].

La physiopathologie de la crise post-AVC n'est pas bien connue. L'excitotoxicité et son cortège de désordres homéostatiques en seraient une des origines.

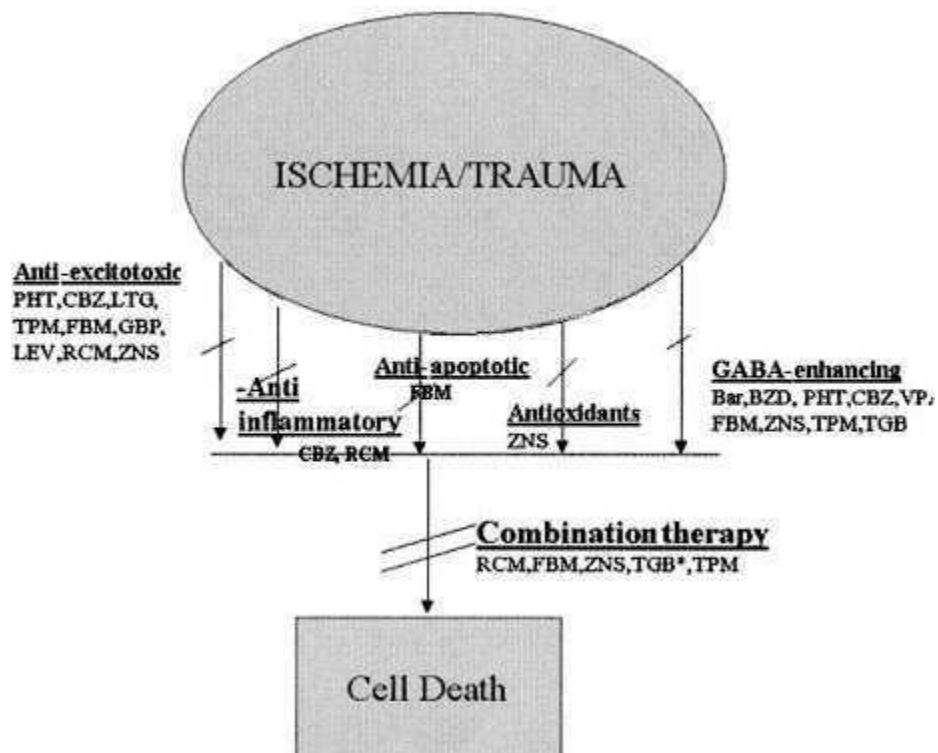
Des décharges neuronales répétées pourraient effectivement survenir au sein de réseaux de neurones survivants exposés au glutamate [27, 49].

La faible incidence des crises à la phase précoce d'un AVC suggère que d'autres éléments que le volume et la localisation de l'ischémie jouent un rôle facilitateur dans le déclenchement de ce phénomène. Ces éléments peuvent être d'ordre local (reperfusion précoce, fragilité du parenchyme cérébral par une lésion préexistante, phénomènes inflammatoires locaux...), ou général (désordres métaboliques, sevrage médicamenteux, syndrome inflammatoire systémique...).

Lors de la constitution de la zone de pénombre, les cellules neuronales subissent des agressions métaboliques réversibles, qui sont par ailleurs la cible des thérapeutiques de la phase aiguë. Ces dernières cellules sont au cœur du phénomène de la crise. Elles sont effectivement morphologiquement et fonctionnellement encore viables, et peuvent participer à un processus électrique dynamique. Les crises tardives, semblent quant à elle liées à l'organisation cicatricielle, avec modification des propriétés intrinsèques des membranes neuronales et de l'organisation en réseaux, qui deviennent anormalement excitables et hyper synchronisés. C'est l'extrapolation des études des épilepsies séquellaires post-traumatiques qui sont la base de la physiopathologie des crises tardives post-AVC [21].

Les mécanismes communs physiopathologiques aux crises et aux ischémies cérébrales sont nombreux. Ainsi, le glutamate (et l'aspartate) est relargué de manière incontrôlée après un AVC, comme après une crise [50], et des cellules inflammatoires se retrouvent dans la pénombre ischémique comme autour du foyer épileptique [51, 52]. Les dépolarisations sont secondaires aux mouvements calciques. Ces notions physiopathologiques se superposent, et le grand nombre de traitements antiépileptiques (AEs) qui ont été utilisés à des fins neuroprotectrices dans des études sur la prise en charge de l'AVC en sont une

conséquence (cf. figure 1.1). Néanmoins, aucune de ces études n'a permis de mettre un effet neuroprotecteur en évidence *in vivo* chez l'Homme.

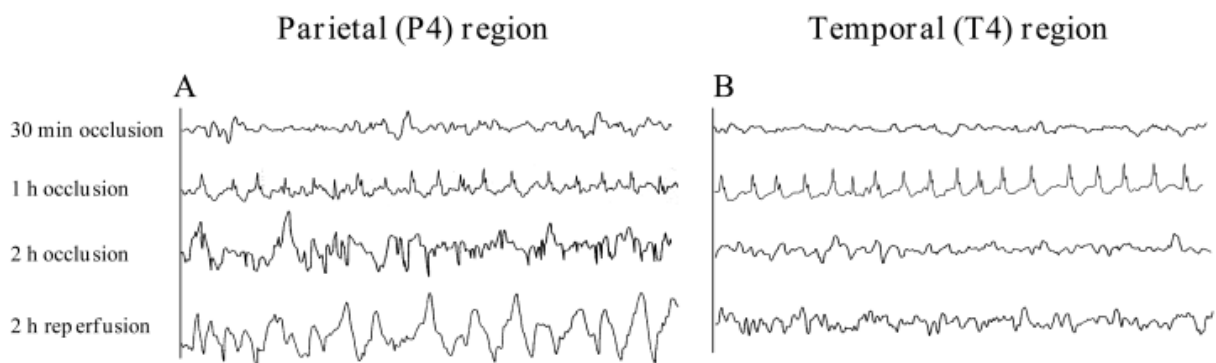


**Figure 1.1:** Les AEs comme potentiels traitements neuroprotecteurs, d'après Leker et al [53].

Les modèles animaux murins d'ischémie cérébrale sont nombreux. Quelques-uns d'entre eux permettent de déclencher des crises de phase aiguë, et d'étudier leurs caractéristiques. Le modèle d'occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne par un filament permet de déclencher des crises dans les 30 minutes qui suivent l'ischémie. Les spasmes artériels induits par l'endothéline [54] appliquée sur les récepteurs du muscle lisse permettent également de déclencher des crises, mais uniquement à doses élevées, et avec une fréquence moindre [55].

L'analyse des anomalies électro-encéphalographiques à la phase aiguë d'un AVC expérimental permet de suivre l'évolution de l'électrogène cérébrale dans les heures qui suivent une occlusion artérielle. Lu et al [56] en 2001 ont mené une étude électrophysiologique sur les modèles murins d'occlusion artérielle transitoire et permanente par filament. Les premières anomalies enregistrées

surviennent dès les 30 premières minutes, au sein du cœur ischémique, produisant un quasi-silence électrique dans les régions temporales de la plupart des animaux. Après deux heures d'occlusion artérielle, des pointes et / ou des pointes ondes apparaissent, préférentiellement dans la région pariétale, tandis qu'une activité lente polymorphe est présente dans les régions frontales. La reperfusion semble améliorer l'électrogénèse temporelle, mais aggraver les activités épileptiformes pariétales. Bien que dans cette étude, aucune crise clinique n'ait été observée, des crises non convulsives surviennent de manière ipsi ou bilatérale chez certains sujets après deux heures d'occlusion (cf. **figure 1.2**).



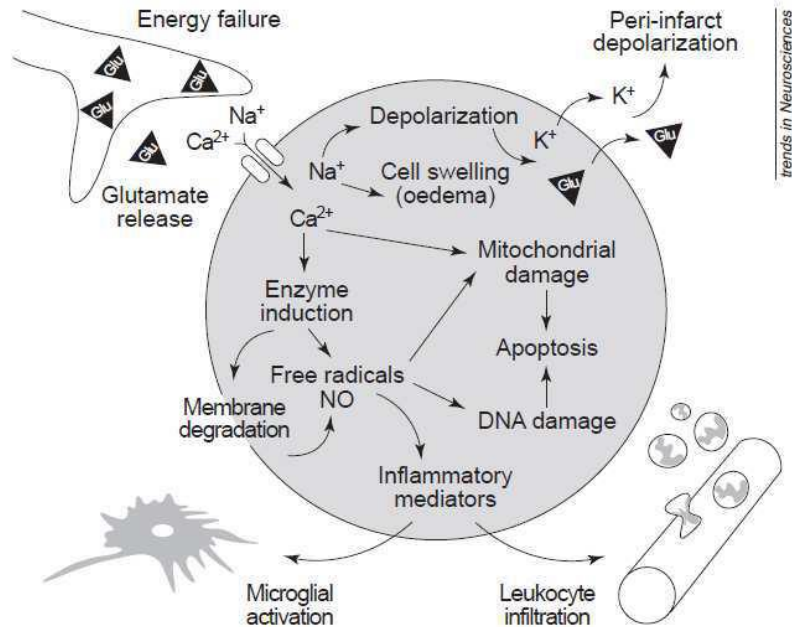
**Figure 1.2:** EEG ipsilatéral après occlusion artérielle expérimentale, d'après Lu et al [56].

### 2.2.1. Perte du métabolisme énergétique hypoxie-induite, excitotoxicité et activité épileptiforme

➤ **L'excitotoxicité** : est un processus pathologique d'altération et de destruction neuronale par hyper activation de l'acide glutamique et ses analogues. C'est « par essence, une exagération de l'effet excitateur des EAAs [57] ». La consommation en oxygène et en glucose du tissu cérébral est importante, et sa production énergétique dépend quasi-exclusivement de la phosphorylation oxydative. Lors d'une hypoxie, le métabolisme énergétique qui est nécessaire au maintien des gradients ioniques transmembranaires est pris à défaut, et les neurones, comme les cellules gliales se dépolarisent. Les canaux calciques voltage-dépendants s'activent alors, et il se produit un relargage

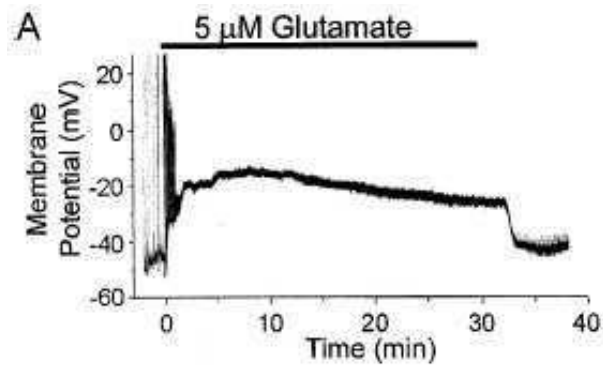


d'EAAs. Les systèmes de recapture du glutamate, eux aussi ATP-dépendants sont inactivés, et le glutamate s'accumule dans l'espace extracellulaire (cf. **figure 1.3**).



**Figure 1.3 :** Schéma simplifié des mécanismes physiopathologiques dans l'accident ischémique cérébral [58]

Il n'existe pas de modèle de crise à la phase aiguë d'un AVC ayant permis de totalement comprendre ce phénomène. En revanche, au moins un modèle *in vitro* montre que le glutamate en soi est pourvoyeur de décharges épileptiformes. Partant du postulat que l'excitotoxicité est un mécanisme fondamental de lésion cellulaire lors d'un tel évènement, Sun et al [49] ont réalisé en 2001 une expérience *in vitro* de crise à la phase aiguë d'un AVC ischémique. L'ischémie est modélisée par l'application d'une concentration supra physiologique de glutamate sur une population de neurones hippocampiques en culture. Ceux-ci subissent une dépoliarisation analogue à ce qui s'observe dans la zone de pénombre lors des ischémies *in vivo*. Les neurones ont initialement subi des dépoliarisations brèves et répétées, avant de plonger dans un état de dépoliarisation stable (cf. **figure 1.4**). A la levée de l'exposition, le différentiel de potentiel transmembranaire des cellules survivantes retrouve un voltage normal.



**Figure 1.4 :** Pattern de dépolarisation neuronale lors d'un stress au glutamate d'après Sun et al [49].

Plus de 80% des cellules ainsi traitées pendant 30 minutes, présentent des décharges épileptiformes spontanées récurrentes (cf. figure 1.5). Les auteurs démontrent ainsi que l'on peut *in vitro* déclencher une activité épileptiforme dans une population neuronale hippocampique en modélisant une ischémie par la seule excitotoxicité (cf. figure 1.5-B). La population neuronale témoin (cf. figure 1.5-A) non exposée au stress glutamatergique, présente des potentiels d'actions spontanés physiologiques.

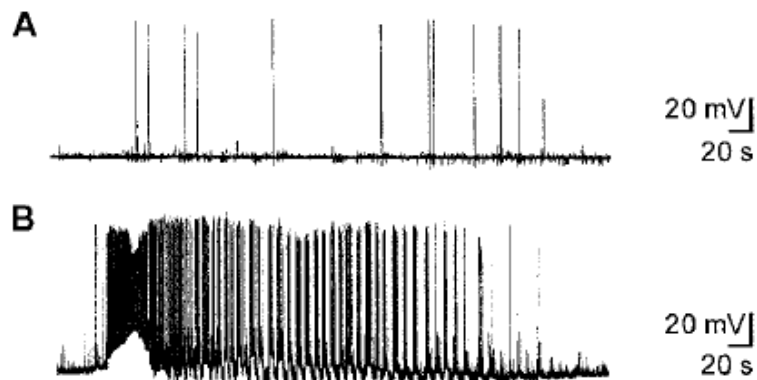


Figure 1.5 : Décharges récurrentes épileptiformes spontanées dans une population de neurones après exposition au glutamate (A: contrôle, B : population exposée), d'après Sun et al [49].

Bien que ce modèle ait été développé dans le cadre de l'étude de l'épileptogénèse après une lésion ischémique, la survenue précoce de ces

décharges épileptiformes ont permis aux auteurs de conforter l'hypothèse excitotoxique dans la survenue de crise de phase aiguë.

Même si l'expérience *in vitro* de Sun et al [49] apporte des éléments importants dans la compréhension du phénomène de crise post-ischémie, elle ne permet pas d'en aborder tous les aspects. Une autre approche est proposée par l'étude électrophysiologique d'un cerveau entier de mammifère, soumis à une agression ischémique.

### 2.2.2. D'autres déterminants de la crise de phase aiguë existent

Breschi et al [59] font en 2012, l'expérience d'une ischémie par occlusion artérielle des deux artères cérébrales antérieures d'un cerveau entier isolé de cochon de guinée, maintenu *in vitro* par perfusion artérielle. Les auteurs de cette étude souhaitent ainsi analyser l'excitabilité neuronale de la pénombre ischémique, en soustrayant les effets possibles des éléments circulants du sang, notamment les leucocytes, en éliminant par conséquent en grande partie les phénomènes inflammatoires.

Les variations de l'excitabilité neuronale sont évaluées par l'analyse des potentiels évoqués après stimulation corticale dans des situations pré et post-ischémique (1h et 2h après l'occlusion artérielle). Les résultats de cette analyse ne montrent pas de variation significative dans les réponses des cellules neuronales de la pénombre. De plus, et malgré des stimuli répétés à différentes fréquences, il n'a pas été enregistré de décharge épileptiforme, même 2h après la survenue de l'ischémie. Les auteurs concluent donc que des événements secondaires, médiés par les éléments sanguins (comme le remaniement hémorragique ou les phénomènes inflammatoires) peuvent jouer un rôle fondamental dans la génération des crises de phase aiguë. L'anoxie en soi, ne semble pas provoquer d'hyperexcitabilité cellulaire, au moins pendant la phase hyper-aiguë d'un AVC.

### 2.2.3. Rôle du processus inflammatoire

Les phénomènes inflammatoires jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'accident ischémique, comme dans celle de la crise

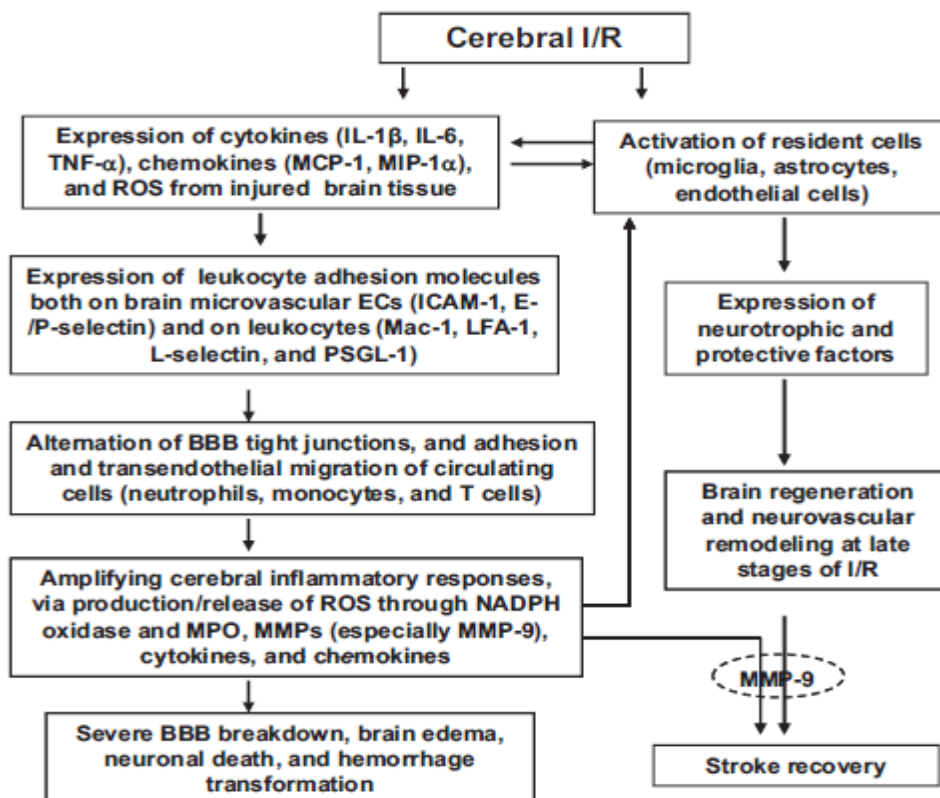
épileptique. Ils sont caractérisés par la production de médiateurs pro-inflammatoires de la part de cellules immunocompétentes, résidentes ou du sang circulant. La circulation des cellules immunitaires au sein du système nerveux central est largement régulée par la BHE. Néanmoins, les cellules microgliales, les astrocytes, les cellules endothéliales de la BHE, peuvent toutes produire des molécules pro, et anti-inflammatoires.

La cinétique de la réponse inflammatoire post-ischémique est caractérisée par une activation rapide des cellules résidentes du SNC (microglie), suivie par l'infiltration de cellules circulantes (neutrophiles, lymphocytes T, ...) dans la région ischémisée [60, 61]. A la phase hyperprécoce d'un AVC (dans les minutes aux heures qui suivent l'évènement), il existe un relargage de cytokines pro-inflammatoires par les cellules qui souffrent de l'ischémie. Ces cytokines induisent alors l'expression de molécules d'adhésion et de migration transendothéliale des leucocytes circulants. Lors de la phase subaiguë (de quelques heures à quelques jours), les leucocytes qui ont migré produisent alors des cytokines et des chemokines qui maintiennent le processus inflammatoire actif, en activant davantage de cellules immunitaires résidentes, en permettant la migration de plus de leucocyte. Les conséquences possibles de cette réaction inflammatoire comptent la rupture de la BHE, l'œdème cérébral, la mort neuronale, la transformation hémorragique, et la survenue de crises de phase précoce. Le fait que des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens aient montré des propriétés antiépileptiques dans certaines épilepsies pharmaco-résistantes est un élément en faveur de l'hypothèse physiopathologique impliquant la réponse inflammatoire dans l'ictogénèse. Les crises convulsives hyperthermiques simples semblent être par ailleurs une réponse neurologique à des facteurs pro-inflammatoires systémiques indépendamment de tout processus pathologique cérébral. L'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) des modèles animaux implique le relargage de cytokines endogènes, particulièrement de IL-1B, dans la génération de ces crises fébriles [61, 62]. Le cadre nosologique des encéphalites limbiques paranéoplasiques ou dysimmunitaires, qui sont largement

pourvoyeuses de crises, est un autre exemple de l'implication du système immunitaire et de l'inflammation dans la physiopathologie d'une crise d'épilepsie. Ici, ce sont les traitements immunorégulateurs qui sont efficaces, non les AEs. Il a par ailleurs été retrouvé sur des pièces anatomopathologiques de résections de dysplasies, et de tubères dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, une augmentation significative de la concentration en molécules proinflammatoires [63]. Les modèles animaux suggèrent que l'inflammation du SNC est une cause d'hyperexcitabilité neuronale, et de crises. IL-1B, TNF, IL-6, PGE2, ainsi que les éléments de la cascade du complément sont impliqués dans la génération d'une crise [64]. Toutes les cellules du cerveau expriment des récepteurs aux cytokines à faible niveau en condition basale, mais la population de ces récepteurs peut augmenter rapidement en cas de d'agression cérébrale. Il existe physiologiquement plusieurs mécanismes endogènes qui tendent à contrôler la réponse inflammatoire au sein du SNC lors d'une agression. Par exemple, IL-1ra est une protéine qui rentre en compétition avec les cytokines pro-inflammatoires, pour la liaison à leur récepteur, sans déclencher de réponse cellulaire. Cette molécule, ainsi que les autres molécules endogènes anti-inflammatoire sont produites en même temps que les cytokines pro-inflammatoires, afin d'assurer un équilibre homéostatique. De plus, la plupart des facteurs pro-inflammatoires ont un rôle double, créant une surmortalité neuronale à la phase précoce, mais induisant une régénération neuronale à une phase plus tardive [65]. Les cellules microgliales sont à la fois un système de support métabolique pour les neurones, et des cellules immunocompétentes. D'un point de vue fonctionnel, ces dernières sont un hybride entre des leucocytes et des cellules gliales.

Néanmoins, les capacités immunitaires des cellules microgliales ne sont pas aussi importantes que celles des leucocytes circulants. La microglie exerce son effet péjoratif via la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène (NADPH oxydase, IL-1B, IL-6, TNF-a) et MMP-9 [66]. Ces éléments jouent un rôle crucial dans l'augmentation de la perméabilité de la BHE, permettant

ensuite la migration des cellules périphériques. La microglie, et les macrophages résidents sont rapidement activés après l'agression ischémique, et produisent les médiateurs pro-inflammatoires. Le pic de prolifération microgliale survient 48 à 72h après l'évènement ischémique. Il se produit un mécanisme de recrutement des cellules périphériques qui est efficace dans un délai allant de quelques heures à quelques jours. Les neutrophiles sont les premières cellules périphériques à pénétrer dans la zone infarctée (entre 30 minutes et quelques heures), alors que les macrophages commencent à être abondants à J2, pour atteindre leur pic à J7 [67]. A contrario, les cellules microgliales activées exercent un rôle neuroprotecteur [68], probablement en partie grâce à leur capacité à éliminer l'excès d'excitotoxines de l'espace extracellulaire. De plus, la microglie a la capacité de produire des facteurs neurotrophiques variés qui sont impliqués dans la survie neuronale et dans la régénération cellulaire, après une agression cérébrale.



**Figure 1.6:** Modélisation des phénomènes inflammatoires suite un AVC, d'après Jin et al [66].

La figure 1.6 reprend, de manière simplifiée et schématique les phénomènes inflammatoires suite à un AVC, avec les effets délétères et bénéfiques que ceux-ci induisent. Si l'on en croit l'expérience de Breschi [59], ces phénomènes pourraient être le cœur de la physiopathologie de la crise à la phase aiguë d'un AVC, l'hypoxie en elle-même n'ayant pas fait la preuve de son implication dans l'hyperexcitabilité neuronale.

#### **2.2.4. Le rôle de l'hémorragie**

La survenue d'un remaniement hémorragique est un facteur de risque reconnu de crise de phase aiguë (cf. paragraphe 2.2.2). Les produits de dégradation des éléments figurés du sang, en particulier l'hémosidérine, peuvent induire une irritation locale facilitant la survenue d'une crise. Il a été montré expérimentalement que des dépôts de fer sur la surface corticale sont à même de déclencher des crises [69]. Cette hypothèse est étayée par le fait que les hémorragies focales dans le cadre d'une thrombose veineuse cérébrale sont plus souvent responsables d'évènements ictaux que les hémorragies profondes, que l'on peut rencontrer dans les populations hypertendues [70]. De plus, le remaniement hémorragique est pourvoyeur d'une réaction inflammatoire locale importante et précoce, qui est en elle-même facilitatrice de crise.

#### **2.2.5. Notion de perte neuronale sélective**

L'occlusion transitoire par la technique du filament de l'artère cérébrale moyenne chez des souris pendant moins de 15 minutes, permet de mettre en évidence une mort neuronale striatale différée, en l'absence de zone infarctée [71]. Le même phénomène est observé au niveau cortical, toujours en l'absence d'infarctissement, avec des occlusions transitoires de l'artère cérébrale moyenne (ACM) plus longues (30 minutes) [72]. Ces modèles animaux d'AIT révèlent après analyse histologique *post-mortem*, que des processus de mort cellulaire apoptotique se poursuivent après la reperfusion. Le même phénomène se produit après des temps d'occlusion artérielle conduisant à des infarctus constitués [73]. Guadagno et al [74] étudient en 2008 sept patients présentant un AVC ischémique sylvien total, reperfusés soit spontanément, soit après une

thrombolyse intraveineuse. Une TDM de perfusion est réalisée à la phase initiale, qui montre à chaque fois un *mismatch* avec une zone de pénombre importante. La zone finalement infarctée est repérée plusieurs jours plus tard en IRM, et n'est que de petite taille par rapport à l'hypoperfusion initiale. Chez six patients sur sept, la constitution ne concerne qu'une zone sous-corticale alors qu'il existait une hypoperfusion corticale initiale. Chez 6 de ces patients, il existait une réduction significative du traceur FMZ analysé en PET-TDM, de degré variable, affectant la zone non-infarctée, mais ayant subi l'hypoperfusion corticale initiale (cf. figure 1.7). Les auteurs de cette étude mettent en évidence dans cette analyse la perte neuronale sélective qui peut survenir dans la zone de pénombre reperfusée ne subissant pas d'infarctissement. Même si la physiopathologie spécifique de cette perte neuronale sélective n'est pas connue, il est probable que les phénomènes inflammatoires et d'excitotoxicité soient à l'origine de cette mort cellulaire, dont l'analyse histologique *post-mortem* révèle qu'elle est apoptotique. La perte neuronale sélective est importante à considérer, étant donnée la cinétique d'apparition qui s'installe durant la phase aiguë de l'AVC (la première semaine) et pourrait contribuer à la survenue d'une crise de phase aiguë.

La TDM de perfusion à la phase initiale d'un AVC est une imagerie fonctionnelle dont au moins un paramètre (le TTM) est corrélé positivement à la perte neuronale sélective qui survient dans les jours suivants, évalué par le C-FMZ PET.



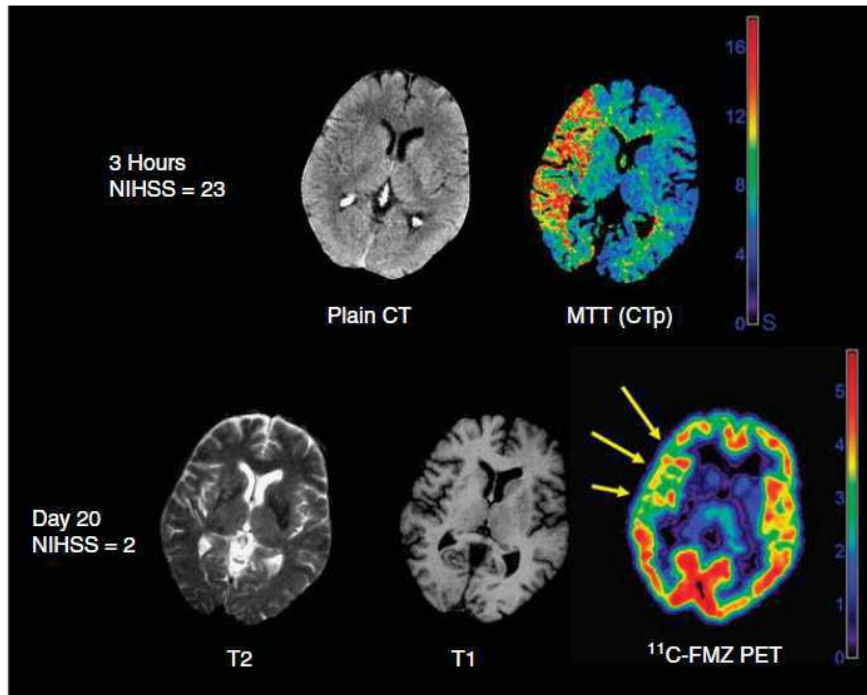


Figure 1.7: Perte neuronale sélective illustrée par un C-FMZ PET dans une zone de pénombre reperfusée, d'après Guadagno [74].

## 2.3. DIAGNOSTIC

### 2.3.1. Clinique

La sémiologie des crises précoces est en partie limitée par l'existence de déficits focaux plus ou moins importants, d'éventuels troubles phasiques ou de la vigilance secondaire à l'agression ischémique. De plus, jusqu'à 63% des crises ne sont pas reconnues par les patients eux-mêmes [18].

Elles sont néanmoins décrites comme étant le plus souvent simples, sans altération de la conscience dans la phase précoce, tandis que les crises tonico-cloniques généralisées (CTCG) sont davantage représentées parmi les crises tardives. Selon les études, 40 à 90% des crises sont partielles simples, ou complexes, avec altération de la Conscience [14, 17, 37, 41, 75]. Le tableau 2 reprend le sous-type de crises dans quelques-unes des études descriptives les plus récentes.

**Tableau 2** : Sous-types de crises parmi les crises vasculaires.

	Partielles simples	Partielles complexes	Partielles secondairement généralisées	CTCG*
Conrad et al, 2013 [37]	22.5%	16.3%	57.1%	NA
Procaccianti et al, 2012 [17]		59%		41%
Myint et al, 2006 [75]	66%	NA		33%
Bladin et al, 2000 [14]	53%			NA
De Reuck et al, 2008 [41]	72%		NA	

\* Crise Tónico-Clonique Généralisée

➤ **L'état de mal épileptique (EDME)** peut être un symptôme précoce d'AVC. Jusqu'à 25% des cas d'état de mal sont la conséquence d'un AVC dans la revue de Camilo en 2004 [21]. Dans leur cohorte de 3205 patients présentant un premier évènement ischémique ou hémorragique, Rumbach et al [76], retrouvent que 19% (n=31) des patients parmi les 159 qui ont présenté une crise, développent un EDME. Le seul facteur de risque statistiquement significatif retrouvé est un score de Rankin modifié avant l'évènement supérieur à 3, tandis que ni l'âge, ni le caractère ischémique ou hémorragique ne sont retenus. De plus, parmi ces patients, quatre présentent un EDME comme premier symptôme

de l'accident vasculaire. La grande majorité (22/31) de ces *status* survient à la phase tardive (définie dans cette série comme supérieure à 14 jours).

➤ **Les états de mal non convulsifs (EMNC)** : sont surreprésentés sur le plan clinique, à évoquer devant :

- Les signes discrets tels que des tremblements, des clignements de paupières ou un nystagmus chez un patient stuporeux
- L'état stuporeux ou confusionnel aigu sans cause avérée
- Un tableau d'AVC «plus» : patient âgé ayant fait un AVC avéré mais qui s'aggrave ou récupère moins vite qu'attendu

### 2.3.2. Paraclinique

➤ **ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIE (EEG)**

L'apport de l'électro-encéphalographie (EEG) est modéré dans l'indication de recherche de crise de phase aiguë.

La majorité (92% dans la série de Conrad) des enregistrements est en effet dépourvue d'anomalies spécifiques, voire normale. Environ un tiers (8.3% dans la série de Conrad [37]) permettent néanmoins de retrouver des anomalies paroxystiques, de manière ipsilatérale à la lésion. Dans une étude prospective de 151 patients admis en unité d'AVC pour un AIC (circulation antérieure) dont un EEG standard systématique a été réalisé chez tous les patients (pendant et après hospitalisation) ; et associé à un EEG-vidéo si détérioration neurologique, a permis de notifier une crise aiguë dans 25,2% des cas. Le suivi à distance, par l'entretien téléphonique sur la survenue ultérieure de crises a retrouvé 16% épilepsie vasculaire [40].

➤ **Signes EEG prédictifs indépendants de survenue d'une épilepsie vasculaire sont :**

- **Asymétrie tracé de fond sur 1er EEG**
- **Anomalies épileptiques sur 1er EEG**

**NB : L'EEG est non prédictif de survenue de crises aiguës**

- **Le diagnostic d'états de mal non convulsifs (EMNC)** sur vidéo-EEG est réalisé dans 59,4% si signes d'appel cliniques et dans 40,6% si systématique [34, 40].

#### **2.4. PRONOSTIC**

L'impact des crises de phase précoce sur la morbi-mortalité est incertain. Peu d'études s'y sont attachées de façon spécifique, et il est difficile d'étudier ce paramètre de façon indépendante, tant les facteurs de risque sont liés au devenir du patient. L'hypothèse physiopathologique qui sous-tend une potentielle aggravation du pronostic après une crise précoce, réside dans le fait que l'activité épileptiforme accélérant le métabolisme glucidique cérébral, provoque un stress métabolique supplémentaire, qui pourrait être à l'origine de lésions secondaires [27, 31]. Peu ou pas d'études expérimentales traitent de ce sujet spécifiquement, mais dans la recherche pharmaceutique d'agents neuroprotecteurs, Williams et al [77] en 2001 ont suggéré que la répétition des crises sur un modèle murin augmentait significativement la taille d'un AVC, et grevait le pronostic fonctionnel. Burneo et al [78] ont publié en 2009 une étude dédiée à l'impact des crises précoces sur le devenir d'une cohorte de plus de 5000 patients canadiens, ayant présenté un AVC ischémique ou hémorragique. La mortalité à 30 jours, à un an et le handicap à la sortie (mesuré par l'échelle de Rankin modifiée) sont significativement plus importants dans le groupe de patients ayant présenté une crise pendant l'hospitalisation (cf. tableau 3). Il n'y a pas de distinction faite entre crise de phase précoce et de phase tardive.

Tableau 3 : Impact des crises sur la morbi-mortalité après un AVC, d'après Burneo et al [78]

Variables	Overall	Occurrence of seizures		P-value
		Yes n = 138 (%)	No n = 4889 (%)	
Admission to ICU	515 (10.3%)	29 (21.0%)	486 (9.9%)	0.0001
Admission to stroke unit	1941 (38.6%)	40 (29)	1901 (38.9)	0.0001
Disposition (alive patients only)				
Acute care facility	336 (8%)	20 (22.2)	316 (7.7)	0.0001
Home	1899 (45.3%)	18 (20.04)	1881 (45.8)	
Long-term care facility	519 (12.4%)	19 (21.1)	500 (12.2)	
Rehabilitation facility	1368 (32.6%)	29 (32.2)	1339 (32.6)	
Other	73 (1.7%)	<5	69 (1.7)	
Length of hospital stay				
Mean (SD in days)	16.5 (0.3)	22.6 (2.6)	16.3 (0.3)	0.002
Disability at discharge				
Mean mRS (SD)	3.2 (0.03)	4.4 (0.1)	3.1 (0.03)	0.0001
Stroke fatality				
30-days	872 (17.3)	50 (36.2)	822 (16.8)	0.0001
1-year	1423 (28.3)	67 (48.6)	1356 (27.7)	0.0001

D'autres auteurs ont mis en évidence un pronostic significativement plus péjoratif dans le groupe des patients ayant présenté une crise de phase précoce : Arboix et al [79] en 1997 relèvent 37.9% de mortalité intra-hospitalière pour les patients avec crise, contre 14.4% pour ceux qui en sont libres, Reith et al [80] en 1997 observent une mortalité de 50% contre 20%, en analyse univariée, (non confirmé en analyse multivariée). Dans la cohorte du *Seizures After Stroke Study Group* [14], la survenue de crises précoces est associée à une mortalité accrue et un pronostic fonctionnel plus sévère.

Néanmoins dans d'autres études de population, les crises précoces ne sont pas retrouvées comme facteur indépendant de surmortalité ou d'aggravation du handicap à la sortie [27, 81, 13], après ajustement sur l'âge, la sévérité et la taille de l'AVC. Il est effectivement reconnu que la taille de l'AVC est d'une part corrélée au risque de survenue d'une crise précoce, et d'autre part au devenir du patient. Une étude retrouve même un meilleur pronostic fonctionnel en se basant sur la Scandinavian stroke scale [63]. En considérant que la survenue d'une

crise précoce est un facteur de risque de développer une épilepsie vasculaire [11, 82] on peut en partie estimer le pronostic de ces patients grâce aux études de devenir à long-terme de ceux ayant développé une épilepsie secondaire à l'AVC. Arntz et al [7] proposent en 2013 une analyse prospective de plus de 500 patients jeunes (18-50 ans) ayant souffert d'un AVC ischémique, hémorragique, ou d'un accident ischémique transitoire (AIT) défini comme un déficit neurologique focal rapidement régressif, sans symptôme positif associé, sans autre cause que vasculaire, et durant moins de 24h, et ayant développé une épilepsie. Ils observent que cette épilepsie est un facteur péjoratif indépendant de pronostic fonctionnel évalué par la mRS, uniquement dans le cadre des AVC ischémiques (OR 3.38 avec un intervalle de confiance à 95% entre 1.33 et 8.60).

## **2.5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

Les *guidelines* européens utilisent des antiépileptiques (AEs) dans le cadre de l'épilepsie vasculaire, mais leur utilisation prophylactique chez les patients présentant un AVC n'est pas recommandée [83]. Si le traitement en urgence d'un état de mal épileptique à la phase aiguë ne fait l'objet d'aucune discussion, une crise précoce brève pourrait ne pas nécessiter de traitement spécifique. En l'absence de recommandations, la décision de traiter ou non une première crise, qu'elle soit précoce ou tardive repose sur l'évaluation du bénéfice/risque. Il existe en effet de possibles effets délétères de certains AEs sur la récupération fonctionnelle dans les suites d'un AVC, et les interactions médicamenteuses, notamment l'induction enzymatique (phénytoïne, carbamazépine par exemple) rend leur utilisation d'autant plus délicate.

Dans une étude de 2007, Gilad et al [84] se proposent de comparer deux AEs (lamotrigine et carbamazépine) chez 64 patients ayant présenté un premier événement critique après un AVC. S'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur l'efficacité antiépileptique, le groupe traité par lamotrigine présente moins de sorties d'étude pour événement indésirable que le groupe carbamazépine (3% vs 31%,  $p=0.02$ ). D'autres études retrouvent une meilleure tolérance de la lamotrigine, par rapport à la

gabapentine ou à la carbamazépine, mais dans des populations hétérogènes de patients ayant une épilepsie symptomatique, mais dont l'étiologie vasculaire n'est pas la seule [85, 86].

Le levetiracetam a été évalué dans deux études prospectives ayant inclut un petit nombre de patients (35 et 34) ayant présenté des crises de phase tardive [87, 88], et semble présenter un bon profil d'efficacité (80% de patients libres de crise). Environ 15% des patients sortent de ces deux études pour effet indésirable. Les résultats d'une étude récente montrent qu'un traitement prophylactique chez des patients présentant une hémorragie intra-parenchymateuse peut ne pas être efficace sur la survenue de crises tardives [89]. La mise en route d'un traitement AE reste dans ces conditions à l'appréciation du clinicien. Les interactions médicamenteuses, notamment avec les salicylés et les anticoagulants oraux, communément utilisés après un AVC sont un élément décisionnel important.

Les données à l'appui des conclusions de cette étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable.

## **2.6. Cadre de l'étude**

Nous avons réalisé une étude cas-témoins chez des patients ayant subi un AVC avec et sans crises d'épilepsie, hospitalisés au service de rééducation de l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris, France.

## **2.7. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude retrospective, allant de 1999 à 2019.

## **2.8. Déroulement de l'étude**

Nous n'avons pris en compte que les crises survenant : i ) dans les 7 jours suivant l'AVC, définies comme des crises aiguës symptomatiques précoces et ii) pendant le séjour hospitalier pour rééducation neurologique de l'AVC avec un délai minimum de 7 jours post-AVC, définies comme des crises tardives. -les crises d'épilepsie (c'est-à-dire épilepsie liée à un accident vasculaire cérébral).

➤ **Trois critères ont été retenus pour juger de l'impact sur la récupération neurologique:**

- Évolution du score de Rankin modifié entre l'entrée et la sortie du service de rééducation
- Durée du séjour
- Mortalité

Nous avons apparié les patients victimes d'AVC avec et sans crises d'épilepsie par : type d'AVC (hémorragique ou ischémique versus hémorragie intracérébrale (ICH), pour les AVC ischémiques uniquement : existence d'un traitement endovasculaire (thrombolyse et/ou thrombectomie ) ou non ; ii) type de territoire (territoire artériel pour AVC ischémique et régions lobaires ou sous-corticales pour l'ICH) ; étendue ( étendue modérée : AVC lacunaire ; étendue intermédiaire : atteinte d'un seul territoire artériel (AVC ischémique) ou d'un seul lobe (hématome), étendue majeure : atteinte de plusieurs territoires artériels (AVC ischémique) ou de plusieurs lobes (ICH) ) ; côté lésionnel, et âge  $\pm$  15 ans. L'existence d'une localisation lobaire spécifique dans les cas d'ICH, d'infarctus



hémorragiques et le sexe ont également été pris en compte lorsque cela était possible. Lorsqu'une correspondance exacte n'a pas pu être trouvée, nous avons recherché la meilleure correspondance concernant: le type de trait, le type de territoire, l'étendue, le côté et l'âge.

## **2.9. Critères d'inclusions et de non inclusions**

Pour tous les patients victimes d'AVC (avec ou sans crises d'épilepsie), les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les suivants:

### **2.9.1. Critères d'inclusion**

Les patients consécutifs hospitalisés dans le service de rééducation neurologique de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière pour la rééducation d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique récent de moins de 3 mois entre 1999 et 2019.

### **2.9.2. Critère de non inclusion**

- Antécédent d'épilepsie
- Pathologie comorbide progressive pouvant influencer la récupération neurologique : Pathologie tumorale cérébrale comorbide
- Maladie neurodégénérative comorbide (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose en plaques (SEP))
- Traitement antiépileptique pour une autre pathologie (psychiatrique, douleur)
- Initiation d'un traitement antiépileptique à titre préventif pendant l'hospitalisation

## **2.10. Saisie et analyses statistiques des données**

Les données ont été saisies sur Excel 2007.

Les patients avec crises ont été comparés à des patients appariés sans crise en utilisant les variables numériques du test de rang signé de Wilcoxon et le test de McNemar pour les variables binaires. Les mêmes tests ont été effectués sur des patients appariés en début de crise et sur des patients appariés en fin de crise indépendamment. Les patients avec des crises ont été comparés entre ceux avec des crises précoces et ceux avec des crises tardives en utilisant le test de

Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables numériques et le test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant R 4.2.2. (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche. URL <https://www.R-project.org/>.)

### **3. Résultats**

#### **3.1. Population globale**

Sur la période 1999-2019, 408 patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été admis dans le service de rééducation neurologique pour une rééducation post-AVC. Parmi eux, 59 patients ont eu des crises d'épilepsie dont quatre patients ont été exclus en raison d'un manque d'appariement correct avec les cas-témoins.

Cinquante et cinq (55) patients présentant des crises ont ainsi été correctement appariés pour le type d'AVC, le territoire, l'étendue, le côté et l'âge des patients ayant subi un AVC sans épilepsie (voir tableau 4.1). Les patients victimes d'un AVC avec crises d'épilepsie et les patients ayant subi un AVC seul étaient identiques en termes d'âge moyen, de proportion de femmes, de facteurs de risque cardiovasculaire ou d'étiologies d'AVC, score de Rankin modifié moyen à l'entrée (tableau 4.1).

Pour les AVC hémorragiques, l'appariement a été strictement respecté en termes de territoires sous-corticaux ou lobaires exacts à l'exception d'un appariement en territoire lobaire où un patient avec convulsions et une HIC frontale droite a été apparié à un patient sans crise avec une HIC fronto-pariétale droite. L'emplacement exact, des accidents vasculaires cérébraux est décrit dans le tableau 4.2.

#### **3.2. Patients victimes d'un AVC avec convulsions**

Parmi les patients présentant des convulsions, il y avait 15 cas de convulsions précoces survenant dans les 7 jours suivant l'AVC et 36 cas de convulsions tardives survenant au cours d'un séjour hospitalier dans l'unité de réadaptation neurologique. Quatre patients ont eu à la fois des crises précoces et tardives (tableau 4.3).

Le type de crise prédominant était la crise focale motrice sans évolution vers la crise convulsive bilatérale. La plupart des patients ayant subi un AVC avec des convulsions ont bien répondu aux médicaments anticonvulsivants et étaient en monothérapie, principalement par le lévétiracétam. Seuls 5 patients avec des

crises d'apparition tardive ont eu besoin immédiatement d'un anticonvulsivant une polythérapie (trois patients en état focal tardif) ou un renforcement médicamenteux (rechute chez deux patients).

Les médicaments anticonvulsivants ont été arrêtés pendant le séjour à l'hôpital chez un patient présentant des crises précoces et chez deux (2) patients présentant des crises tardives. Un patient avec une crise précoce n'a pas été traité du tout avec des médicaments anticonvulsivants.

### **3.3. Impact des convulsions post-AVC.**

### **3.4. Population globale**

Dans l'analyse globale, la différence entre les patients victimes d'AVC avec et sans crise n'a pas montré de différence significative sur les trois paramètres testés (évolution du score de Rankin modifié, durée de séjour et mortalité) (voir tableau 4.1).

Cependant, il y avait une tendance pour les patients victimes d'AVC avec des convulsions à avoir un changement plus négatif du score de Rankin ( $p = 0,074$ ).

Les patients victimes d'un AVC avec convulsions avaient une durée moyenne d'hospitalisation plus élevée (104 jours) que les patients victimes d'un AVC sans convulsions (92 jours), mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,136$ ).

#### **3.4.1. Crises tardives et précoces chez les patients victimes d'un AVC vs patients d'AVC appariés sans crises**

Lors de la différenciation entre les populations de crises précoces et tardives (à l'exclusion des quatre patients qui ont eu les deux types de crises), il y avait des résultats statistiquement significatifs entre le groupe d'AVC avec crises d'apparition tardive et la population d'AVC appariés sans crise en termes de

- Évolution du score de Rankin : meilleure évolution chez les patients victimes d'AVC sans crise ( $p = 0,011$ )
- durée de séjour : durée de séjour plus courte chez les patients victimes d'un AVC sans crise ( $p = 0,004$ )

Mais aucune différence de mortalité entre les groupes de crises d'épilepsie tardive et d'AVC sans crise.

Les patients victimes d'AVC avec crises précoces ne différaient pas des patients victimes d'AVC sans crises en termes d'évolution du score de Rankin, de durée de séjour ou de mortalité.

Les patients avec des crises avec une durée de séjour plus longue que les patients sans crise (plus de 30 jours) étaient 60 % à avoir un AVC ischémique dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne, tandis que les patients avec des crises avec une durée de séjour plus courte que les patients sans crise étaient 46,1% d'avoir un AVC hémorragique lobaire

### **3.4.2. Crises tardives vs crises précoces**

Lorsque les populations de patients victimes d'un AVC avec des crises d'épilepsie précoces et tardives ont été comparées (à l'exclusion des quatre patients qui ont eu les deux types de crises), il y avait à nouveau des résultats statistiquement significatifs en termes de

- évolution du score de Rankin : meilleure évolution chez les patients AVC avec crises précoces ( $p= 0,024$ )
- durée de séjour : durée de séjour plus courte chez les patients ayant subi un AVC avec des crises précoces ( $p = 0,044$ )

Encore une fois, aucune différence de mortalité entre les groupes d'AVC tardifs et précoces.

## **4. Commentaires et Discussion**

### **4.1. Population globale**

Il est prouvé que la sévérité initiale de l'AVC est à la fois un facteur de risque de mauvaise récupération fonctionnelle et de survenue de convulsions, elles-mêmes facteur de risque de mauvaise récupération de l'AVC. Pour tenter de contourner ce raisonnement circulaire, nous avons mené la première étude cas-témoins, qui à notre connaissance, appariait exactement les patients victimes d'AVC avec et sans crises d'épilepsie sur des critères de gravité ou d'autres variables pouvant influencer le résultat: type d'AVC (ischémique versus hémorragique), type de traitement précoce de l'AVC (thrombolyse, thrombectomie), emplacement exact de l'AVC, étendue de l'AVC, côté de l'AVC et âge au moment de l'AVC. Cette étude cas-témoin nous a permis de démontrer que l'épilepsie liée à un AVC en soi a un impact négatif sur la rééducation précoce alors que les crises symptomatiques précoces n'ont pas d'impact négatif sur la récupération fonctionnelle.

### **4.2. Épilepsie précoce liée à un AVC**

Avec le vieillissement de la population mondiale et la prévalence accrue de survivants post-AVC qui en résulte, le nombre de patients atteints d'épilepsie liée à un AVC devrait augmenter. L'épilepsie précoce liée à un AVC représentait 9,8 % de notre cohorte d'AVC. Ceci est conforme aux études récentes qui ont examiné la prévalence à long terme de l'épilepsie liée à l'AVC selon les nouvelles définitions de l'ILAE, ce qui signifie qu'une seule crise post-AVC symptomatique à distance non provoquée > 7 jours après l'AVC est considérée comme une épilepsie structurelle en raison du haut (> 60%) risque de récurrence dans les 10 prochaines années [90, 91]. Cependant, dans notre étude cas-témoin, nous ne nous sommes intéressés qu'aux crises survenant lors d'une hospitalisation en unité de rééducation neurologique. Notre durée moyenne d'hospitalisation était de 104 jours pour les patients victimes d'AVC avec crises contre 92 jours pour les patients victimes d'AVC sans crises. Il est donc clair que notre chiffre de 9,8% d'épilepsie liée à un AVC est une sous-estimation et ne

reflète pas la véritable prévalence de l'épilepsie liée à un AVC dans notre population, car des crises peuvent avoir eu lieu après la sortie de l'hôpital. Des études dédiées ont montré que la majorité des épilepsies liées à l'AVC se développaient dans les 24 mois suivant l'AVC avec un doublement du nombre entre 6 mois et 2 ans puis un plateau [92]. Les chiffres de prévalence issus d'un suivi à plus long terme de notre cohorte devraient donc être significativement plus élevés et cette fois discordants avec les études de la littérature. Cela est probablement dû au fait que notre série de cas a été sélectionnée pour le besoin de rééducation, généralement pour des déficits permanents du langage ou de la motricité, indiquant une gravité plus élevée de l'AVC et donc un risque plus élevé d'épilepsie liée à l'AVC.

#### **4.3. Fenêtre de temps pour l'impact des crises sur la récupération fonctionnelle**

Le seuil temporel pour les crises symptomatiques aiguës ( $\leq 7$  jours) par rapport aux crises symptomatiques éloignées ( $> 7$  jours) après un AVC a été défini, en supposant des mécanismes physiopathologiques fondamentalement différents. Les crises précoces sont supposées être causées par des processus potentiellement transitoires dans la phase aiguë après un AVC, y compris l'hypoxie, le changement de perfusion cérébrale, le dysfonctionnement métabolique neuronal et l'excitotoxicité ainsi que la perturbation de la barrière hémato-encéphalique [93, 94].

Les crises tardives, c'est-à-dire l'épilepsie liée à un accident vasculaire cérébral, sont supposées être causées par i) les lésions cérébrales permanentes et ii) un processus ultérieur d'épileptogenèse déclenché par une cascade neuro-inflammatoire. De multiples médiateurs inflammatoires libérés pour réparer les lésions cérébrales (tels que les cytokines, le complément, les prostaglandines et les facteurs de croissance) entraînent un dysfonctionnement neuronal et astroglial et, par conséquent, une altération de la transmission synaptique, une hyperexcitabilité, une perte neuronale, une gliose et une neurogenèse aberrante [93,95,96]. Des études sur la récupération après un AVC montrent que les 6

premiers mois après l'AVC sont une période critique pour la récupération. Plus précisément, la récupération motrice post-AVC suit principalement une trajectoire non linéaire qui atteint des niveaux asymptotiques quelques mois après la blessure [97, 98]. Ce modèle suggère l'existence d'une période de plasticité accrue au cours de laquelle le patient semble être plus réactif au traitement, la soi-disant «fenêtre critique» pour la récupération. Il semble donc logique que les facteurs externes intervenant durant cette fenêtre temporelle soient particulièrement cruciaux. Le cerveau humain, après des dommages dus à l'AVC, a la capacité de restaurer sa fonction, grâce à l'utilisation de réseaux de neurones distribués, qui sont situés dans les régions qui n'ont pas été touchées par l'infarctus cérébral. Un processus dysfonctionnel tel qu'une activité épileptique affectant ces réseaux de neurones distribués perturberait logiquement les processus de récupération alors que les crises précoces peuvent être considérées comme un symptôme d'AVC reflétant sa gravité. Comme dans notre étude rétrospective, des études prospectives ont déjà montré un impact négatif des crises tardives sur la récupération fonctionnelle.

Dans une étude prospective portant sur 151 patients ayant subi un AVC ischémique aigu de la circulation antérieure, Bentes et al. ont découvert que les crises symptomatiques, mais pas les crises aiguës, étaient des prédicteurs indépendants du résultat fonctionnel au cours de la première année après un AVC [28]. Dans cette étude, la gravité de l'AVC a été estimée par la taille de l'AVC sur l'imagerie CT. Dans une autre étude de cohorte prospective portant sur 537 jeunes survivants d'un AVC (âgés de 18 à 50 ans) ayant subi un premier AVC ischémique ou hémorragique, une analyse de régression multiple a révélé que l'épilepsie était un prédicteur indépendant d'un mauvais résultat fonctionnel après un AVC ischémique évalué par le score de Rankin modifié [7]. Dans cette dernière étude, la gravité a été évaluée par l'échelle NIH Stroke Scale et le score de Rankin modifié. Les covariables du modèle d'analyse de régression multiple utilisé pour éliminer les facteurs de confusion potentiels étaient: le sexe, l'âge au moment du suivi, la durée du suivi, le score de Rankin modifié et l' AVC



récurrent. Ni l'emplacement ni l'étendue de l'AVC n'ont été inclus dans ce modèle. Dans les quelques études n'ayant pas mis en évidence d'impact négatif des crises sur la récupération fonctionnelle, les patients avec crises présentaient à l'admission une sévérité d'AVC plus importante que celle des patients sans crises ce qui représente évidemment un biais majeur [5, 100]. Contrairement à d'autres études, nous n'avons pas trouvé d'impact négatif des crises précoces [28, 101] ou tardives [102] sur la mortalité. Nos résultats sont conformes à ceux du Registre des AVC de Dijon [103] basé sur la population. Dans cette étude, les auteurs ont démontré que les risques plus élevés de mortalité à 1 mois et à 1 an chez les patients présentant des crises précoces disparaissaient après ajustement pour la gravité de l'AVC et d'autres facteurs de confusion soulignant l'importance d'un appariement correct.

#### **4.4. Des effets potentiellement confondants**

Le processus de récupération des patients post-AVC est extrêmement hétérogène, en raison, comme déjà mentionné, de l'ampleur de l'AVC, du degré de régénération spontanée, du phénomène de neuroplasticité, mais aussi du choix des médicaments, et de la rééducation appropriée [104]. Ainsi, dans notre étude, les facteurs de confusion potentiels pourraient être: i) des techniques de réadaptation neurologique différentes entre les deux groupes avec et sans crises et ii) l'administration d'un anticonvulsivant (TSA) à des patients victimes d'AVC connus pour influencer négativement le résultat fonctionnel [99]. Concernant le premier facteur de confusion potentiel, du fait que notre design monocentrique, le type de rééducation, la fréquence des séances et les techniques de rééducation utilisées ne différaient pas entre les groupes. Concernant le deuxième facteur de confusion potentiel, les effets secondaires des TSA ont effectivement été discutés comme des menaces potentielles pour une réadaptation réussie, l'idée étant que les effets secondaires peuvent entraver la participation aux exercices physiques ainsi que la fonction cognitive [8]. Mais dans notre étude, les patients victimes d'AVC avec crises précoces (contrairement aux recommandations de ne pas traiter les crises symptomatiques

aiguës) et tardives ont été traités par des médicaments antiépileptiques, principalement du lévétiracétam, en monothérapie, et seuls les patients atteints d'épilepsie liée à un AVC ont présenté une moins bonne récupération fonctionnelle. Cela suggère que l'utilisation des TSA pourrait être un indicateur de crises

ou d'accidents vasculaires cérébraux plus graves plutôt que les TSA eux-mêmes ayant un effet indésirable.

#### **4.5. Implications cliniques**

Le fait qu'aucun effet potentiellement délétère des crises précoces sur la récupération neurologique n'ait été trouvé soutient les recommandations actuelles de ne pas traiter systématiquement les crises symptomatiques aiguës après un AVC.

A l'inverse, l'effet négatif de la survenue de crises tardives, le plus souvent isolées, plaide en faveur de l'administration du traitement dès la première crise tardive et s'inscrit donc dans la révision de la définition ILAE de l'épilepsie.

#### **4.6. Limites et force de l'étude**

Notre analyse était rétrospective, basée sur les dossiers médicaux et épileptiques et nous reconnaissons les limites d'une étude rétrospective. De plus, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, la récupération fonctionnelle a été jugée sur l'évolution du score de Rankin modifié, moins pertinent que le score NIHSS pour une évaluation détaillée de cette récupération. Malheureusement, bien que nous disposions d'un score NIHSS pour tous les patients établis au moment de leur admission à l'unité neurovasculaire, le score manquait au moment de la sortie de l'hôpital pour rééducation et n'a pas pu être reconstitué de manière fiable en utilisant uniquement les données cliniques recueillies dans les dossiers cliniques.

La principale force de notre étude est la qualité et la précision de l'appariement. La conception monocentrique nous a également permis de collecter des informations de manière systématique et de nous assurer que tous les patients

(avec et sans crises) ont reçu les mêmes techniques de rééducation, ce qui réduit le risque de biais.

## **Conclusion**

Notre chiffre de 9,8% d'épilepsie liée à un AVC est une sous-estimation et ne reflète pas la véritable prévalence de l'épilepsie liée à un AVC dans notre population, nous avons retrouvé des valeurs statistiquement significatives en terme : de meilleure évolution de score de Rankin modifié chez les patients AVC avec crises précoces ( $p=0,024$ ) comparés aux patients AVC avec crises tardives ; de la durée de séjour plus courte chez les patients ayant subi un AVC avec des crises précoces ( $p=0,044$ ). Nous n'avons trouvé aucune différence de mortalité entre les groupes d'AVC tardifs et précoces. Il s'agit de l'une des premières études impartiales à montrer que l'épilepsie liée à l'AVC en soi joue un rôle négatif dans la phase de rééducation précoce des patients victimes d'un AVC.

**Conflit d'intérêt:** Aucun des auteurs n'a de conflit d'intérêt à divulguer.

## Les tables:

**Tableau 4.1:** paramètres descriptifs et d'appariement : type d'AVC, emplacement du traitement endovasculaire précoce de l'AVC, étendue, côté, âge, sexe

	Course avec convulsions N=55	AVC sans crise N=55	‡
<b>Correspondant à paramètres</b>			
Sexe (Femme)	29 (52,73 %)	27 (49,09%)	0,803
Âge au moment de l'AVC (ans)	73,10 [61,75, 78,00]	72,00 [63,75, 77,60]	0,438
Type d'AVC et traitement			
<i>ischémique</i>	35 (63,64 %)	35 (63,64%)	
<i>Secondaire infarctus</i>	12 (21,82 %)	12 (21,82 %)	
<i>Thrombolyse / thrombectomie</i>	10 (18,18 %)	10 (18,18 %)	
<i>Hémorragie (ICH)</i>	20 (36,36 %)	20 (36,36 %)	
Emplacement de l'AVC			
1) <i>ischémique</i>			
<i>cérébral moyen artère</i>	23 (41,82%)	23 (41,82%)	
<i>postérieur cérébral</i>			
<i>artère</i>	4 (7,27 %)	4 (7,27 %)	
<i>jonctionnel</i>	2 (3,64 %)	2 (3,64 %)	
<i>multi-territoire</i>	6 (10,9 %)	6 (10,9 %)	
2) <i>ICH</i>			
<i>lobaire</i>	14 (25,45 %)	14 (25,45 %)	
<i>sous-cortical</i>	4 (7,27 %)	4 (7,27 %)	
<i>intraventriculaire</i>	1 (1,82 %)	1 (1,82 %)	

<i>hémisphérique</i>	1 (1,82 %)	1 (1,82 %)	
<b>Étendue de la lésion</b>			
<i>Modéré</i>	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
<i>Intermédiaire</i>	27 (49,09 %)	27 (49,09 %)	
<i>Majeur</i>	28 (50,91 %)	28 (50,91 %)	
<b>Côté</b>			
<i>Droite</i>	25 (45,45 %)	25 (45,45 %)	
<i>Gauche</i>	28 (50,91 %)	28 (50,91 %)	
<i>Bilatéral</i>	2 (3,64 %)	2 (3,64 %)	
<b>Cardiovasculaire</b>	<b>risque</b>		
<b>facteurs</b>			
<i>ETS</i>	32 (58,18%)	32 (58,18%)	1.000
<i>Diabète</i>	8 (14,55 %)	8 (14,55 %)	1.000
<i>Maladie cardiaque</i>	19 (34,55 %)	17 (30,91 %)	0,803
<i>Tabac</i>	11 (20,00%)	14 (25,45 %)	0,646
<i>Dyslipidémie</i>	19 (34,55 %)	17 (30,91 %)	0,803
<i>Coup précédent</i>	9 (16,36 %)	13 (23,64%)	0,423
<b>Étiologie de l'AVC</b>			
<i>Athérome</i>	4 (7,27 %)	5 (9,09 %)	1.000
<i>Occlusion/ sténose</i>	15 (27,27 %)	9 (16,36 %)	0,211
<i>Cardioembolique</i>	12 (21,82 %)	11 (20,00%)	1.000
<i>Trouble de la coagulation</i>	4 (7,27 %)	2 (3,64 %)	0,617
<i>Dissection</i>	1 (1,82 %)	2 (3,64 %)	1.000
<i>ETS</i>	8 (14,55 %)	14 (25,45 %)	0,114
<i>Angiopathie</i>	3 (5,45 %)	1 (1,82 %)	0,617

<i>Autre</i>	2 (3,64 %)	2 (3,64 %)	1.000
<i>Non trouvé</i>	6 (10,91 %)	9 (16,36 %)	0,547
<b>mRankin à l'admission</b>	4,00 [3,00, 4,00]	4,00 [3,00, 4,00]	0,555
<b>mRankin à décharge</b>	3,00 [2,00, 4,00]	3,00 [1,00, 3,00]	0,094
<b>de mRankin ( sortie - admission)</b>	-1.00 [-1.00, 0.00]	-1.00 [-1.00, 0.00]	0,074
<b>Durée du séjour</b>	104,00 [42,75, 199,50]	92,00 [44,00, 135,00]	0,136
<b>Mortalité , n (%)</b>	1 (1,82 %)	2 (3,64 %)	1.000

Remarques: Les données sont données sous forme médiane [premier quartile, troisième quartile] pour les variables continues et sous forme de nombre (pourcentages) pour les variables catégorielles. ‡ Le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les groupes pour les variables numériques et le test de McNemar pour les variables binaires.

Abréviations : HTA = Hypertension ; ICH = Intracérébral hémorragie

Tableau 4.2: Emplacement exact des lésions.

	Course avec convulsion s N=55	AVC sans crise N=55
<b>ischémique coups</b>		
<b>Territoire de l'artère cérébrale moyenne (MCA)</b>		
<i>MCA totale</i>	<b>16</b>	<b>16</b>
<i>ACM superficielle</i>	<b>6</b>	<b>6</b>
<i>MCA profonde</i>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Territoire de l'artère cérébrale postérieure (ACP)</b>		
<b>4</b>	<b>4</b>	
<b>Territoire jonctionnel</b>		
<i>artère cérébrale antérieure (ACA) + MCA</i>	<b>1</b>	<b>1</b>
<i>ACA-MCA et MCA-PCA</i>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Territoires multiples</b>		
<i>MCA + PCA</i>	<b>2</b>	<b>2</b>
<i>artère choroïdienne antérieure</i>	<b>1</b>	<b>1</b>
<i>ACA + MCA</i>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Hémisphérique</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>bilatéral</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>PCI</b>		
<b>Lobaire</b>		

<i>frontale</i>	<b>4</b>	<b>3</b>
<i>fronto -pariétal</i>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>fronto -insulaire</i>	<b>1</b>	<b>1</b>
<i>temporale</i>	<b>1</b>	<b>1</b>
<i>pariétale</i>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>Hémisphérique</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Capsulo-thalamo-lenticulaire</b>		
<i>lenticulaire</i>	<b>1</b>	<b>1</b>
<i>capsulo -lenticulaire</i>	<b>1</b>	<b>1</b>
<i>capsulo -thalamique</i>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Intraventriculaire</b>	<b>1</b>	<b>1</b>



Tableau 4.3: Les caractéristiques des crises

	<b>Crises précoces n=15</b>	<b>Crises tardives n=36</b>	<b>Crises précoces et tardives n=4</b>
Moment de l'événement			
<b>inaugural</b>	8	-	3
<b>≤ 24 heures</b>	4	-	1
<b>2-5 jours</b>	3	-	0
<b>7 jours &lt; ≤ 1 mois</b>	-	11	2
<b>1 mois &lt; ≤ 6 mois</b>	-	17	2
<b>6 mois</b>	-	8	0
Type de crises			
<b>Crises focales</b>	6	25	4
<i>Crises focales motrices</i>	3	10	4
<i>Crises focales avec troubles de la conscience</i>	2	10	0
<i>Statut focal</i>	1	3	0
<i>cloniques bilatérales</i>	1	2	1
<i>Crises focales évoluant vers un état tonico-clonique bilatéral</i>	0	1	0
<b>Crises tonico-cloniques</b>	8	11	4
<b>Non spécifié</b>	1	0	0
<b>Aucune réponse aux médicaments</b>	0	1	1
Médicament anticonvulsivant			
<i>Lévétiracétam monothérapie</i>	12	18	3
<i>Lamotrigine monothérapie</i>	1	4	0
<i>Valproate en monothérapie</i>	1	1	1

<i>Monothérapie à la phénytoïne</i>	0	2	0
<i>Eslicarbazépine monothérapie</i>	0	1	0
<i>Gabapentine monothérapie</i>	0	1	0
<i>Carbamazépine en monothérapie</i>	0	1	0
<i>Clobazam monothérapie</i>	0	1	0
<i>Carbamazépine + clobazam</i>	0	1	0
<i>Lévétiracétam + clonazéпам</i>	0	1	0
<i>Lacosamide + clobazam + valproate</i>	0	1	0
<i>Lacosamide + Lévétiracétam</i>	0	1	0
<i>Lamotrigine + Phénytoïne</i>	0	1	0
<i>Pas de médicament anticonvulsivant</i>	2	2	0

## Résumé :

**Contexte :** Bien que les convulsions soient une complication courante après un AVC, peu de preuves scientifiques sont disponibles sur l'impact des convulsions sur la récupération neurologique précoce. L'objectif était de clarifier l'impact de l'épilepsie en soi sur la réadaptation précoce. **Méthodes :** nous avons réalisé une étude cas-témoins chez des patients ayant subi un AVC avec et sans crises d'épilepsie, hospitalisés au service de rééducation de l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris, France, entre 1999 et 2019. Trois critères ont été retenus pour juger de l'impact sur la récupération neurologique : évolution du score de Rankin modifié entre l'entrée et la sortie du service de rééducation, la durée du séjour et la mortalité.

**Résultats :** durant la période d'étude, 408 patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été admis dans le service. Parmi eux, 59 patients ont eu des crises d'épilepsie dont quatre patients ont été exclus en raison d'un manque d'appariement correct avec les cas témoins. Parmi les patients présentant des convulsions, il y avait 15 cas de convulsions précoces survenant dans les 7 jours suivant l'AVC et 36 cas de convulsions tardives survenant au cours d'un séjour hospitalier dans l'unité de réadaptation neurologique. Quatre patients ont eu à la fois des crises précoces et tardives (tableau 3). Lors de la différenciation entre les populations de crises précoces et tardives (à l'exclusion des quatre patients qui ont eu les deux types de crises), il y avait des résultats statistiquement significatifs entre le groupe d'AVC avec crises d'apparition tardive et la population d'AVC appariés sans crise en termes de : meilleure évolution du score de Rankin dans le groupe AVC sans crise ( $p=0,011$ ), la durée de séjour plus courte chez les patients victimes d'un AVC sans crise ( $p=0,004$ ), mais aucune différence de mortalité entre les groupes de crises d'épilepsie tardive et d'AVC sans crise. Lorsque les populations de patients victimes d'un AVC avec des crises d'épilepsie précoces et tardives ont été comparées, il y avait à nouveau des résultats statistiquement significatifs en termes : de l'évolution du score de Rankin chez les patients AVC avec crises précoces ( $p=0,024$ ), de la durée de séjour plus courte chez les patients ayant subi un AVC avec des crises précoces ( $p=0,044$ ). Encore une fois aucune différence de mortalité entre les groupes d'AVC tardifs et précoces. **Commentaires et discussion :** le fait qu'aucun effet potentiellement délétère des crises précoces sur la récupération neurologique n'ait été trouvé soutient les recommandations actuelles de ne pas traiter systématiquement les crises symptomatiques aiguës après un AVC. A l'inverse, l'effet négatif de la survenue de crises tardives, le plus souvent isolées, plaide en faveur de l'administration du traitement dès la première crise tardive et s'inscrit donc dans la révision de la définition ILAE de l'épilepsie. **Conclusion :** nous avons démontré que les crises tardives, et non précoces, avaient un impact négatif sur la récupération fonctionnelle neurologique. Il s'agit de l'une des premières études impartiales à montrer que l'épilepsie liée à l'AVC en soi joue un rôle négatif dans la phase de rééducation précoce des patients victimes d'un AVC.

**Mots clés :** AVC, crises tardives, crises précoces, score de Rankin modifié.

## Références

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475-82.
2. Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF, et al. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol* 2019 Jan; 26(1):18-e3. doi: 10.1111/ene.13813.
3. Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M, et al. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke* 2013; 44:605–11.
4. Zhang C, Wang X, Wang Y, et al. Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2014 Dec; 108(10):1806-16. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.030.
5. Paolucci S, Silvestri G, Lubich S et al. Poststroke late seizures and their role in rehabilitation of inpatients. *Epilepsia* 1997; 38:266-70.
6. Bentes C, Peralta AR, Martins H, et al. Seizures, electroencephalographic abnormalities, and outcome of ischemic stroke patients. *Epilepsia Open* 2017; 2:441–52.
7. Arntz RM, Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, et al. Epilepsy after TIA or stroke in young patients impairs long-term functional outcome: the FUTURE Study. *Neurology* 2013; 81:1907–13.
8. Zelano, J. Prognosis of poststroke epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2020; 104(Pt B):1062-73.
9. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004; 363 :1184-6.
10. Giroud M, Gras P, Fayotte H, et al. Early seizures after acute stroke : a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994 ; 35:959-64.
11. Lamy, C. et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003 ; 60 :400-4.
12. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL et al. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001; 57 :200-6.

13. Kilpatrick CJ, et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch. Neurol* 1990 ; 47 :157-60.
14. Bladin CF, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch. Neurol* 2000 ; 57 :1617–22.
15. Lacman M, Golimstok A, Norscini J, et al. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993 ; 34 :141-43.
16. Zelano J, Larsson D, Kumlien E, et al. Crises pré-AVC : une enquête nationale basée sur un registre. Elsevier Ltd 2017 ; 49: 25-9. Doi : 10.1016/j.saisie.2017.05.010.
17. Procaccianti G, Zaniboni A, Rondelli F, et al. Seizures in acute stroke: incidence, risk factors and prognosis. *Neuroepidemiology* 2012 ; 39 :45–50.
18. Blum DE, Eskola J, Bortz JJ, et al. Patient awareness of seizures. *Neurology* 1996 ; 47 :260-4.
19. Chung JM. Seizures in the acute stroke setting. *Neurol. Res* 2014; 36:403-6.
20. Menon B, Shorvon SD. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 87:1-11.
21. Jennett B, Posttraumatic epilepsy. *Adv. Neurol* 1979; 22:137-47.
22. Rodan LH, et al. Seizures during stroke thrombolysis heralding dramatic neurologic recovery. *Neurology* 2006 ; 67 :2048–9.
23. Lee SK, et al. Reperfusion cellular injury in an animal model of transient ischemia. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2004 ; 25 :1342–7.
24. Harston GWJ, Sutherland BA, Kennedy J, et al. The contribution of L-arginine to the neurotoxicity of recombinant tissue plasminogen activator following cerebral ischemia: a review of rtPA neurotoxicity. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010 ; 30 :1804-16.
25. Misirli H, et al. Seizure development after stroke. *Int. J. Clin. Pract.* 2006 ; 60 :1536-41.
26. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 1988 ; 19 :1083-92.

27. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2004 ; 35 :1769-75.
28. Bentes C, Pimentel J, Ferro JM. Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 2001 ; 12 :331-4.
29. Ross DT, Ebner FF. Thalamic retrograde degeneration following cortical injury: an excitotoxic process? *Neuroscience* 1990 ; 35 :525-50.
30. De Reuck J. AVCconvulsions etépilepsie*Neurol. Neurochir. Pol.*, 2007 ; 41 :1-6.  
D E R EUCK J. AVCconvulsions etépilepsie.*Neurol. Neurochir. Pol.* , 2007, 41 : 1-6  
D E R EUCK J. AVCconvulsions etépilepsie.*Neurol. Neurochir. Pol.* , 2007, 41 : 1-6  
D E R EUCK J. AVCconvulsions etépilepsie.*Neurol. Neurochir. Pol.* , 2007, 41 : 1-6
31. Reith J, Jørgensen HS, Nakayama H, et al. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 1997 ; 28 :1585-9.
32. Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G. Les crises précoces sont elles predictives de l'épilepsie après un accident vasculaire cerebral? Résultats d'une etude basée sur la population. *Neuroépidémiologie* 2015; 45 :50-8.
33. Naylor J, Thevathasan A, Churilov L, et al. Association between different acute stroke therapies and development of post stroke seizures. *BMC Neurol* 2018; 18: 61.
34. Belcastro V, Vidale S, Gorgone G, et al. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. *J Neurol* 2014; 261: 2136–42.
35. Mohammad A, Alain L, Eyad A, et al. Incidence, predictors, and outcome of early seizures after mechanical thrombectomy. *J Neurol Sci.* 2019 Jan 15; 396: 235-39. Doi: 10.1016/j.jns.2018.11.033

36. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018;17(2):143-52.
37. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, et al. Seizures after cerebrovascular events: Risk factors and clinical features. *Seizure* 2013 ; 22 :275–82.
38. Wang G, Jia H, Chen C, et al. Analysis of risk factors for first seizure after stroke in Chinese patients. *BioMed Res. Int.* 2013 ; 70 :28-71.
39. Benbir G, Ince B, Bozluolcay M. The epidemiology of post-stroke epilepsy according to stroke subtypes. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006 ; 114 :8–12.
40. Bentes C, Martins H, Peralta AR, et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy. *Epilepsia Open* 2018 ; 3 : 203–12.
41. De Reuck J, De Groote L, Van Maele G. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct. *J. Neurol. Sci.* 2008 ; 271 :127–30.
42. Onder H, Arsava EM, Topcuoglu MA. Do video-EEG monitoring findings in ICU patients with acute stroke predict development of seizures and survival during follow-up? *Clin. EEG Neurosci.* 2017 ; 48 :417–21.
43. Strzelczyk A, Haag A, Raupach H, et al. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J. Neurol.* 2010 ; 257 :1322–6.
44. Leone MA, Tonini MC, Bogliun G, et al. ARES Study Group. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: A case control study. *J. Neurol. Sci.* 2009 ; 277 :138–42.
45. Yang H, Song Z, Yang GP, et al. The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels. *PLoS ONE* 2014 ; 9, e109634.
46. Zhang B, Chen M., Yang H, et al. Evidence for involvement of the CD40/CD40L system in post-stroke epilepsy. *Neurosci. Lett.* 2014 ; 567 :6–10.
47. Abraira L, Santamarina E, Cazorla S, et al. Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke event. *Epilepsia* 2020 ; 61 :2244–53.

48. Meldrum BS. Excitatory amino acid receptors and their role in epilepsy and cerebral ischemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995 ; 757 :492–505.
49. Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke induced ‘epilepsy’. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2001 ; 32 :2344–50.
50. Haglid KG, Wang S, Qiner Y, et al. Excitotoxicity. Experimental correlates to human epilepsy. *Mol. Neurobiol.* 1994 ; 9 :259-63.
51. De Bock F, Dornand J, Rondouin G. Release of TNF alpha in the rat hippocampus following epileptic seizures and excitotoxic neuronal damage. *Neuroreport* 1996 ; 7 :1125–9.
52. De Simoni MG, et al. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur. J. Neurosci.* 2000 ; 12 :2623–33.
53. Leker RR, Neufeld MY. Anti-epileptic drugs as possible neuroprotectants in cerebral ischemia. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2003 ; 42 :187–203.
54. Loiseau J, et al. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann. Neurol.* 1990 ; 27 :232–7.
55. Karhunen H, Jolkkonen J, Sivenius JA, et al. Epileptogenesis after experimental focal cerebral ischemia. *Neurochem. Res* 2005 ; 30 :1529–42.
56. Lu XC, Williams AJ, Tortella FC. Quantitative electroencephalography spectral analysis and topographic mapping in a rat model of middle cerebral artery occlusion. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2001 ; 27 :481–95.
57. Olney JW, Rhee V, Ho OL, Kainic acid: a powerful neurotoxic analogue of glutamate. *Brain Res.* 1974 ; 77 :507–12.
58. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA, Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999 ; 22 :391–7.
59. Breschi GL, Mastropietro A, Zucca I, et al. Penumbra region excitability is not enhanced acutely after cerebral ischemia in the in vitro isolated guinea pig brain. *Epilepsia* 2012 ; 53 :448-58.



60. Fairbanks RJ, Hays DP, Webster DF, et al. Clinical pharmacy services in an emergency department. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 2004 ; 61 :934–7.
61. Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 Beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy Curr. Am. Epilepsy Soc.* 2007 ; 7 :45–50.
62. Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, et al. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci.* 2007; 30 :490-6.
63. Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr. Am. Epilepsy Soc.* 2014 ; 14 :3–7.
64. Xiong ZQ, Qian W, Suzuki K, et al. Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 955–60.
65. Amantea D, Nappi G, Bernardi G, et al. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *FEBS J.* 2009 ; 276 :13–26.
66. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J. Leukoc. Biol.* 2010 ; 87 :779–789.
67. Kriz J, Lalancette-Hébert M. Inflammation, plasticity and real-time imaging after cerebral ischemia. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2009 ; 117 :497–509.
68. Streit W J. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia* 2002 ; 40 :133–9.
69. Küçükkaya B, Aker R, Yüksel M, et al. Protects against iron-induced oxidative changes in a rat model of focal epilepsy. *Brain Res.* 1998; 788 :133–6.
70. Beghi E. et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 2011 ; 77 :1785–93.
71. Nakano S, Kogure K, Fujikura H. Ischemia-induced slowly progressive neuronal damage in the rat brain. *Neuroscience* 1990 ; 38 :115-24.
72. Katchanov J, et al. Selective neuronal vulnerability following mild focal brain ischemia in the mouse. *Brain Pathol. Zurich Switz.* 2003 ; 13 :452–64.

73. Ejaz S. et al. Characterizing infarction and selective neuronal loss following temporary focal cerebral ischemia in the rat: a multimodality imaging study. *Neurobiol. Dis.* 2013 ; 51 :120–32.
74. Guadagno JV. et al. Selective neuronal loss in rescued penumbra relates to initial hypoperfusion. *Brain J. Neurol.* 2008 ; 131 :2666–78.
75. Myint PK, Staufenberg EFA, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad. Med. J.* 2006 ; 82 :568–72.
76. Rumbach L. et al. Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000 ; 54 :350–4.
77. Williams AJ, Lu XM., Slusher B, et al. Electroencephalogram analysis and neuroprotective profile of the Nacetylated-alpha-linked acidic dipeptidase inhibitor, GPI5232, in normal and brain-injured rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001 ; 299 :48–57.
78. Burneo JG, Fang J, Saposnik G. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-centre cohort study. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 2010 ; 17 :52–58.
79. Arboix A, García-Eroles L, Massons JB, et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke J. Cereb. Circ.* 1997; 28 :1590–4.
80. Reith J, Jørgensen HS, Nakayama H, et al. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 1997 ; 28 :1585–9.
81. Alberti, A. et al. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008 ; 4 :715–20.
82. So EL, Annegers JF, Hauser WA, et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurolog* 1996 ; 46 :350-5.

83. European Stroke Initiative Executive Committee Et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*2003; 16 :311–37.
84. Gilad R, et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin. Neuropharmacol.* 2007; 30 :189–95.
85. Rowan AJ, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64 :1868-73.
86. Marson AG. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 :1000-15.
87. Belcastro, V. et al. Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Res* 2008 ; 82 :223-6.
88. Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y, et al. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav. EB* 2008; 13 :542–4.
89. Gilad R, Boaz M, Dabby R, et al. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res* 2011 ; 95 :227-31.
90. Ferreira-Atuesta C, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Seizures after Ischemic Stroke: A Matched Multicenter Study. *Ann Neurol* 2021 Nov; 90(5): 808-20. doi: 10.1002/ana.26212.
91. Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, et al. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013; 127: 427-30
92. Lossius MI, Rønning OM, Slapø GD, et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors--a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 2005 Aug; 46(8): 1246-51. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005. 57904.x
93. Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abaira L, et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging* 2021 Apr; 38(4):285-99. doi: 10.1007/s40266-021-00837-7.
94. Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int* 2017; 107: 219-28.

95. Klein P, Dingledine R, Aronica E, et al. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: do they translate? *Epilepsia* 2018; 59(1):37-66.
96. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2019; 15:459-72.
97. Ballester BR, Maier M, Duff A, et al. A critical time window for recovery extends beyond one-year post-stroke. *J Neurophysiol* 2019 Jul 1; 122(1): 350-7. doi: 10.1152/jn.00762.2018.
98. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci* 2004 ;22(3-5):281-99.
99. Goldstein LB. Common drugs may influence motor recovery after stroke. The Sygen in Acute Stroke Study Investigators. *Neurology* 1995; 45: 865-71.
100. Merlino G, Gigli GL, Bax F, et al. Seizures Do Not Affect Disability and Mortality Outcomes of Stroke: A Population-Based Study. *J Clin Med* 2019 Nov 17;8(11):2006. doi: 10.3390/jcm8112006.
101. Goswami RP, Karmakar PS, Ghosh A. Early seizures in first-ever acute stroke patients in India: incidence, predictive factors and impact on early outcome. *Eur J Neurol* 2012 Oct;19(10):1361-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03782.x.
102. Huang CW, Saposnik G, Fang J, et al. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study. *Neurology* 2014 Mar 4;82(9):768-76. doi: 10.1212/WNL.000000000000166.
103. Hamidou B, Aboa-Eboulé C, Durier J, et al. Prognostic value of early epileptic seizures on mortality and functional disability in acute stroke: the Dijon Stroke Registry (1985-2010). *J Neurol* 2013 Apr; 260(4):1043-51. Doi: 10.1007/s00415-012-6756-3.
104. Szelenberger R, Kostka J, Saluk-Bijak J, et al. Pharmacological Interventions and Rehabilitation Approach for Enhancing Brain Self-repair and

Stroke Recovery. *Curr Neuropharmacol* 2020; 18(1):51-64. Doi:  
10.2174/1570159X17666190726104139.