



HAL
open science

Apport de la TDM de perfusion dans les facteurs prédictifs d'une crise à la phase aiguë d'un AVC

Antoine Gradel

► **To cite this version:**

Antoine Gradel. Apport de la TDM de perfusion dans les facteurs prédictifs d'une crise à la phase aiguë d'un AVC. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01113646

HAL Id: dumas-01113646

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01113646>

Submitted on 6 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse n° 3121

THÈSE

pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 octobre 2014

par Antoine Gradel

Né le 18 aout 1981 à Sallanches

**APPORT DE LA TDM DE PERFUSION DANS LES FACTEURS
PREDICTIFS D'UNE CRISE A LA PHASE AIGUË D'UN AVC**

Sous la direction de
Mme le Docteur Cécile MARCHAL
M. le Professeur Igor SIBON

Membres du Jury

M. le Professeur Jean-Marc ORGOGOZOPrésident
M. le Docteur Antoine ARNAUD.....Rapporteur
M. le Professeur Bruno BROCHETExaminateur
M. le Docteur Thomas TOURDIASExaminateur

Remerciements

Dès le début, les rencontres se sont multipliées, et les contours du sujet sont tracés avec ceux qui dirigent ce travail, qui me soutiendront et me conseilleront durant sa réalisation. Mes remerciements se tournent d'abord vers vous.

Madame le Docteur Cécile Marchal

Praticien Hospitalier, responsable du service d'épileptologie
CHU Bordeaux-Pellegrin

Travailler avec vous est très enrichissant. Le champ de l'épileptologie est vaste, et le partage de vos connaissances indispensable pour en appréhender les subtilités. Merci de votre enseignement au lit du malade, de m'avoir orienté vers le sujet que je soutiens aujourd'hui, et d'avoir aidé à le construire. Je suis honoré de votre confiance, et heureux de travailler dans votre équipe.

Monsieur le Professeur Igor Sibon

Professeur des Universités en neurologie – Praticien Hospitalier, responsable du service de neurovasculaire
CHU Bordeaux-Pellegrin

La formation en neurologie à Bordeaux vous doit beaucoup, tant dans la passion que vous y manifestez, que dans la rigueur avec laquelle vous l'appliquez. Merci de m'avoir fait découvrir la neurologie, d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail, et de votre confiance dans sa réalisation.

La perspective de la soutenance comme rituel de fin d'études est vertigineuse. En revanche, savoir être jugé par ceux qui ont répondu à tant de questionnements pendant les différents semestres, par ceux dont l'expérience et l'expertise sont la base de la réflexion médicale que j'ai acquise est rassurant. Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur Bruno Brochet

Professeur des Universités en neurologie – Praticien Hospitalier
Chef de service
CHU Bordeaux-Pellegrin

C'est dans votre service que j'ai commencé mes semestres à Bordeaux. J'y ai trouvé ce que j'en attendais du CHU, la bienveillance en plus. Ces sincères remerciements peuvent être

déclinés pour bien des raisons. Merci d'avoir prêté attention à ce travail, en acceptant de le juger.

Monsieur le Docteur Thomas Tourdias

Maitre de Conférence des Universités en radiologie – Praticien Hospitalier
Service de neuro-radiologie
CHU Bordeaux-Pellegrin

L'imagerie diagnostique et interventionnelle est une discipline passionnante et indissociable de la neurologie. Votre pédagogie fait que c'est un réel plaisir de suivre votre raisonnement dans l'interprétation des images. J'espère que le caractère profane de ce travail ne vous a pas trop exaspéré. Merci d'avoir apporté votre regard.

Monsieur le Docteur Antoine Arnaud

Praticien Hospitalier
Service de neurologie
CH de Périgueux

La première confrontation à la lecture est importante. Vous avez accepté de rapporter ce travail, et vos remarques ont largement fait évoluer cette étude. Merci d'avoir accepté ce rôle, et soyez assuré de ma reconnaissance.

Enfin, mes remerciements se tournent vers vous, pour avoir accepté de présider le jury.

Monsieur le Professeur Jean-Marc ORGOGOZO

Professeur des Universités en neurologie – Praticien Hospitalier
CHU Bordeaux-Pellegrin

Le CHU de Bordeaux, et particulièrement les services de neurologie sont largement marqués de votre empreinte. Je suis très honoré de votre présidence. Trouvez ici l'expression de mon respect sincère.

L'apprentissage du métier est issu de rencontres, parfois d'un ordre magistral, parfois sur le mode d'un compagnonnage. Merci aux médecins que j'ai eu la chance de côtoyer durant ces années d'internat, et en particulier :

Dr Patrice Tournebize, Dr Cyril Charlin et Dr Servane Mouton.

Dr Arnaud Winer, Dr Veronique Boisson, Dr Julien Cousty et Dr Laurence Jalin.

Dr Jean-Christophe Ouallet, Pr Pierre Burbaud, Pr Dominique Guehl, Dr Nathalie Damon-Perriere, Pr François Tison, Pr Wassilios Meissner et Pr Denis Malvy.

Mais avant cette expérience, il y a eu un soutien, un encadrement, et un enseignement d'une autre sorte.

Malgré ce domaine qui vous est étranger, votre empathie, votre patience et votre abnégation sont des qualités qui auraient fait de vous de très bons médecins. Il faut être sacrément dévoué à ses enfants pour les emmener là où nous sommes aujourd'hui. Que Bourdieu nous pardonne, mais je vise à la reproduction du modèle parental aimant que vous avez constitué autour de notre famille. Ce travail vous tient à cœur, c'est le votre.

Je suis toujours surpris de la richesse et de la gentillesse qui émanent de toi, et davantage encore du soutien moral, technique, et spirituel dont tu fais preuve à mon égard. Fier d'être ton frère, je le suis encore plus de toi.

La famille ne s'arrête pas là. J'ai le plus grand respect pour vous tous, et souhaite davantage encore vous connaître. La distance a parfois été rompue, mais elle reste encore à réduire. Acceptez ces quelques mots, qui ne sauraient résumer votre contribution.

La famille ne s'arrête toujours pas ! Et quand il n'y a ni beaux-parents, ni beau-frère, ni belle-soeur, ni oncle, ni tante ni cousin à l'horizon, c'est afin que je puisse apprécier à sa juste valeur la présence nihiliste. Vous me connaissez mieux que personne, c'est votre peine ! Le chemin a été tracé dans le marbre avec une application déconcertante. Frères et sœurs d'armes, peu de lignes pour vous ici, c'est plus sage, mais croyez que les mots qui ne demandent qu'à sortir sont plutôt valorisants.

Camarades ! Merci d'avoir fait tomber les préjugés que j'avais sur les étudiants en médecine. Sans vous, il est possible que la porte fût claquée avant ces moments partagés sur le coin d'une table de staff, ou dans un ascenseur, à établir un plan d'injection de LOXAPAC® pour un patient agité. Au plaisir de vous retrouver bientôt, à l'hôpital ou ailleurs.

Mes premiers pas d'interne ont été au CHU de la Réunion. Mes premiers encadrants et certains co-internes y sont toujours, et je regrette de ne pas pouvoir simplement « passer vous voir ». On pourrait peut-être se donner rendez-vous au SAKIFO ?

Que répondre à un enfant qui demande, un dimanche matin, de retour de garde :

« Papa, on peut aller chez toi ? »

« Merci », sans doute. Merci de me ramener à des réalités pleines d'amour, d'enthousiasme, et exemptes de jugement. Merci également de votre application dans l'enseignement du rôle paternel que vous me prodiguez.

Et puis, il y a la muse. L'inspiration.

Perdu dans la houle logistique autour d'un étudiant en fin de cursus, le navire file, toutes voiles dehors. Ton souffle pour le faire avancer, ton cœur pour le mener à bon port. Merci de ta présence infallible, de ton aide substantielle – et de celle de Fred et Chloé dans la réalisation de ce travail !

A Gina, AKA Mémé !

TABLE DES MATIERES

Introduction et objectifs de l'étude.....	10
1) Epidémiologie des crises après un accident vasculaire cérébral.....	12
1.1 Incidence	13
1.2 Types de crises et manifestations électro-encéphalographiques	15
1.3 Pronostic.....	16
1.4 Facteurs de risque.....	18
1.4.1 L'atteinte corticale.....	18
1.4.2 Sévérité de l'AVC	19
1.4.3 Autres facteurs de risque	19
1.5 Prise en charge thérapeutique.....	19
1.6 Conclusion.....	20
2) Physiopathologie.....	23
2.1 Généralités sur la physiopathologie des AIC et des crises d'épilepsies post-AVC .	23
2.1.1 Accidents vasculaires ischémiques	23
2.1.2 Crises d'épilepsie post-AVC.....	25
2.2 Perte du métabolisme énergétique hypoxie-induite, excitotoxicité et activité épileptiforme	28
2.3 D'autres déterminants de la crise de phase aiguë existent	30
2.3.1 Rôle du processus inflammatoire	31
2.3.2 Le rôle de l'hémorragie	33
2.3.3 Notion de perte neuronale sélective	34
2.4 La TDM de perfusion.....	35
3) Patients et méthodes.....	37
3.1 Recueil des patients, critères d'inclusion et d'exclusion, paramètres recueillis	37
3.2 Constitution de l'étude cas témoins	38
3.3 Analyse de l'imagerie cérébrale.....	38
3.4 Analyse statistique.....	43
4) Résultats	45
4.1 Description de la population	45
4.2 Analyse de population totale	47
4.3 Analyse cas/témoins	49
5) Discussion.....	52
5.1 A propos de l'étude cas/témoins	52
5.2 A propos de l'analyse en population totale	53
5.3 Limites théoriques et techniques	56

5.3.1	Recueil des patients et population étudiée	56
5.3.2	Procédure de traitement des images	56
5.3.2.1	Calcul des cartes de perfusion	56
5.3.2.2	Coregistration entre TDM de perfusion et IRM.....	57
5.3.2.3	Calcul du volume cérébral.....	57
5.3.2.4	Recueil des données chiffrées des cartes de perfusion.....	57
5.4	Perspectives	59
Conclusion.....		60
Bibliographie.....		61

Liste des abréviations

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

ACM : Artère Cérébrale Moyenne

AE : Anti-Epileptiques

AIC : Accident Ischémique Constitué

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

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

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

Introduction et objectifs de l'étude

La pathologie vasculaire cérébrale est la première cause d'épilepsie acquise de la population âgée¹. L'incidence de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et le vieillissement de la population font que l'épilepsie vasculaire devient relativement fréquente.

Les liens physiopathologiques entre ces deux entités ne sont pas complètement élucidés. Par analogie aux traumatismes crâniens, on considère que l'épilepsie vasculaire est liée à une cicatrice irritative du parenchyme cérébral, à même de déclencher des crises récurrentes et non provoquées, à distance de l'évènement inaugural². La sévérité de l'AVC en est le principal facteur de risque^{3,4}. En revanche, certaines crises surviennent de façon précoce par rapport à l'AVC, dans la première semaine, avant que le processus de cicatrisation ne soit complètement achevé. Les mécanismes cellulaires et biochimiques qui aboutissent à de telles crises sont plus intimement liés aux conséquences d'un stress ischémique. Le pronostic et les implications thérapeutiques sont différents. Il est effectivement reconnu que la survenue d'une crise de phase tardive est synonyme d'épilepsie vasculaire, devant le risque important de récurrence et nécessite un traitement de fond, tandis que les crises à la phase aiguë d'une agression cérébrale (vasculaire, traumatique ou infectieuse) sont de meilleur pronostic, et n'impliquent pas l'entrée dans une maladie épileptique systématiquement^{5,6}.

Cet évènement reste relativement rare dans l'histoire naturelle d'un AVC. Environ 5 à 10% des patients qui présentent une pathologie vasculo-cérébrale ischémique ou hémorragique, sont sujets à des crises épileptiques dans les sept premiers jours²⁻⁴. Les déterminants d'un tel évènement sont multiples, et la seule taille de l'AVC, ou sa localisation ne permettent pas de prédire une crise. La littérature abondante sur le sujet renseigne sur de nombreux facteurs potentiellement incriminés, et il semble que des déterminants systémiques soient en jeu. Des facteurs de risque sont néanmoins clairement reconnus, au premier rang desquels on trouve le remaniement hémorragique de la lésion et l'implication corticale dans le processus ischémique.

Au cœur de la physiopathologie de la crise d'épilepsie à la phase aiguë d'un AVC, on considère l'excitotoxicité, médiée par les neurotransmetteurs excitateurs relargués en trop grande quantité dans l'environnement cellulaire. L'imagerie cérébrale de routine clinique ne permet pas d'étudier les mécanismes cellulaires en jeu au décours d'un accident vasculaire. La tomographie par émission de positons (TEP) de perfusion cérébrale, utile au diagnostic positif et décisionnel est réalisée en routine au CHU de Bordeaux Pellegrin, dans la prise en charge initiale d'un AVC ischémique pour lequel une décision de thrombolyse est envisagée. Elle permet entre autres d'estimer le *mismatch* entre la zone infarctée, dont la structure cellulaire est détruite, et

la zone de pénombre, hypoperfusée et fonctionnellement sidérée, mais structurellement viable. C'est cette pénombre qui fait l'objet des traitements d'urgence, visant à la recanalisation, afin de reperfuser une région encore viable.

Celle-ci est sujette à de multiples phénomènes cellulaires biochimiques, qui aboutissent à la mort neuronale en l'absence de reperfusion. L'homéostasie est altérée, les équilibres ioniques instables, des messages moléculaires de stress sont transmis, l'excitabilité cellulaire est modifiée. Les phénomènes qui sous-tendent les crises de phase aiguë se déroulent dans cette zone de pénombre, et à la frontière entre zone infarctée et non infarctée⁷.

La TDM de perfusion permet d'étudier des paramètres de perfusion cérébrale, à la phase initiale d'un AVC, grâce à l'injection d'un produit de contraste iodé, et en traçant ses concentrations locales dans le temps. L'hypoperfusion de la zone de pénombre est alors appréciable, en termes de volume et d'intensité.

Dans cette étude, nous souhaitons étayer l'hypothèse qu'il existe des caractéristiques inhérentes à l'évènement ischémique, mesurables par TDM de perfusion, qui pourraient prédire la survenue d'une crise de phase aiguë. Par ailleurs, l'objectif secondaire porte sur la description et la détermination de potentiels facteurs de risque clinico-biologiques, notamment le remaniement hémorragique, l'atteinte corticale et la sévérité initiales.

1) Epidémiologie des crises après un accident vasculaire cérébral

De nombreuses études se sont attachées à caractériser l'épidémiologie et les facteurs de risques de survenue de crises d'épilepsie aux phases précoce et tardive d'un accident vasculaire cérébral. Celles-ci sont hétérogènes quant à leur définition temporelle, des types d'AVC étudiés, du nombre de patients inclus, de la durée de suivi.

Il est admis que la cause vasculaire est la première des épilepsies acquises de la population âgée de plus de 65 ans^{1,8,9}. Les crises de phase précoce surviennent rapidement dans l'évolution d'un AVC (souvent dans les premières 24 heures, et par définition dans la première semaine¹⁰). Elles sont le plus souvent focales, brèves et isolées. Ce sont vraisemblablement les altérations métaboliques locales induites par l'évènement vasculo-cérébral qui en sont à l'origine (cf. paragraphe 2.1.2). Le risque semble majoré lorsque les lésions touchent le cortex cérébral, tandis que les lésions profondes ou de la fosse postérieure sont moins épileptogènes. Il est par ailleurs probable que le remaniement hémorragique d'un AVC ischémique, ou un AVC hémorragique primaire, soient des facteurs de risque de crise.

L'impact des crises de phase précoce sur la morbi-mortalité et le handicap au long cours est toujours débattu. Des données évoquant une surmortalité à 30 jours, une durée d'hospitalisation plus longue et un handicap à la sortie plus sévère sont retrouvées dans la littérature¹¹⁻¹³. L'indépendance de ce facteur de risque est néanmoins toujours discutée. Le facteur confondant étant la sévérité de l'AVC qui est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité.

Bien que la corrélation ne soit pas complètement démontrée, il est possible que le risque de crises de phase tardive soit augmenté après la survenue d'une ou de plusieurs crises précoces¹⁴. Le risque de récurrence après une crise précoce est estimé à 43%, contre 54% à 90% pour une crise de phase tardive¹⁵. Autrement dit, l'entrée dans une maladie épileptique n'est pas la règle après une crise précoce, tandis qu'il existe un risque important après la survenue d'une crise tardive.

Il n'existe actuellement pas de consensus concernant la prise en charge thérapeutique. Si certaines situations sont réputées être plus favorables à la survenue d'une crise, un traitement prophylactique n'a pas montré de supériorité en terme de pronostic fonctionnel à court ou à long terme, et n'est donc actuellement pas recommandé¹⁶.

1.1 Incidence

Ainsi l'incidence des crises post-AVC précoces ou tardives, est évaluée entre 2.4% et 11.6%^{4,8,11,13,15,17-22}, tous types d'AVC confondus, selon les études prospectives les plus récentes (cf. tableau 1.1). 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-même²³. 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 AVC²⁴.

La majorité des crises de phase précoce survient durant les 24 premières heures qui suivent l'accident ischémique. Lamy et al⁴ estiment que 71% des patients qui présentent ce type de crise le font la première journée, 59 % pour Procaccianti et al¹¹.

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%)²⁵. 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-traumatique². 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 pronostic²⁶. Les phénomènes inflammatoires locaux secondaires à un AVC ou à une hypoperfusion chronique (cf paragraphe 2.3.1 p.31) sont dans ce cas majorés par une hyperperfusion cérébrale non compensée par l'autorégulation, et auraient comme conséquence la survenue d'une crise²⁷. La transformation hémorragique au décours d'une thrombolyse, ou la neurotoxicité du TPA sont des hypothèses complémentaires²⁸.

	Type d'AVC étudié	Crises précoces	Crises tardives	Toutes crises	Incidence des crises dans le sous-groupe ischémique	Epilepsie vasculaire	Nombre de patients inclus
Bladin et al, 2000 ⁸	Ischémique & hémorragique	4.8% **	3.8% **	8.9%	8.6%	2.5%	1897
Labovitz et al, 2001 ¹⁷	Ischémique & hémorragique	4.1%	NA	NA	3.1%	NA	904
Lamy et al, 2003 ⁴	Ischémique cryptogénique	2.4%	5.5%	2.4%	NA	1.8%	581
Lossius et al, 2005 ¹⁸	Ischémique	5.7%	3.1%	NA	NA	NA	484
Misirli et al, 2006 ¹⁹	Ischémique & hémorragique	NA	NA	10.6%	7.3%	NA	1880
Burneo et al, 2009 ¹³	Ischémique & hémorragique	NA	NA	2.7%	2.1%	NA	5027
Strzelczyk et al, 2010 ¹⁵	Ischémique & hémorragique	4.5% **	6.4%	10.2%	NA	3.8%	264
Couillard et al, 2011 ²⁰	Ischémique thrombolysé	4%	NA	NA	NA	NA	400
Beghi et al, 2011 ²⁹	Ischémique & hémorragique	6.3%	NA	NA	4.2%	NA	714
Goswami et al, 2012 ²¹	Ischémique & hémorragique	17.9%	NA	NA	12%	NA	441
Procaccianti et al, 2012 ¹¹	Ischémique & hémorragique	1.3%	1.8%	3.2%	3.3%	NA	2053
Conrad et al, 2013 ²²	Ischémique & hémorragique	5.5%	6.2%	11.6% ***	10.3%	6.7%	421

** cut off précoce / tardif posé à 2 semaines

*** inclut les patients avec HSA, AIT & TVC

Tableau 1.1 - Incidence des crises post-AVC d'après les études prospectives les plus récentes.

1.2 Types de crises et manifestations électro-encéphalographiques

La séméiologie 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 secondaires à l'agression ischémique. De plus, jusqu'à 63% des crises ne sont pas reconnues par les patients eux-mêmes²³. 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^{8,11,16,22,30,31}. Le tableau 1.2 reprend le sous-type de crises dans quelques unes des études descriptives les plus récentes.

	Partielles simples	Partielles complexes	Partielles secondairement généralisées	CTCG*
Conrad et al, 2013 ²²	22.5%	16.3%	57.1%	NA
Procaccianti et al, 2012 ¹¹	59%			41%
Myint et al, 2006 ³⁰	66%	NA		33%
Bladin et al, 2000 ⁸	53%			NA
De Reuck et al, 2008 ³¹	72%		NA	

* : Crise Tónico-Clonique Généralisée

Tableau 1.2 – Sous-types de crises parmi les crises vasculaires.

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 2004¹⁶. Dans leur cohorte de 3205 patients présentant un premier événement ischémique ou hémorragique, Rumbach et al³², 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).

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 Conrad²²) des enregistrements est en effet dépourvue d'anomalies spécifiques, voire normale. Environ un tiers (8.3% dans la série

de Conrad²²) permettent néanmoins de retrouver des anomalies paroxystiques, de manière ipsilatérale à la lésion.

1.3 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 (cf. paragraphe 1.4).

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^{16,33}. Peu ou pas d'études expérimentales traitent de ce sujet spécifiquement, mais dans la recherche pharmaceutique d'agents neuroprotecteurs, Williams et al³⁴ 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 (cf. chapitre 2).

Burneo et al¹³ 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 1.3). Il n'y a pas de distinction faite entre crise de phase précoce et de phase tardive.

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 al³⁵ 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 al³³ 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*⁸, 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^{16,36,37}, 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 scale³³.

En considérant que la survenue d'une crise précoce est un facteur de risque de développer une épilepsie vasculaire^{4,14}, 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 al³⁸ 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).

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

mRS, modified-Rankin scale.

Tableau 1.3 - Impact des crises sur la morbi-mortalité après un AVC, d'après Burneo et al¹³.

Ainsi, même si l'observation statistique ne permet pas de conclure définitivement sur le pronostic des patients ayant présenté une crise précoce, les hypothèses physiopathologiques qui sont à l'origine de tels événements et les résultats de la plupart des études observationnelles forcent à croire à un effet délétère, y compris en terme de coûts et de moyens employés pour la prise en charge de ces patients¹³.

1.4 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 al⁸, réfutent en 2000 l'imputabilité du caractère cardio-embolique d'un AVC dans la survenue d'une crise, alors que Misirli et al¹⁹ 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)⁸ ni l'étude de la cohorte de Lausanne³⁹ ne retrouvent d'association entre pathologie cardio-embolique et survenue d'une première crise.

1.4.1 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 reconnu¹⁶. 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)⁸. 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 al⁴⁰ 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 1990⁴¹, 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 al³⁷, 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.

1.4.2 Sévérité de l'AVC

Reith et Bladin^{8,33}, 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 al¹⁷ en 2001 ne le retrouve pas après ajustement sur la localisation et le type d'AVC. Toujours dans l'analyse de Bladin et al⁸, 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.

1.4.3 Autres facteurs de risque

Le tableau 1.4 reprend, parmi les études les plus récentes, les facteurs de risque indépendants de crise aux phases aiguës comme tardives.

Ainsi, les facteurs de risques indépendants de crises post-AVC (précoces ou tardives) ne sont pas unanimement reconnus. Les différents *design* d'études, les populations étudiées inhomogènes, les définitions de phases précoce et tardive variables, les durées de suivi inégales... 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. 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.

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'Alzheimer³.

1.5 Prise en charge thérapeutique

Les *guidelines* européens recommandent d'utiliser des antiépileptiques (AEs) dans le cadre de l'épilepsie vasculaire, mais leur utilisation prophylactique chez les patients présentant un

AVC n'est pas recommandée⁴². 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) rendent leur utilisation d'autant plus délicate.

Dans une étude de 2007, Gilad et al⁴³ se proposent de comparer deux AEs (lamotrigine et carbamazépine) chez 64 patients ayant présenté un premier évènement 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 évènement 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^{44,45}. 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^{46,47}, 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 tardives⁴⁸. 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.

1.6 Conclusion

L'épidémiologie des crises, qu'elles soient précoces ou tardives, après un AVC n'est pas aisée à décrire. De multiples éléments dans les études dédiées sont sources de biais, mais il semble que ce sont les caractéristiques intrinsèques de ces évènements qui sont difficiles à étudier. Une faible incidence, une physiopathologie mal connue, de multiples facteurs décompensant possibles, des manifestations cliniques et électrophysiologiques parfois difficiles à

reconnaître... sont autant de facteurs qui rendent difficile l'observation statistique des crises d'origine vasculaire.

L'ILAE propose une définition normalisée de la crise à la phase précoce d'un évènement, qu'il soit ischémique ou non, à moins de sept jours. C'est cette définition qui a été retenue pour la description des crises précoces au cours de ce travail. Le choix du traitement est difficile, même après la survenue d'une crise. Il n'existe actuellement pas de consensus permettant de traiter de façon prophylactique les patients souffrant d'un AVC, en l'absence de facteur prédictif fiable. Les critères d'imagerie retrouvés comme facteur de risque de faire une crise sont basés sur des imageries morphologiques, et il n'en existe pas basé sur des imageries fonctionnelles.

	Type d'AVC étudié	Crises précoces	Crises tardives	Epilepsie vasculaire	Nombre de patients inclus
Bladin et al, 2000 ⁸	Ischémique & hémorragique	Atteinte corticale & Sévérité de l'AVC		Crises tardives	1897
Labovitz et al, 2001 ¹⁷	Ischémique & hémorragique	Localisation lobaire			904
Lamy et al, 2003 ⁴	Ischémique cryptogénique	Atteinte corticale & Sévérité de l'AVC	Taille de l'AVC, Atteinte corticale, Crises précoces	Crises tardives	581
Lossius et al, 2005 ¹⁸	Ischémique	NA	NA	Sévérité de l'AVC	484
Misirli et al, 2006 ¹⁹	Ischémique & hémorragique	Atteinte corticale, Age < 65 ans & étiologie cardio-embolique	Atteinte corticale & Age < 65 ans	Crises tardives	1880
Strzelczyk et al, 2010 ¹⁵	Ischémique & hémorragique	Atteinte corticale & AVC hémorragique		Crises tardives	264
Couillard et al, 2011 ²⁰	Ischémique thrombolysé	Fibrillation auriculaire	NA	NA	400
Beghi et al, 2011 ²⁹	Ischémique & hémorragique	Atteinte corticale & AVC hémorragique	NA	NA	714
Goswami et al, 2012 ²¹	Ischémique & hémorragique	Ethylisme chronique, Sévérité de l'AVC, AVC hémorragique, Atteinte corticale	NA	NA	441
Procaccianti et al, 2012 ¹¹	Ischémique & hémorragique	Transformation hémorragique, hyperglycémie chez les non diabétiques	NA	NA	2053

Tableau 1.4 – Facteurs indépendants prédictifs de crise aux phases aiguës et tardives d'un AVC

2) Physiopathologie

La physiopathologie des crises épileptiques secondaires à un accident vasculaire cérébral (AVC) est toujours débattue. Les différents mécanismes dont on croit être à l'origine de ces crises, permettent de différencier les crises de phase précoce et de phase tardive. Tandis que ces dernières sont supposées être la conséquence de la cicatrice méningo-cérébrale et de la gliose qui s'organisent tardivement par rapport à l'évènement ischémique, les crises de phase aiguë sont imputées à des dysfonctions biochimiques cellulaires, qui abaissent le seuil épileptogène. Les neurotransmetteurs excitateurs, au premier rang desquels le glutamate, jouent un rôle clef dans la cascade métabolique aboutissant à une crise de phase précoce.

L'accident vasculaire cérébral ischémique résulte de la réduction, transitoire ou permanente, de la perfusion cérébrale dans un territoire artériel. Il est généralement causé par un évènement thromboembolique, ou à une maladie des petits vaisseaux. La perte brutale de l'apport du substrat énergétique aboutit, *via* une succession d'évènements physiopathologiques complexes, évoluant dans le temps et dans l'espace, à la mort neuronale. L'excitotoxicité, en partie médiée par le glutamate, est un des mécanismes importants de cette cascade.

Les neurotransmetteurs excitateurs prennent une part significative dans la physiopathologie de la mort neuronale après un accident ischémique constitué (AIC), et des crises de la phase aiguë, qui, pense-t-on sont des évènements intimement liés, sous-tendus par des désordres métaboliques et homéostasiques communs.

2.1 Généralités sur la physiopathologie des AIC et des crises d'épilepsies post-AVC

2.1.1 Accidents vasculaires ischémiques

Dans le cadre de la recherche de potentiels traitements neuroprotecteurs de phase aiguë, les mécanismes biochimiques de la physiopathologie des AIC ont largement été étudiés. Les perturbations homéostasiques, la surcharge intracellulaire de Ca^{2+} , l'excitotoxicité, la production de radicaux libres, l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE)... et leurs répercussions sur la mitochondrie, leur rôle dans l'inflammation locale, et dans la mort cellulaire programmée sont des objets de recherche actuelle. La glie, en particulier les

astrocytes, prend une part active dans ces processus, au travers du signallement cellulaire. Le concept d'*unité neurovasculaire* intègre le fait que les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales, les membranes basales, et la matrice extracellulaire interagissent de manière dynamique lors de la constitution d'un accident vasculaire ischémique⁴⁹.

L'ischémie est définie comme une réduction du flux sanguin suffisante pour créer une altération dans la fonction cellulaire. La sensibilité du tissu cérébral à l'ischémie est hétérogène. La substance blanche est effectivement plus résistante que la substance grise, tandis que les populations neuronales hippocampiques, par exemple, y sont très sensibles.

Dans les minutes qui suivent l'agression ischémique, la zone de souffrance cérébrale s'organise en deux parties : le cœur et la pénombre. Les cellules du cœur de l'infarctus sont engagées dans un processus de nécrose tissulaire assez rapidement. Autour de ce cœur nécrotique, la pénombre s'organise comme une zone moins sévèrement atteinte, qui subit une altération fonctionnelle, tout en demeurant métaboliquement active et structurellement viable. Néanmoins, l'ischémie dans cette zone évolue, et peut aboutir *in fine* à une mort neuronale apoptotique. Ce processus peut être long, et se dérouler sur plusieurs jours.

Les mécanismes qui font évoluer la zone de pénombre vers la mort neuronale sont multiples. On compte notamment la survenue des dépolarisations anoxiques, les phénomènes d'excitotoxicité, l'inflammation post-ischémique, et l'apoptose.

Très rapidement après le début de l'ischémie, l'équilibre ionique de la cellule est perturbé. Il s'ensuit la survenue de dépolarisations anoxiques, et l'apparition d'un œdème cellulaire osmotique. Le principe d'excitotoxicité repose sur le fait qu'une proportion significative de dommages cellulaires est due à l'accumulation excessive d'acides aminés excitateurs (EAAs). Le glutamate active ses récepteurs, et induit une modification des concentrations ioniques intracellulaires, en particulier calcique. Ceci active de multiples voies de signalisation qui aboutissent à la mort cellulaire, via la voie apoptotique. Le stress oxydatif secondaire à une privation énergétique est un autre mécanisme inducteur d'apoptose. Les radicaux libres sont des molécules très réactives, qui peuvent réagir avec l'ADN, les protéines, et les lipides. La production de ces entités chimiques au décours d'un AVC est fortement augmentée. L'oxydation qui découle des réactions de ces molécules cause des dommages cellulaires directs, et participe au déclenchement de la voie apoptotique. Tandis que le calcium et les radicaux libres ont une action lésionnelle directe, leur présence active également des mécanismes de neuroprotection endogènes. Certains des facteurs de transcription induisent l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α), de chemokines, des molécules d'adhésion à l'endothélium (ICAM-1, VCAM-1), ... et d'autres gènes pro-

inflammatoires. L'endothélium qui forme la barrière hémato-encéphalique augmente sa perméabilité. L'interaction entre l'endothélium et les cellules extravasculaires du SNC, les plaquettes et les leucocytes, contribue au processus lésionnel. Les leucocytes sont également largement impliqués, et leur rôle délétère est mis en évidence grâce aux modèles animaux neutropéniques, et aux traitements préventifs de l'adhésion cellulaire avec des anticorps monoclonaux. Les polynucléaires neutrophiles sont reconnus pour aggraver le pronostic lésionnel. Ils adhèrent à l'endothélium à la phase aiguë de l'ischémie et s'infiltrent dans le parenchyme.

Avec la poursuite du processus ischémique, le cœur de l'infarctus gagne sur la pénombre. La vitesse d'expansion du cœur est rapide au début, et se ralentit ensuite, jusqu'à ce que la pénombre disparaisse, et le cœur connaisse son maximum d'expansion⁵⁰.

La principale thérapeutique actuelle repose sur la recanalisation. On sait que les lésions tissulaires sont la conséquence de l'ischémie en elle-même, et de la reperfusion qui induit des phénomènes inflammatoires responsables de lésions secondaires. Ainsi, la recanalisation est en elle-même pourvoyeuse de phénomènes qui peuvent contribuer à un certain degré de mort apoptotique.

2.1.2 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 temporale⁵¹. 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^{16,52}. 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-AVC².

Les mécanismes communs physiopathologiques aux crises et aux ischémies cérébrales sont nombreux. Ainsi, le glutamate (et l'aspartate) sont relargués de manière incontrôlée après un AVC, comme après une crise⁵³, et des cellules inflammatoires se retrouvent dans la pénombre ischémique comme autour du foyer épileptique^{54,55}. Les dépolarisations sont secondaires aux mouvements calciques. Ces notions physiopathologiques se superposent, et le grand nombre de traitements AE 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 2.1). Néanmoins, aucune de ces études n'a permis de mettre un effet neuroprotecteur en évidence *in vivo* chez l'Homme.

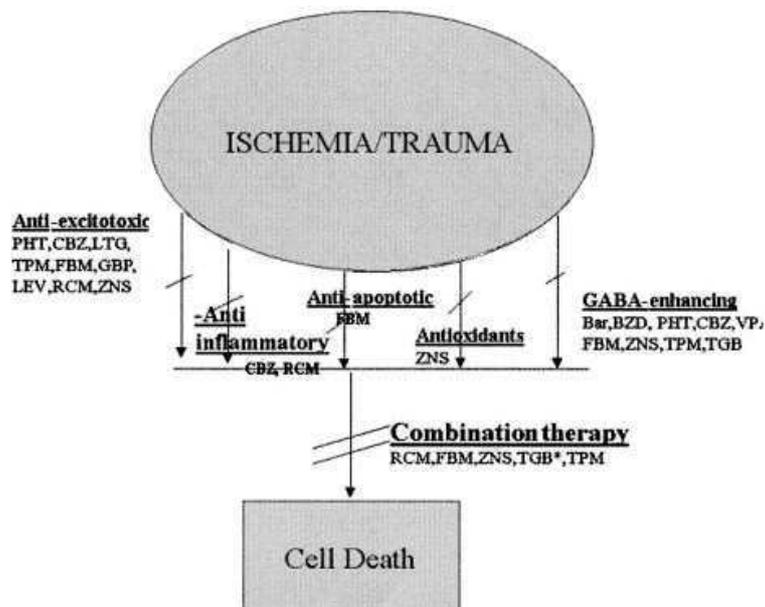


Figure 2.1 – Les AEs comme potentiels traitements neuroprotecteurs, d’après Leker et al⁵⁶.

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-1 appliquée sur les récepteurs du muscle lisse permettent également de déclencher des crises, mais uniquement à doses élevées, et avec une fréquence moindre⁵⁷. L’analyse des anomalies électro-encéphalographiques à la phase aiguë d’un AVC expérimental permet de suivre l’évolution de l’électrogénèse cérébrale dans les heures qui suivent une occlusion artérielle. Lu et al⁵⁸ 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 2.2).

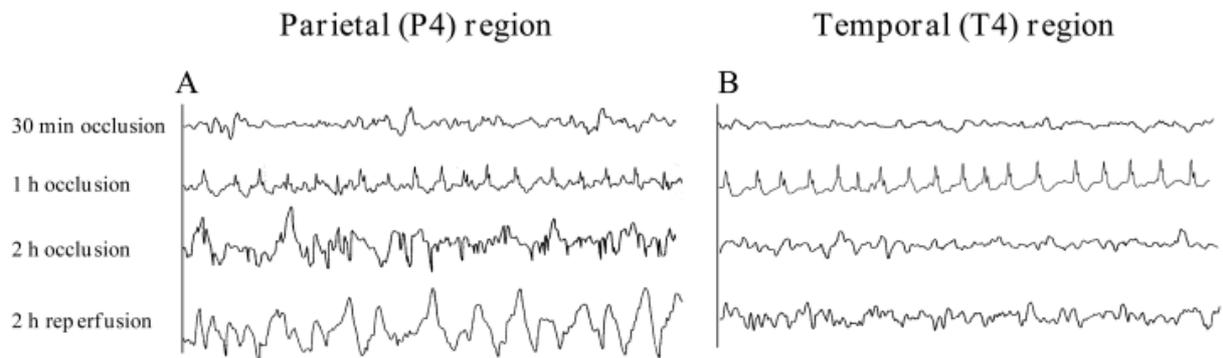


Figure 2.2 – EEG ipsilatéral après occlusion artérielle expérimentale, d’après Lu et al⁵⁸.

2.2 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 EAAs⁵⁹ ».

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 2.3).

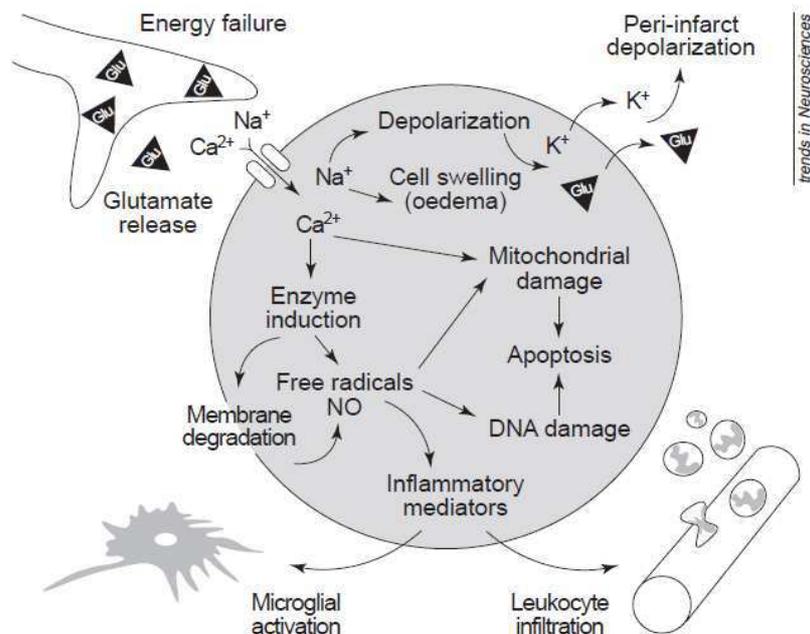


Figure 2.3 - Schéma simplifié des mécanismes physiopathologiques dans l'accident ischémique cérébral⁶⁰.

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 événement, Sun et al⁵² 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 dépolarisation analogue à ce qui s'observe dans la zone de pénombre lors des ischémies *in vivo*. Les neurones ont initialement subi des dépolarisations brèves et répétées, avant de plonger dans un état de dépolarisation stable (cf. figure 2.4). A la levée de l'exposition, le différentiel de potentiel transmembranaire des cellules survivantes retrouve un voltage normal.

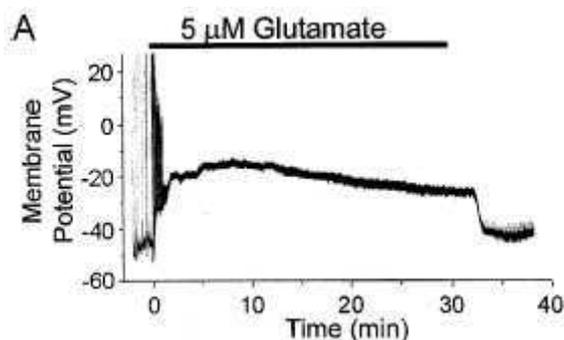


Figure 2.4 - Pattern de dépolarisation neuronale lors d'un stress au glutamate d'après Sun et al⁵².

Plus de 80% des cellules ainsi traitées pendant 30 minutes, présentent des décharges épileptiformes spontanées récurrentes (cf. figure 2.5). 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 2.5-B). La population neuronale témoin (cf. figure 2.5-A) non exposée au stress glutamatergique, présente des potentiels d'actions spontanés physiologiques.

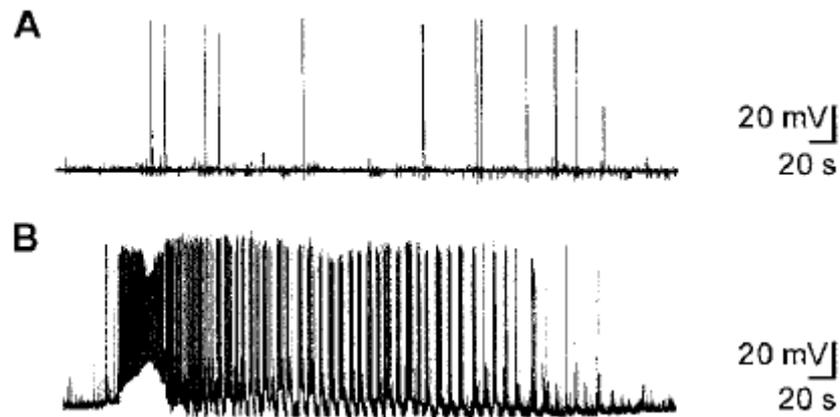


Figure 2.5 - Décharges récurrentes épileptiformes spontanées dans une population de neurones après exposition au glutamate (A : contrôle, B : population exposée), d'après Sun et al⁵².

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 al⁵² apporte des éléments importants dans la compréhension du phénomène de crise post-ischémique, 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.

2.3 D'autres déterminants de la crise de phase aiguë existent

Breschi et al⁷ 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 évènements 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.

2.3.1 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^{61,62}. A la phase hyper-précoce 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^{63,64}. 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 pro-inflammatoires⁶⁵. 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 crise⁶⁶.

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 tardive⁶⁷.

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-9⁶⁸. 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 J7⁶⁹. *A contrario*, les cellules microgliales activées exercent un rôle neuroprotecteur⁷⁰, 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.

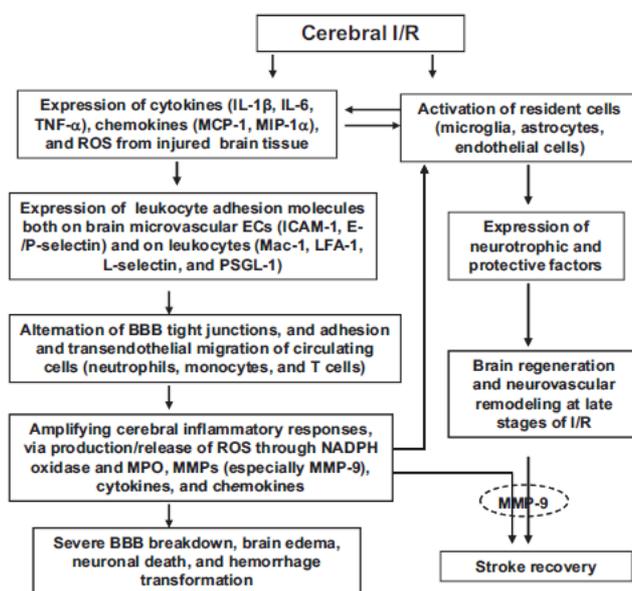


Figure 2.6 - Modélisation des phénomènes inflammatoires suite à un AVC, d'après Jin et al⁶⁸.

La figure 2.6 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 Breschi⁷, 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.

2.3.2 Le rôle de l'hémorragie

La survenue d'un remaniement hémorragique est un facteur de risque reconnu de crise de phase aiguë (cf. paragraphe 1.4). 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 crises⁷¹. 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 hypertendues²⁹.

De plus, le remaniement hémorragique est pourvoyeur d'une réaction inflammatoire locale importante et précoce, qui est en elle-même facilitatrice de crise (cf. paragraphe 2.3.1).

2.3.3 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 infarctée⁷². 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)⁷³. 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 constitués⁷⁴.

Guadagno et al⁷⁵ 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 existe 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 2.7). 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.

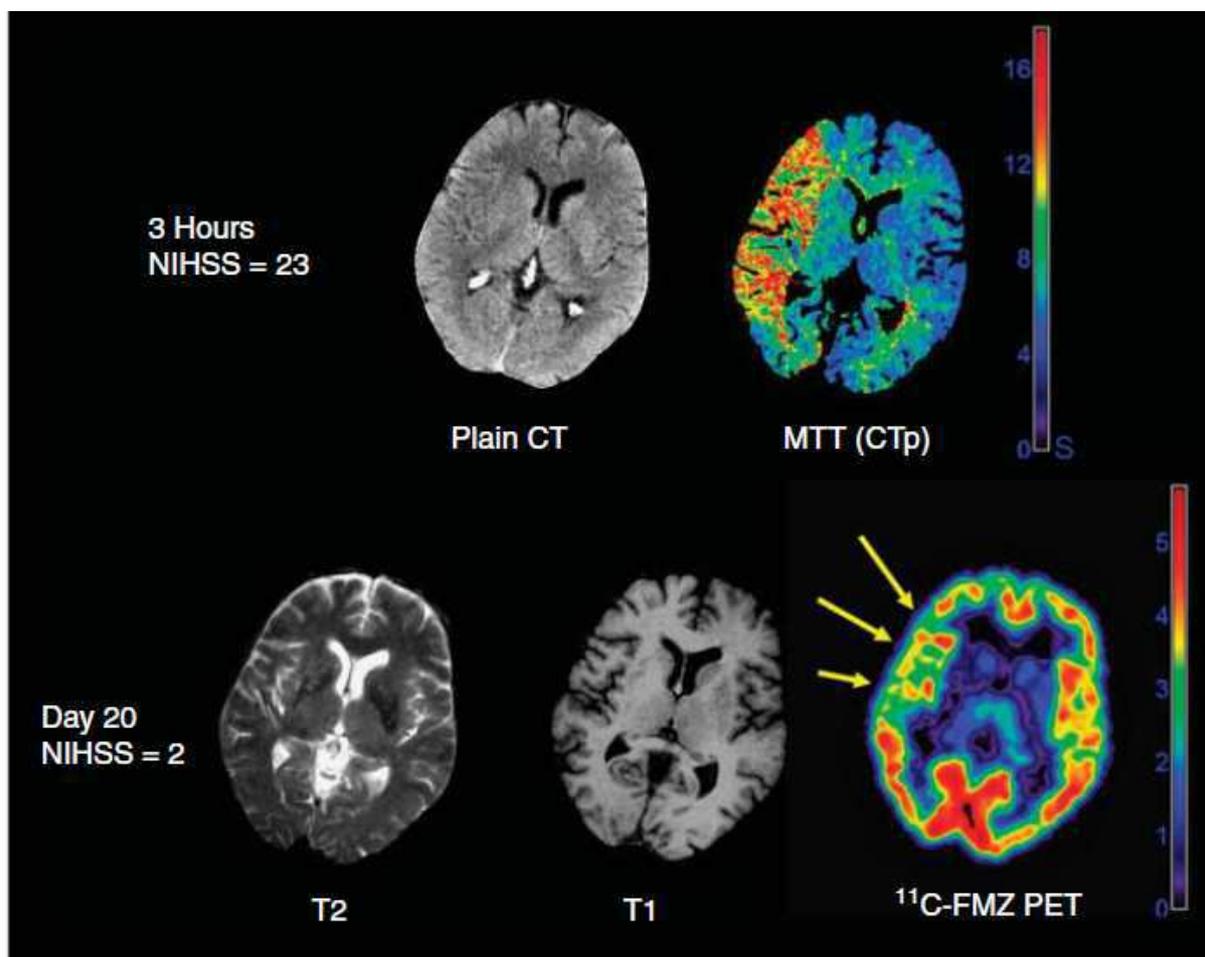


Figure 2.7 – Perte neuronale sélective illustrée par un C-FMZ PET dans une zone de pénombre reperfusée, d'après Guadagno⁷⁵.

2.4 La TDM de perfusion

La TDM de perfusion est une imagerie fonctionnelle de routine dans la prise en charge à la phase aiguë des AVC ischémiques au CHU Pellegrin de Bordeaux. Son but est de fournir une évaluation de la viabilité parenchymateuse, en calculant différents paramètres de perfusion. C'est ainsi que le *Mean Transit Time* (MTT), le *Cerebral Blood Volume* (CBV), et le *Cerebral Blood Flow* (CBF) sont déterminés à partir du calcul pixel par pixel basé sur les courbes temps-densité d'un produit de contraste iodé. Le MTT représente le temps moyen nécessaire à un volume élémentaire de sang pour traverser le réseau capillaire, il est exprimé en secondes. Le CBF est une mesure du débit sanguin par unité de volume cérébral, sur une période d'une minute, exprimé en mL/100g/mn. Le CBV quant à lui représente le volume

sanguin par unité de volume cérébral, en mL/100g. La relation entre ces trois paramètres est la suivante : $CBF = CBV / MTT$. Les normes sont variables en fonction de la zone étudiée (substance grise, substance blanche), et sont résumées dans le tableau 2.1. Le *Time To Peak* (TTP) représente le temps, en secondes, jusqu'au pic de rehaussement maximal après l'injection du produit de contraste.

Paramètres	Subst. grise	Subst. blanche
CBV (mL/100g)	5-6	2-3
CBF (mL/100g/mn)	80	20
MTT (s)	4-5	
TTP	Variable en fonction de l'hémodynamique	

Tableau 2.1 – Valeur normales des différents paramètres de perfusion.

Il est admis que pour un CBF moyen (substance grise et substance blanche) inférieur à 40 mL/100g/mn, il existe une hypoperfusion, avec un risque de nécrose. Habituellement le seuil de CBF retenu pour définir une nécrose parenchymateuse est de 10 mL/100g/mn.

Il existe plusieurs méthodes de modélisation mathématique pouvant servir au calcul de ces paramètres. La méthode bayésienne est validée par une étude japonaise qui retrouve des valeurs plus précises que la méthode traditionnelle (*Singular Value Decomposition*, ou SVD) à partir de cas fantômes⁷⁶.

L'étude de la physiopathologie mal connue de la crise d'épilepsie post-vasculaire, surtout de phase précoce, a permis de mettre en évidence les interactions, et parfois les superpositions entre les phénomènes d'ischémie cérébrale, d'ictogénèse, et d'épileptogénèse. L'hypoxie induite par une occlusion artérielle, qu'elle soit permanente ou transitoire, déclenche une cascade d'évènements biochimiques dans lesquelles l'excitotoxicité et la réponse inflammatoire jouent un rôle fondamental. Ces deux phénomènes, qui sont à l'origine de la mort cellulaire nécrotique ou apoptotique, sont intimement liés à la génération de la crise d'épilepsie contextuelle. Les déterminants de la survenue d'une telle crise restent encore imparfaitement compris, mais le *primum movens* reste le déclenchement de cette cascade d'évènements par une souffrance cérébrale hypoxémique. Même en l'absence de retentissement sur les imageries cérébrales morphologiques traditionnelles, IRM ou TDM, des phénomènes de perte neuronale sélective se poursuivent dans les jours et les semaines qui suivent un AVC. Ainsi, la TDM de perfusion est une imagerie fonctionnelle de phase aiguë de l'AVC qui pourrait être un reflet des phénomènes se produisant au sein de la zone de pénombre, et être un outil de mesure du risque de crise d'épilepsie, dans les 7 jours qui suivent l'AVC.

3) Patients et méthodes

3.1 Recueil des patients, critères d'inclusion et d'exclusion, paramètres recueillis

Le recueil des patients a été effectué au CHU Pellegrin de Bordeaux, entre janvier 2012 et août 2013 (soit 20 mois consécutifs), de manière rétrospective. La sélection initiale porte sur la réalisation d'une TDM cérébrale de perfusion, dans l'indication d'un AVC de moins de 4h30 d'évolution, potentiellement éligible à une thrombolyse intraveineuse. Trois bases de données ont été croisées pour réaliser cette sélection : l'ensemble des TDM de perfusion répertoriés comme tels par le manipulateur radio lors de la réalisation, une base de données acquise à partir de DxMM®, en recherchant le mot clef « perfusion » dans les comptes-rendus, et enfin une base de données extraite des dossiers « Neuro V3.1 » dont la case « TDM de perfusion » a été cochée.

A partir de ce pool de patients, il n'est retenu que ceux qui présentent un accident ischémique constitué (AIC) sus-tentorial prouvé par la constitution d'une lésion ischémique sur une IRM de contrôle dans les 48-72 heures suivantes.

Il n'est ensuite retenu, à partir de la base de données des EEG réalisés au CHU, que les patients ayant bénéficié d'un EEG dans les 10 premiers jours, et dont l'indication porte sur la suspicion d'une crise d'épilepsie. Les patients dont l'EEG est réalisé à la recherche d'un état de mal épileptique, sur une présentation clinique de troubles de la vigilance, et qui ne présentent pas de *status*, sont exclus. Une revue systématique de chaque dossier de patient ayant potentiellement fait une crise, permet de ne retenir, grâce à la description clinique, que les patients ayant pu présenter une crise dans les sept premiers jours qui suivent l'AVC.

Les critères d'exclusion sont les AIC sous-tentoriels, ou hémorragiques, les manifestations critiques survenant à plus de sept jours, et les patients dont les EEGs réalisés dans le cadre de troubles de la vigilance ne retrouvent pas d'état de mal épileptique (cf. tableau 3.1).

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
- AIC ischémique sus-tentorial ayant bénéficié d'une TDM de perfusion à la présentation	- AIC sous-tentoriels, hémorragiques.
- EEG pour suspicion de crise dans les dix premiers jours	- EEG réalisé pour explorer un trouble de la conscience et qui ne révèle pas d'état de mal
- IRM de contrôle 48-72 heures après AVC pour confirmation diagnostique et topographique	- Suspicion de crise après la première semaine

Tableau 3.1 - Critères d'inclusion et d'exclusion.

Il est recueilli pour chacun de ces patients un ensemble de données clinico-biologiques, présumées comme potentiellement explicatives de crise de phase aiguë. Ces données sont présentées dans le tableau 3.2.

Données recueillies pour l'analyse		
Démographie	Scores neurologiques	Traitement d'urgence
Age	NIHSS à l'arrivée	Bolus d'aspirine
Sexe	NIHSS à la sortie	RTPA IV
	mRS à l'arrivée	Antécédents vasculaires
Facteurs de risque cardio-vasculaires	mRS à la sortie	AOMI
HTA	Mécanisme	ATCD AIT
Diabète	Athéromateux	ATCD AIC ischémique
Dyslipidémie	Cardio-embolique	ATCD coronaropathie
Obésité	Dissection	ATCD ACFA
Tabac	Indéterminé	Evolution
Alcool	Autres mécanismes	Remaniement hémorragique
	En cours au moment de la sortie	Crise de phase aiguë
Traitements à l'entrée	Antibiotique	Anti-HTA
Antiépileptiques	Anticoagulant	Anxiolytique
Hypolipémiant	Antidépresseur	Antalgique
Antiagrégant	Antidiabétique	Anti-arythmique

Tableau 3.2 – Données recueillies pour l'analyse.

3.2 Constitution de l'étude cas témoins

L'ensemble des patients ayant eu un EEG dans l'indication d'une suspicion de crise dans les sept premiers jours forme la population de cas de cette étude.

Pour chacun des cas, deux témoins sont recherchés dans la population initiale, appariés sur :

- le score NIH initial (+/- 2 points)
- l'âge (+/- 5 ans) et le sexe.

Lorsqu'il n'est pas possible d'apparier sur le sexe, des témoins sont cherchés parmi le sexe opposé. En revanche, s'il n'est pas possible d'apparier sur le NIHSS ou l'âge, il n'est pas retenu de témoin.

3.3 Analyse de l'imagerie cérébrale

L'acquisition des imageries cérébrales de perfusion est effectuée sur une TDM 64-barrettes (General Electrics™ Optima CT 540) après la réalisation d'une TDM cérébrale morphologique sans injection de produit de contraste, et avant l'acquisition d'une angio-TDM

des troncs supra-aortiques. Il est injecté 40 mL de produit de contraste iodé (Iomeron®), en 10 secondes. 8 coupes de 5 mm sont réalisées, en 52 secondes, avec 19 passages en tout. Le calcul des cartes de perfusion (TTP, MTT, CBF, et CBV) est réalisé par la méthode bayésienne, à l'aide d'un logiciel propriétaire : Oléa Sphère® version 2.3 SP3. D'autres variables analysables en imagerie sont également recueillies. La liste des paramètres radiologiques étudiés est présentée dans le tableau 3.3.

TDM de perfusion	IRM cérébrale
<ul style="list-style-type: none"> • Détermination du VOI* sur TTP 	<ul style="list-style-type: none"> • Volume cérébral **
<ul style="list-style-type: none"> • TTP 	<ul style="list-style-type: none"> • Volume total de leucoaraïose
<ul style="list-style-type: none"> • MTT 	<ul style="list-style-type: none"> • Volume de l'infarctus
<ul style="list-style-type: none"> • CBF 	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de microbleed (lobaires vs. profonds)
<ul style="list-style-type: none"> • CBV 	<ul style="list-style-type: none"> • Remaniement hémorragique
<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte corticale initiale (oui/non) 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcul du score de Fazekas (péri-ventriculaire et profond)
	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation lobaire de l'atteinte
	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte corticale constituée (oui/non)

* VOI = Volume Of Interest

** Volume cérébral = volume crânien total – volume du LCR.

Tableau 3.3 – Paramètres recueillis sur les différentes imageries.

La séquence de travail sur les imageries est décrite ci-dessous :

Tout d'abord, une co-registation manuelle dans les plans axial, sagittal et coronal, entre la séquence FLAIR de l'IRM et une carte de perfusion calculée à partir de la TDM de perfusion d'entrée est réalisée, afin de pouvoir reporter de manière satisfaisante les différents volumes d'intérêts (VOI) sur les différentes séries. La figure 3.1 est une illustration de la technique.

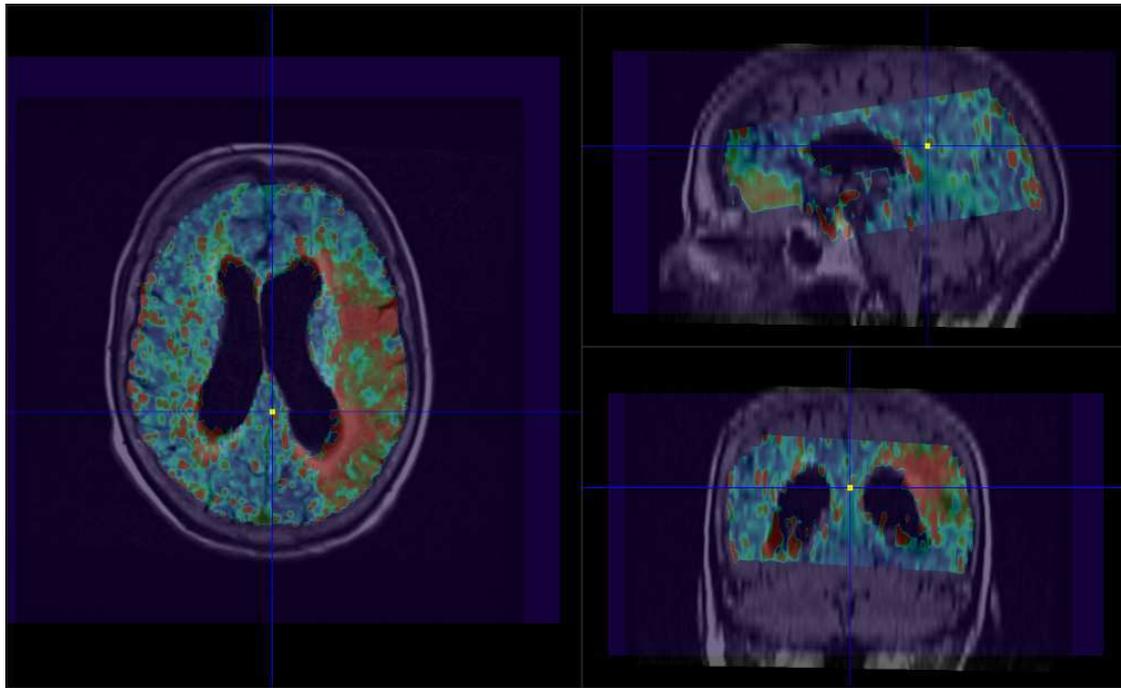


Figure 3.1 – Co-registation entre une série FLAIR et une série TTP.

Les VOI ont tous été déterminés par une méthode de segmentation automatique disponible sur le logiciel Olea Sphère® (outil de « baguette magique »). Cet outil permet à partir du choix de l'utilisateur d'un pixel, de dessiner un volume d'intérêt sur les valeurs dites « iso » de manière automatique. Ainsi lorsqu'un volume est créé, il est ajusté visuellement à l'aide de quelques paramètres supplémentaires (taille des îlots, agrandissement).

Il a pu être calculé les volumes de leucoencéphalopathie, et de l'infarctus constitué sur l'IRM en séquence FLAIR. Ce dernier est défini comme étant le cœur de l'infarctus, et est reporté à l'identique sur les cartes de perfusion. La zone hypoperfusée résiduelle, qui n'est pas constituée sur l'IRM de contrôle, est définie comme étant la pénombre. Elle est déterminée visuellement et à l'aide de l'outil de segmentation automatique à partir de la carte de TTP, en excluant la zone du cœur de l'infarctus (cf. figures 3.2 et 3.3).

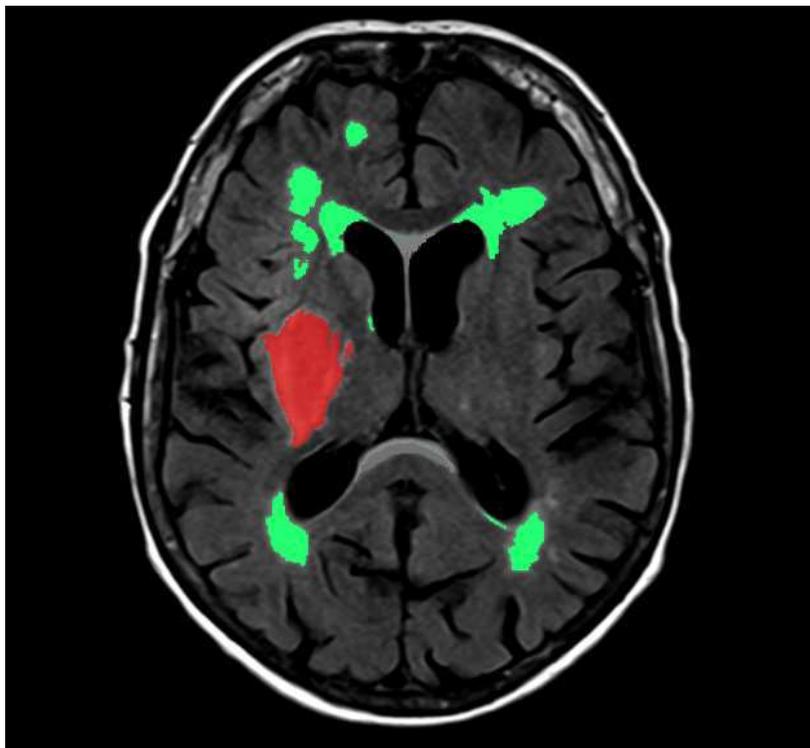


Figure 3.2 – Calcul des volumes de l'infarctus et de leucopathie.

Deux cas se sont présentés lors de l'analyse des cartes de perfusion :

- **Il existe une anomalie de perfusion initiale**, qui permet de déterminer un VOI. Dans ce cas les zones de cœur et de pénombre sont déterminées, puis reportées à l'identique sur les autres cartes de perfusion (MTT, CBV, et CBF) (cf. figures 3.3 et 3.6).
- **Il n'existe pas d'anomalie de perfusion à la phase aiguë**, mais un AVC ischémique est authentifié sur l'imagerie par IRM des 48/72 heures. Dans ce cas, il est reporté le VOI décrivant la zone ischémisée du FLAIR (cœur de l'infarctus), sur les cartes de perfusion, en agrandissant légèrement la zone de manière arbitraire, afin de ne pas méconnaître la zone réellement lésée en perfusion, en raison d'un recalage parfait impossible entre des techniques d'imageries différentes (IRM vs TDM de perfusion, imagerie morphologique vs imagerie fonctionnelle). La figure 3.4 permet d'illustrer ce cas de figure.

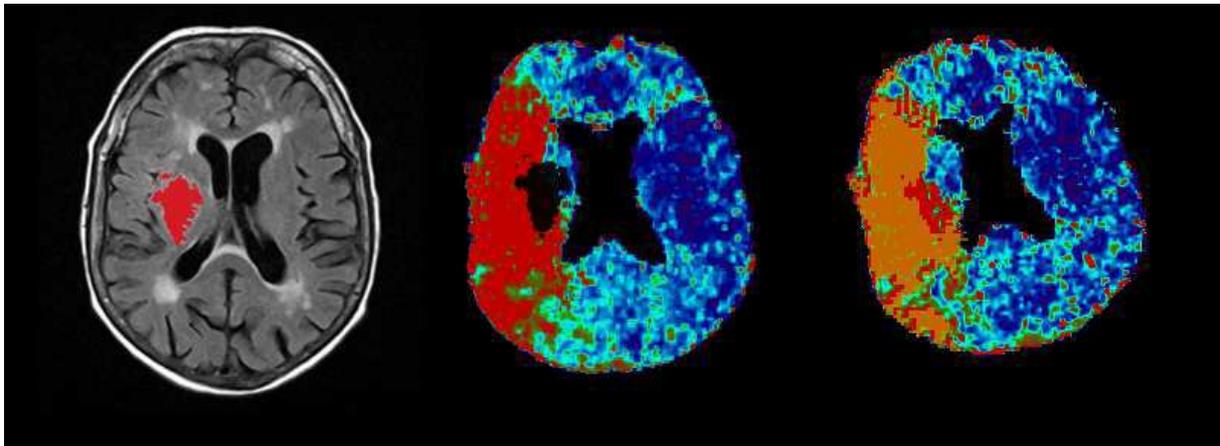


Figure 3.3 – Détermination des zones de cœur et de pénombre lorsqu’il existe une anomalie de perfusion.

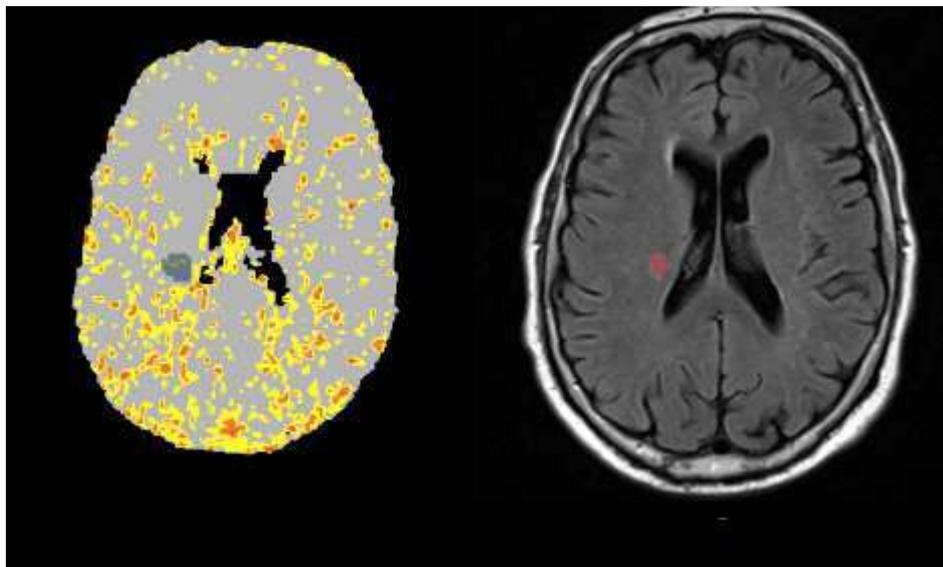


Figure 3.4 – Sans anomalie de perfusion, report augmenté de la zone constituée.

Dans les deux cas, la valeur absolue de l’ensemble des pixels des VOI est extraite sous forme chiffrée dans un tableur. Les valeurs erratiques nulles, correspondant à des pixels situés soit dans les ventricules, soit à l’extérieur de la carte de perfusion sont supprimées. Des paramètres standards de comparaison sont alors calculés à partir de ces valeurs (médiane, moyenne et écart-type).

Le volume cérébral est déterminé à partir du calcul du volume crânien total et du volume du LCR, sur la séquence ADC de l’IRM. Le volume crânien a été déterminé manuellement, du *foramen magnum* au vertex, en respectant les repères osseux de la voûte crânienne, de la base du crâne, et de la fosse postérieure. Le volume de LCR est déterminé à l’aide de l’outil de segmentation automatique (« baguette magique »). La différence entre les volumes crânien et de LCR permet d’évaluer le volume cérébral (cf. figure 3.5).

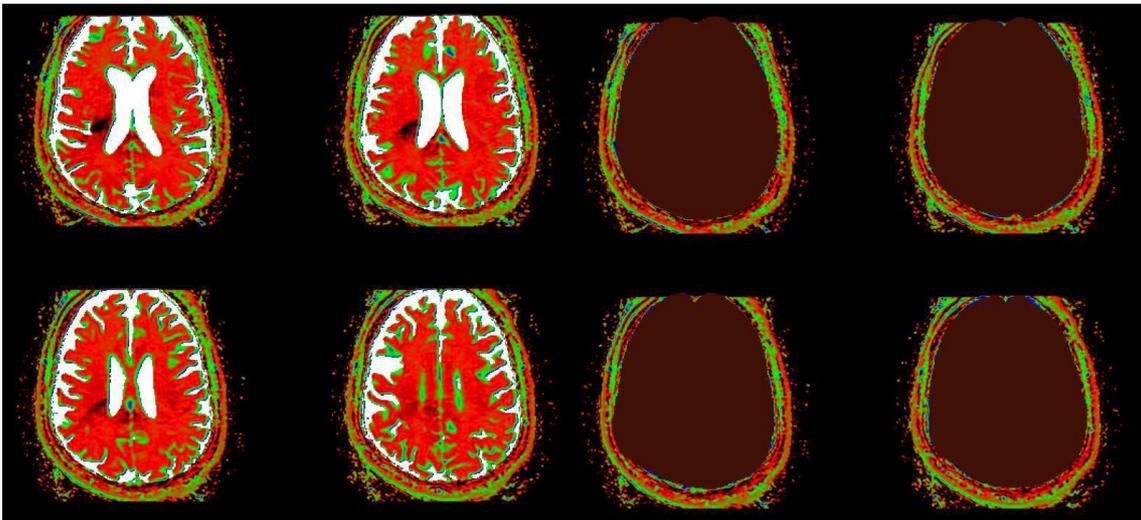


Figure 3.5 – Volume crânien et volume de LCR sur une carte ADC.

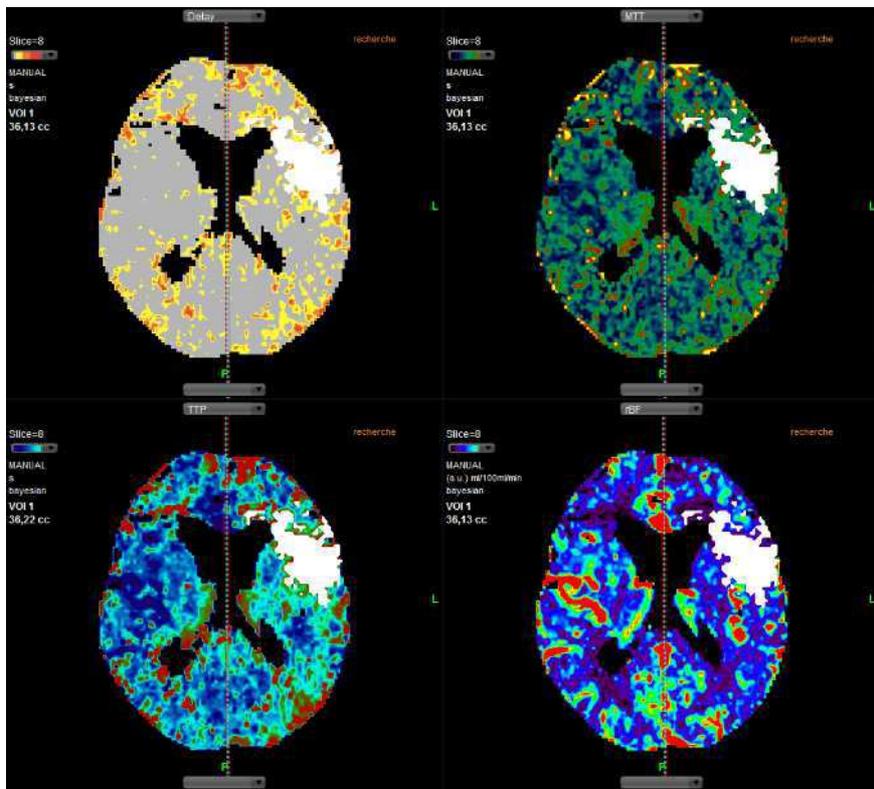


Figure 3.6 – Report d'un VOI sur différentes cartes de perfusion.

3.4 Analyse statistique

Une première analyse statistique porte sur l'ensemble de la population parmi laquelle les patients ayant présenté une crise de phase précoce a été repérée (analyse de population totale). L'analyse des paramètres d'imagerie a été réalisée à partir de l'appariement en cas/témoins. L'analyse univariée est réalisée grâce à un test de comparaison de Mann-Whitney/Wilcoxon, pour des variables de répartition aléatoire *a priori*.

L'analyse multivariée est réalisée avec un modèle de régression logistique qui utilise la survenue d'une crise de phase aiguë comme variable principale. Les différents paramètres retenus comme significatifs ou limite ($p < 0,2$) en analyse univariée sont les co-variables. Les paramètres de corrélation sont des Odds Ratios à un intervalle de confiance de 95% (IC 95%). Le seuil alpha de 5% est retenu pour la significativité statistique.

Les données sont analysées avec le logiciel Epi Info™ v7.1.4.0, disponible sur le site du Center of Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>).

4) Résultats

4.1 Description de la population

279 patients ont bénéficié d'une TDM cérébrale de perfusion entre janvier 2012 et août 2013 (20 mois) dans le cadre de la prise en charge de la phase aiguë d'un AVC ischémique, et sont potentiellement éligibles à la thrombolyse. Parmi ceux-ci, 55 ont bénéficié d'un enregistrement électroencéphalographique au décours. Seuls 30 l'ont eu dans les 10 premiers jours, dont 15 (5,7%) sont suspectés de crises de phase aiguë (cf. figure 4.1).

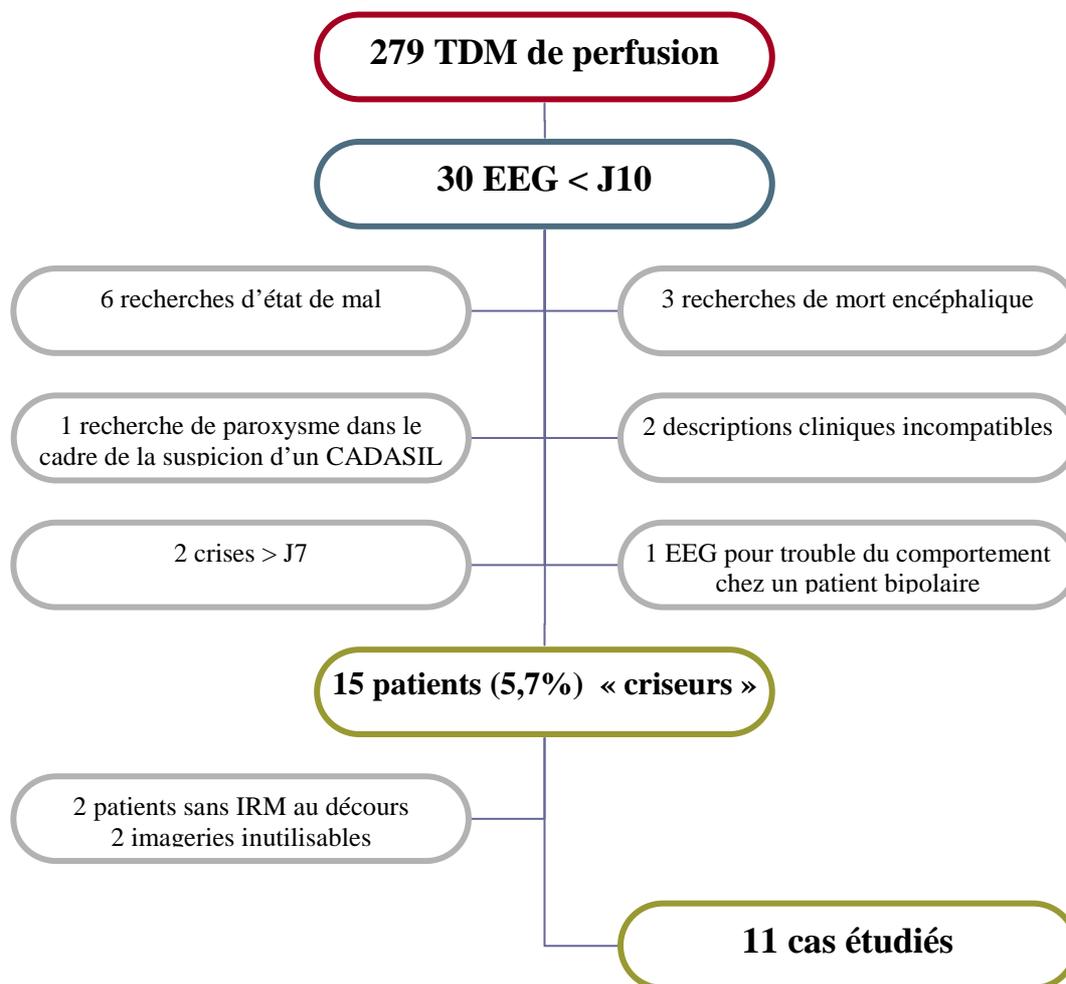


Figure 4.1 – Diagramme de flux.

Parmi ces 15 patients, deux n'ont pas d'IRM au décours, et deux autres ont des imageries trop artefactées par des mouvements incoercibles, pour être utilisables. Au total, 11 cas sont étudiés en perfusion et en IRM.

Le tableau 4.1 décrit la population de patients ayant eu une TDM de perfusion, au sein de laquelle les patients qui ont présenté une crise ont été retenus.

Variables	
<u>Démographie</u>	
Nombre de patients étudiés	279
Age (moy, \pm SD) années	71,4 \pm 13,7
Sexe masculin, Nb. (%)	161 (57,7)
<u>Facteurs de risque cardio-vasculaires</u>	
HTA Nb. (%)	183 (65,6)
Diabète Nb. (%)	49 (17,4)
Dyslipidémie Nb. (%)	130 (46,6)
Obésité Nb. (%)	38 (13,7)
Tabac Nb. (%)	81 (29,2)
Alcool Nb. (%)	25 (9,1)
<u>Scores neurologique & fonctionnel</u>	
NIHSS à l'arrivée (moy \pm DS)	11,4 \pm 7,4
NIHSS à la sortie (moy \pm DS)	5,1 \pm 6,9
Amélioration > 4 points du NIHSS Nb. (%)	157 (56,3)
Aggravation > 4 points du NIHSS Nb. (%)	7 (2,6)
mRS à l'arrivée (moy \pm DS)	0,2 \pm 0,4
mRS à la sortie (moy \pm DS)	2,3 \pm 1,9
<u>Mécanisme</u>	
Athéromateux Nb. (%)	42 (15,1)
Cardio-embolique Nb. (%)	96 (34,5)
Dissection Nb. (%)	1 (0,38)
Indéterminé (%)Nb.	34 (12,1)
Autres mécanismes Nb. (%)	6 (2,3)
En cours au moment de la sortie Nb. (%)	63 (22,7)
<u>Traitement d'urgence</u>	
RTPA IV Nb. (%)	164 (58,7)
Bolus d'aspirine à la phase aiguë Nb. (%)	112 (40,2)
<u>Antécédents vasculaires</u>	
ATCD AIT Nb. (%)	11 (3,8)
ATCD AIC ischémique Nb. (%)	27 (9,8)
AOMI Nb. (%)	13 (4,6)
ATCD coronaropathie Nb. (%)	28 (10,2)
<u>Evolution</u>	
Crise de phase aiguë Nb. (%)	15 (5,7)
Remaniement hémorragique Nb. (%)	25 (9,1)
ACFA Nb. (%)	90 (32,2)
<u>Traitements à l'entrée</u>	
Antiagrégant Nb. (%)	129 (46,2)
Anticoagulant Nb. (%)	45 (16,2)
Anti-arythmique Nb. (%)	103 (37,0)
Anti-HTA Nb. (%)	206 (73,8)
Antidiabétique Nb. (%)	42 (15,1)
Hypolipémiant Nb. (%)	133 (47,5)
Antidépresseur Nb. (%)	46 (16,5)
Anxiolytique Nb. (%)	44 (15,9)
Antiépileptiques Nb. (%)	8 (2,9)
Antibiotique Nb. (%)	4 (2,75)
Antalgique Nb. (%)	59 (21,2)

Tableau 4.1 – Description de la population totale.

A partir de cette population, deux analyses sont menées en parallèle. La première concerne la population totale, soit les 279 patients. Elle porte sur les paramètres clinico-biologiques présentés dans le tableau 3.2, et ne concerne pas les analyses d'imagerie, qui constituent la deuxième, cette fois en cas/témoins appariés.

4.2 Analyse de population totale

5,7% (n=15) patients ont présenté une crise à la phase aiguë de l'AVC.

En analyse univariée, sur l'ensemble des paramètres retenus, il ressort que le taux moyen de cholestérol total est statistiquement différent entre les deux populations. Dans le groupe de patients qui crisent, la moyenne est de $1,70 \pm 0,52$ g/L, tandis que les patients sans crise ont un cholestérol total de $2,17 \pm 0,95$ g/L ($p=0,04$). Une tendance se dégage, concernant le traitement hypolipémiant à l'entrée, avec 73,3% des patients « criseurs » qui ont un tel traitement à l'entrée, versus 45,6% dans le groupe de patients libres de crise ($p=0,07$). Une association est également retrouvée à la limite de la significativité avec le bolus d'aspirine (60,0% dans le groupe « criseur » contre 38,8% dans le groupe « non criseur », $p=0,09$). Le remaniement hémorragique est quant à lui significativement associé à la survenue d'une crise de phase aiguë (26,7% contre 8,0%, $p=0,04$). En revanche, la thrombolyse IV ne l'est pas (40,0 contre 59,8%, $p=0,18$). Le tableau 4.2 reprend les différentes variables en analyse univariée, en fonction des deux groupes.

Variables	Groupe « criseur » n=15	Groupe « non criseur » n=264	p
Age (moy, \pm SD) années	71,2 \pm 13,8	73,7 \pm 12,2	0,99
Sexe masculin, Nb. (%)	7 (46,7)	144 (57,8)	0,43
Facteurs de risque cardio-vasculaires			
HTA Nb. (%)	12 (80,0)	172 (65,1)	0,28
Diabète Nb. (%)	2 (13,3)	47 (17,7)	0,99
Dyslipidémie Nb. (%)	9 (60,0)	121 (45,8)	0,30
Obésité Nb. (%)	4 (26,7)	34 (12,9)	0,13
Tabac Nb. (%)	4 (26,7)	77 (29,3)	0,99
Alcool Nb. (%)	NA*	NA*	NA*
Scores neurologiques			
NIHSS à l'arrivée (moy \pm DS)	12,1 \pm 7,7	11,4 \pm 7,4	0,78
NIHSS à la sortie (moy \pm DS)	6,8 \pm 7,4	5,1 \pm 6,9	0,31
mRS à l'arrivée médiane (moy \pm DS)	0,0 (0,3 \pm 0,7)	0,0 (0,2 \pm 0,6)	0,38
mRS à la sortie médiane (moy \pm DS)	2,5 (2,8 \pm 1,8)	2,0 (2,3 \pm 2,0)	0,45
Mécanisme			
Athéromateux Nb. (%)	4 (26,7)	38 (14,5)	0,26

Cardio-embolique Nb. (%)	7 (46,7)	89 (33,7)	0,40
Dissection Nb. (%)	NA*	NA*	NA*
Indéterminé Nb. (%)	NA*	NA*	NA*
Autres mécanismes Nb. (%)	3 (20,0)	14 (5,4)	0,30
En cours au moment de la sortie Nb. (%)	1 (6,7)	63 (23,7)	0,20
Traitement d'urgence			
RTPA IV Nb. (%)	6 (40,0)	158 (59,8)	0,18
Bolus d'aspirine à la phase aiguë Nb. (%)	9 (60,0)	102 (38,8)	0,09
Antécédents vasculaires			
ATCD AIT Nb. (%)	1 (6,7)	9 (3,4)	0,45
ATCD AIC ischémique Nb. (%)	1 (6,7)	26 (9,8)	0,99
AOMI Nb. (%)	2 (13,3)	10 (4,0)	0,14
ATCD coronaropathie Nb. (%)	1 (6,7)	27 (10,4)	0,99
Evolution			
Remaniement hémorragique Nb. (%)	4 (26,7)	21 (8,0)	0,04
ACFA Nb. (%)	7 (46,7)	83 (31,3)	0,26
Traitements à l'entrée			
Antiagrégant Nb. (%)	9 (60,0)	120 (45,4)	0,55
Anticoagulant Nb. (%)	1 (6,7)	44,3 (16,8)	0,69
Anti-arythmique Nb. (%)	5 (33,3)	98 (37,2)	0,99
Anti-HTA Nb. (%)	14 (93,3)	192 (72,6)	0,19
Antidiabétique Nb. (%)	3 (20,0)	39 (14,9)	0,99
Hypolipémiant Nb. (%)	11 (73,3)	120 (45,6)	0,07
Antidépresseur Nb. (%)	5 (33,3)	40 (15,3)	0,11
Anxiolytique Nb. (%)	4 (26,7)	40 (15,3)	0,41
Antiépileptiques Nb. (%)	3 (20,0)	5 (1,9)	0,08
Antibiotique Nb. (%)	NA*	NA*	NA*
Antalgique Nb. (%)	4 (26,7)	55 (20,9)	0,72
Paramètres biologiques			
HbA1c (moy, ± SD)	5,7 ± 0,4	6,16 ± 1,2	0,23
Cholestérol total (moy, ± SD) en g/L	2,17 ± 0,96	1,7 ± 0,52	0,04

* Pas de patient « criseur » dans ce cas.

Tableau 4.2 – Analyse univariée.

L'analyse par régression logistique multivariée porte sur les variables significatives, ou ayant tendance à la significativité ($p < 0,2$) en analyse univariée. L'antécédent d'AOMI, l'obésité, le bolus d'antiagrégant plaquettaire et les traitements antidépresseur et antihypertenseur ne sont pas inclus dans l'analyse. Il ressort que le remaniement hémorragique augmente le risque de crise avec un Odd Ratio (OR) à 7,7 (IC 95% [1,4 ; 44,0], $p=0,02$). L'OR portant sur le fait de prendre des antiépileptiques est également significatif (OR=12,1 IC 95% [1,6-92,7], $p=0,02$). En revanche, ni la thrombolyse (RTPA IV) en traitement de phase aiguë, ni le traitement hypolipémiant à l'admission ne sont significatifs. Le tableau 4.3 reprend ces résultats.

Variables	Odds Ratio	Intervalle de confiance 95%	p
Antiépileptique à l'entrée	12,1	[1,6 ; 92,7]	0,02
Remaniement hémorragique	7,7	[1,4 ; 44,0]	0,02
Hypolipémiant à l'entrée	2,7	[0,6 ; 12,4]	0,21
Cholestérol total	0,7	[0,2 ; 2,6]	0,58
RTPA IV	0,5	[0,1 ; 2,5]	0,42

Tableau 4.3 – Analyse par régression logistique multivariée.

En analysant plus particulièrement les relations entre thrombolyse intraveineuse, remaniement hémorragique et crise de phase aiguë, il ressort que l'hémorragie cérébrale complique 12,1% des patients thrombolysés, contre seulement 5,7% des patients non thrombolysés. L'association n'est néanmoins pas statistiquement significative ($p=0,13$) dans cette série.

Dans le sous-groupe de patient ayant bénéficié d'une thrombolyse IV, l'association entre remaniement hémorragique et crise de phase aiguë est significative : 22,2% des patients qui saignent présentent une crise, tandis que seulement 1,5% des patients qui ne saignent pas en présentent une ($p<0,01$).

Dans le sous-groupe libre de remaniement hémorragique, 1,5% des patients ayant été thrombolysé présentent une crise, tandis que 9,1% des patients non thrombolysés crisent ($p=0,01$).

4.3 Analyse cas/témoins

11 patients ont été retenus pour l'analyse d'imagerie en cas/témoins (cf. Figure 4.1). Pour chacun de ces cas, il a été retenu deux témoins, sauf pour un patient qui n'a pu être apparié qu'avec un seul autre, sur les critères de sévérité de l'AVC (estimée par la NIHSS), et l'âge. L'appariement sur le sexe a été levé pour un patient, avec un témoin de même sexe, et un témoin de sexe opposé. Le tableau 4.4 reprend les critères d'appariement, et les comparaisons entre les deux groupes. Seule l'association avec la prise d'un traitement anxiolytique est significative, avec 36,4% de patients qui présentent une crise contre 4,8% qui n'en présentent pas ($p=0,04$).

Variables	Groupe « criseur » n=11	Groupe « non criseur » n=21	p
Age (moy±SD)	75,7 ± 12,2	75,8 ± 12,0	0,91
NIHSS à l'arrivée (moy±SD)	12,9 ± 9,3	13,0 ± 7,7	0,95
Sexe masculin Nb (%)	4 (36,3)	7 (33,3)	0,99
Facteurs de risque cardio-vasculaires			
HTA Nb. (%)	9 (81,8)	18 (85,7)	0,99
Diabète Nb. (%)	1 (9,1)	7 (33,3)	0,21

Dyslipidémie Nb. (%)	8 (72,7)	12 (57,1)	0,46
Obésité Nb. (%)	3 (27,3)	2 (9,5)	0,31
Tabac Nb. (%)	2 (18,2)	7 (33,3)	0,44
Alcool Nb. (%)	NA*	NA*	NA*
Scores neurologiques			
NIHSS à l'arrivée (moy±DS)	12,9 ± 9,3	13,0 ± 7,7	0,95
NIHSS à la sortie (moy±DS)	9,3 ± 8,1	7,2 ± 8,0	0,47
Amélioration > 4 points du NIHSS Nb. (%)	4 (57,1)	7 (46,7)	0,99
Aggravation > 4 points du NIHSS Nb. (%)	3 (42,9)	4 (26,7)	0,63
mRS à l'arrivée médiane (moy±DS)	0 (0,5 ± 0,84)	0 (0,0 ± 0,0)	0,05
mRS à la sortie médiane (moy±DS)	4,5 (3,8 ± 1,94)	4,0 (3,6 ± 1,9)	0,80
Mécanisme			
Athéromateux Nb. (%)	2 (18,2)	4 (19,1)	0,99
Cardio-embolique Nb. (%)	6 (54,6)	7 (33,3)	0,28
Dissection Nb. (%)	NA* **	NA* **	NA* **
Indéterminé Nb. (%)	2 (18,2)	5 (23,8)	0,99
Autres mécanismes Nb. (%)	NA* **	NA* **	NA* **
En cours au moment de la sortie Nb. (%)	1 (9,1)	1 (4,8)	0,99
Traitement d'urgence			
RTPA IV Nb. (%)	6 (18,8)	11 (34,4)	0,99
Bolus d'aspirine à la phase aiguë Nb. (%)	5 (15,6)	8 (25,0)	0,72
Antécédents vasculaires			
ATCD AIT Nb. (%)	NA**	NA**	NA**
ATCD AIC ischémique Nb. (%)	1 (9,1)	2 (9,5)	0,99
AOMI Nb. (%)	NA**	NA**	NA**
ATCD coronaropathie Nb. (%)	1 (9,1)	4 (19,1)	0,64
Evolution			
Remaniement hémorragique Nb. (%)	4 (33,3)	8 (38,1)	0,99
ACFA Nb. (%)	3 (27,3)	7 (33,3)	0,99
Traitements à l'entrée			
Antiagrégant Nb. (%)	6 (54,6)	7 (33,3)	0,28
Anticoagulant Nb. (%)	NA*	NA*	NA*
Anti-arythmique Nb. (%)	4 (36,4)	5 (23,8)	0,68
Anti-HTA Nb. (%)	9 (81,8)	14 (66,7)	0,44
Antidiabétique Nb. (%)	1 (9,1)	2 (9,5)	0,99
Hypolipémiant Nb. (%)	6 (54,6)	8 (38,1)	0,47
Antidépresseur Nb. (%)	3 (27,3)	2 (9,5)	0,31
Anxiolytique Nb. (%)	4 (36,4)	1 (4,8)	0,04
Antiépileptiques Nb. (%)	NA**	NA**	NA**
Antibiotique Nb. (%)	NA*	NA*	NA*
Antalgique Nb. (%)	3 (27,3)	5 (23,8)	0,99
Paramètres biologiques			
HbA1c (moy, ± SD)	6,01 ± 0,76	6,56 ± 1,3	0,26
Cholestérol total (moy, ± SD) en g/L	1,79 ± 0,60	2,10 ± 0,57	0,22

* Pas de « criseur » dans ce cas. ** Pas de patient libre de crise dans ce cas.

Tableau 4.4 – Description de la population cas / témoins.

L'analyse porte sur les critères radiologiques retenus (tableau 3.3, p.39). Ainsi, sont comparés les moyennes des CBF, CBV, MTT, et TTP, au sein de la zone de pénombre et au sein du cœur de l'infarctus. Le résultat de ces comparaisons est représenté dans le tableau 4.5.

Variables	Groupe « criseur » n=11	Groupe « non criseur » n=21	p
Volume de l'infarctus mL (moy±SD)	38,8 ± 52,9	56,7 ± 83,1	0,94
Volume de leucopathie mL (moy±SD)	14,4 ± 18,6	10,2 ± 14,0	0,55
Volume cérébral mL (moy±SD)	1139,4 ± 153,9	1158,4 ± 170,8	0,93
Cœur de l'infarctus			
CBF cœur (moy±SD)	33,3 ± 11,0	40,7 ± 24,3	0,72
CBV cœur (moy±SD)	3,7 ± 1,4	4,0 ± 1,6	0,89
MTT cœur (moy±SD)	10,3 ± 2,3	9,8 ± 3,0	0,70
TTP cœur (moy±SD)	29,1 ± 5,6	30,8 ± 7,4	0,51
Pénombre			
CBF pénombre (moy±SD)	32,5 ± 9,0	44,0 ± 20,0	0,09
CBV pénombre (moy±SD)	3,8 ± 1,1	4,6 ± 1,5	0,14
MTT pénombre (moy±SD)	9,8 ± 1,6	9,4 ± 2,1	0,62
TTP pénombre (moy±SD)	28,9 ± 5,9	31,1 ± 7,4	0,43
Atteinte corticale			
Initiale (%)	81,8	85,7	0,99
Constituée (%)	72,7	61,9	0,70
Lobe cérébral atteint			
Frontal (%)	40,0	19,05	0,35
Pariétal (%)	50,0	38,1	
Temporal (%)	0,0	4,77	
Occipital (%)	0,0	4,77	
Multiplés (%)	10,0	38,1	
Autres paramètres			
Remaniement hémorragique Nb. (%)	4 (36,4)	8 (38,1)	0,99
Fazekas péri-ventriculaire (méd±SD)	1 ± 0,97	1 ± 0,81	0,36
Fazekas subst. blanche prof. (méd±SD)	1,5 ± 1,3	1 ± 0,8	0,91
Microbleed lobaires (méd±SD)	0 ± 0,3	0 ± 0,6	0,76
Microbleed profonds (méd±SD)	0 ± 0	0 ± 0,48	0,34

Tableau 4.5 – Analyse univariée portant sur les paramètres radiologiques.

Aucune des variables sélectionnées pour l'analyse n'est significative. Il se dégage néanmoins une tendance pour le CBF au sein de la zone de pénombre à être plus faible dans le groupe « criseur ».

En analyse multivariée sur les groupes de cas et de témoins, portant sur les mêmes co-variables de l'analyse de population totale, il ne ressort pas d'association significative.

5) Discussion

5.1 A propos de l'étude cas/témoins

Seul un faible nombre de patient a pu être inclus dans l'étude d'imagerie (n=32), et la portée des résultats en est d'autant réduite.

Il n'a pas pu être mis en évidence de relation entre le volume de l'infarctus constitué, le volume cérébral total, l'atteinte corticale initiale ou constituée, la localisation lobaire de l'infarctus et la survenue d'une crise. La plupart de ces facteurs sont pourtant reconnus dans la littérature (cf. tableau 1.4 p.22). Il est possible que le nombre très limité de patient inclus (n=32) soit à l'origine de ce résultat.

En analyse de perfusion, les valeurs recueillies pour le cœur de l'infarctus ne présentent pas de différence entre les groupes « criseurs » et « non criseurs ». Il existe en revanche dans la pénombre, une différence à la limite de la significativité entre les CBF des deux groupes. Cette différence entre le cœur et la pénombre suggère que les cellules impliquées dans le processus ictal peuvent se trouver au sein de cette dernière zone.

Le CBF est une représentation du volume sanguin par unité de volume cérébral et par unité de temps. Il est ainsi retrouvé une baisse de cette valeur chez les patients « criseurs » par rapport aux autres. Cette description évoque une relation entre sévérité de l'atteinte de la perfusion cérébrale et survenue d'une crise. Plusieurs études ont retrouvé une association entre paramètres perfusionnels et survenue d'une autre complication d'un AVC ischémique, le remaniement hémorragique⁷⁷⁻⁷⁹. Ces dernières décrivent les paramètres de CBV et de CBF comme potentiellement prédictifs, et semblent orienter la localisation préférentielle vers le cœur de l'infarctus. Il n'existe *a priori* pas d'étude à laquelle se comparer et qui concerne la survenue de crise de phase aiguë, mais la différence entre les deux groupes pourrait siéger au sein de la pénombre, ce qui correspond à l'hypothèse physiopathologique.

De façon inattendue, le CBF moyen dans le cœur de l'infarctus est retrouvé supérieur à celui de la pénombre. De même, la dispersion des valeurs évaluée par l'écart type, au sein du cœur de l'infarctus semble supérieure, alors que cette zone est physiopathologiquement plus homogène. La technique de détermination du cœur de l'infarctus se base sur le report d'un volume depuis l'IRM vers la TDM de perfusion, après une coregistration entre les deux examens. Comme on peut le voir sur la figure 5.2, le report du VOI est imparfait sur la TDM de perfusion, avec incorporation d'une zone, ici périventriculaire, d'allure non hypoperfusée (flèche).

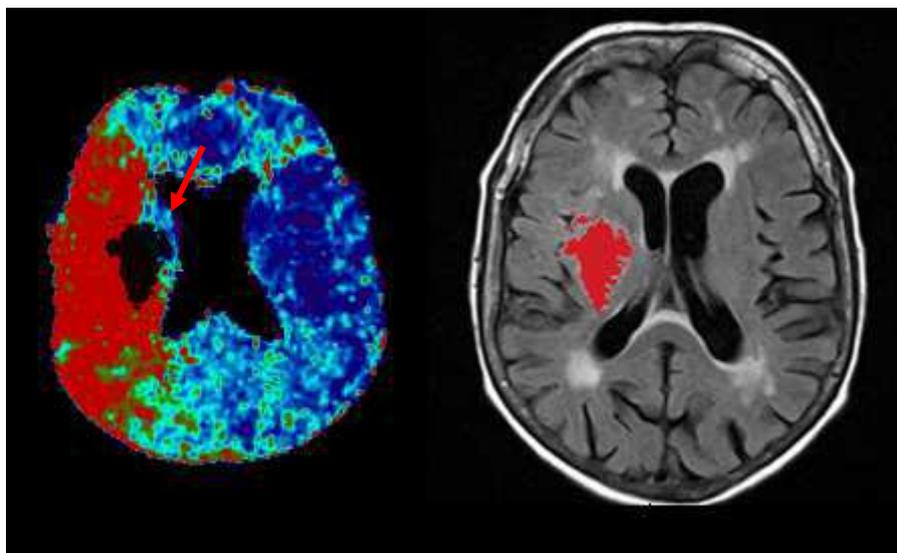


Figure 5.2 – Détermination imparfaite du cœur de l'infarctus sur la TDM de perfusion.

Les calculs de moyenne et d'écart-type en sont par conséquent impactés. En revanche, la détermination de la VOI de pénombre, bien que réalisée sur un plus grand volume, est probablement plus précise, car n'intéresse que les valeurs dites « iso », choisies par l'outil de segmentation automatique du logiciel (cf. paragraphe 3.3 p.38).

Par ailleurs, il est retrouvé une association significative entre la prise d'anxiolytiques à l'admission et la survenue d'une crise. Les quatre patients qui sont dans ce cas n'ont pas été sevrés de leur traitement anxiolytique, sauf pour un, qui prenait une benzodiazépine avant l'admission (bromazépan). Parmi les trois autres patients non sevrés, un prenait de l'hydroxyzine. Devant le faible nombre d'observations et les histoires cliniques, il est probable que cette significativité soit fortuite.

5.2 A propos de l'analyse en population totale

Cette analyse a permis de calculer la fréquence de 5,7% de crise à la phase aiguë d'un AVC ischémique sus-tentorial, se présentant aux urgences dans les délais de la thrombolyse. Cette valeur est comparable aux données de la littérature (cf. tableau 1.1 p.14), bien que l'échantillon soit restreint par rapport aux populations habituellement étudiées, notamment avec l'exclusion des AVC hémorragiques, pourvoyeurs de crise.

Il ressort que l'association avec un remaniement hémorragique est statistiquement significative ($p=0,04$), ce qui correspond bien aux données présentées dans différentes études^{11,29}.

En revanche, la sévérité de l'AVC ne ressort pas comme facteur de risque, alors que plusieurs études le considèrent significatif^{4,8,18,21}. Il est possible que l'effectif limité de la population

soit en cause, mais les scores NIHSS à l'entrée sont en moyenne très proches (12,1 et 11,4), et la significativité statistique est éloignée ($p=0,78$). Szaflarski et al retrouvent par exemple en 2008 un NIHSS moyen de 12 dans la population de « criseurs » contre 6 dans la population libre de crise, sur un nombre total de plus de 7000 patients étudiés¹². Conrad et al retrouvent un NIHSS moyen de 7,7 contre 4,3 statistiquement associé au risque de crise en 2012, mais incluent les AVC hémorragiques et les thromboses veineuses cérébrales dans leur analyse qui porte sur plus de 1600 patients. Il existe par conséquent au moins deux facteurs explicatifs pour ce résultat : le faible nombre de patients et la population initiale retenue comme base de travail restreinte aux patients éligibles à la thrombolyse, plus homogène que celle des AVC « tout venant », et moins sévère. A ce sujet, Labovitz et al ne retrouvent pas la sévérité de l'atteinte initiale comme facteur de risque, après ajustement sur le type d'AVC et sa localisation¹⁷.

Le caractère cardio-embolique qui reste débattu^{8,19,39} dans la littérature n'est ici pas associé à un sur-risque de présenter une crise de phase aiguë. L'étendue de l'AVC est un paramètre confondant important dans ce débat. Il est en effet d'une part reconnu que les AVC cardio-emboliques sont de plus grande taille et plus sévères que les AVC de mécanisme athéromateux⁸⁰, et d'autre part que la taille et la sévérité de l'AVC sont en elles-mêmes des facteurs de risque de crise de phase aiguë^{4,8}. Si l'on s'intéresse à l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, soit découverte en cours d'hospitalisation, soit déjà connue, il n'est pas non plus retrouvé d'association significative. L'analyse de cet échantillon ne permet pas d'orienter l'étiologie cardio-embolique comme facteur de risque.

Il est retrouvé une relation entre le taux sérique de cholestérol total et la survenue d'une crise de phase aiguë. Beghi et al décrivent en 2011 que les patients présentant une dyslipidémie ont un risque diminué d'hémorragie cérébrale, et par conséquent de crise de phase aiguë dans une étude qui traite des facteurs de risques d'un tel évènement, et qui inclus des AVC ischémiques et hémorragiques (primitifs ou secondaires)²⁹. L'association entre taux de cholestérol total et remaniement hémorragique n'est pas significative dans cet échantillon. Il est possible qu'une réelle corrélation entre la lipidémie, le remaniement hémorragique et la survenue d'une crise existe. Des études japonaises et américaines évoquent en effet le rôle protecteur de l'ingestion de graisses saturées sur l'hémorragie cérébrale primitive⁸¹. Dans la série étudiée ici, seul le taux de cholestérol total est retenu significatif, il n'y a pas de résultat positif pour le LDL, HDL-cholestérol ou les triglycérides séparément. Par ailleurs, le taux de cholestérol est un paramètre débattu dans la littérature, concernant son association avec la sévérité d'un AVC, en dehors de tout remaniement hémorragique⁸²⁻⁸⁴. Des propriétés neuroprotectrices du cholestérol sont proposées dans un modèle murin, avec notamment des effets neutralisants des

radicaux libres⁸⁵. Les déterminants systémiques, et notamment inflammatoires sont des éléments importants de la physiopathologie de la crise de phase aiguë⁷. Il est possible que le cholestérol joue un rôle protecteur de crise de phase aiguë, via sa potentielle activité anti-oxydante.

L'association la plus significative retrouvée concerne la prise de médicaments antiépileptiques à l'entrée (cf. tableau 4.3, p.49). Parmi les huit patients ayant un tel traitement à l'admission, seul deux l'avaient dans le cadre d'une maladie épileptique (lamotrigine et acide valproïque respectivement, tous les deux dans l'indication d'une épilepsie partielle symptomatique). Les autres reçoivent de la prégabaline et de la primidone (n=4) dans un contexte de douleurs neuropathiques (polyneuropathie), du topiramate dans le cadre d'un tremblement essentiel (n=1), du valproate semi-sodique en traitement d'un trouble bipolaire (n=1). Un seul cas de sevrage est retrouvé, et concerne la primidone. En revanche, les deux patients qui ont présenté une crise de phase aiguë et qui avaient un traitement antiépileptique à l'entrée sont les deux épileptiques connus. Il ressort que les patients épileptiques connus pourraient être plus à risque de faire une crise de phase aiguë. Cette observation, non retrouvée dans les études disponibles dans la littérature en raison de l'exclusion de tels patients dans la constitution des populations étudiées, répond probablement à une physiopathologie différente. Les mécanismes de décompensation d'une maladie épileptique par une agression ischémique sont probablement en partie différents de ceux qui sous-tendent une crise chez des patients non épileptiques. Leur inclusion dans l'étude en population générale est intéressante car suggère une association clinique plus fréquente entre crise et AVC, et incite à une vigilance accrue, notamment en termes de sevrage médicamenteux. En revanche, leur inclusion dans l'étude d'imagerie pourrait minimiser son résultat. Un de ces deux patients présente effectivement un foyer épileptogène controlatéral à l'évènement ischémique qui pourrait avoir été décompensé par l'AVC.

Les relations entre thrombolyse intraveineuse, remaniement hémorragique et crise de phase aiguë ne sont pas clairement identifiées dans cette population. L'analyse de sous-groupe sur les patients thrombolysés ne porte que sur un faible nombre de patients, et bien que l'association soit significative avec le remaniement hémorragique, il est difficile de conclure. Il en est de même pour le résultat en sous-groupe de patients libres de remaniement hémorragique, avec un effet protecteur de la thrombolyse. De Reuck et Van Maele évoquent un caractère préventif de la thrombolyse sur les crises de phase tardive, avec une hypothèse de meilleure reperfusion chez les patients thrombolysés, bien qu'ils présentent dans leur étude des scores de sévérité et de devenir plus péjoratifs⁸⁶.

Concernant le devenir des patients à la sortie, évalué ici par la mRS, il n'y a pas de différence entre les deux groupes. La littérature est partagée sur ce sujet (cf. paragraphe 1.3 p.16), la sévérité de l'AVC étant un facteur confondant très important.

5.3 Limites théoriques et techniques

5.3.1 Recueil des patients et population étudiée

Le recueil des patients ayant eu une TDM de perfusion est effectué en croisant trois bases de données distinctes. Les chances de se rapprocher de l'exhaustivité ont ainsi été augmentées. Une revue du dossier de chacun de ces patients a permis de ne retenir que ceux répondant aux critères d'inclusion et d'exclure les autres. Malgré cela, il est probable que certains patients « criseurs » n'aient pas été repérés, ce qui diminue le pool d'imageries à étudier.

Les critères d'inclusion retenus et l'objet de cette étude restreignent la population de patient à un sous-groupe particulier d'AVC (ischémique sus-tentorial et éligible à la thrombolyse intraveineuse). L'échantillon étudié est donc restreint par rapport à la population totale des AVC. Il existe par conséquent un biais de recrutement, qui minimise la fréquence des crises dans la population des patients souffrant d'un AVC ischémique. Les accidents ischémiques transitoires ne sont également pas pris en considération, alors que l'on sait que des crises précoces peuvent survenir au décours de tels évènements²².

Néanmoins, l'analyse de population a permis de valider l'échantillon par rapport aux données de la littérature, en terme de fréquence de crise précoce (5,7%), et d'un facteur de risque reconnu : l'hémorragie cérébrale ($p=0,04$).

5.3.2 Procédure de traitement des images

5.3.2.1 Calcul des cartes de perfusion

La méthode bayésienne de déconvolution est retenue dans cette étude. Celle-ci est validée par une étude japonaise de 2013⁷⁶. Selon les auteurs la précision par rapport aux valeurs réelles des calculs de CBF, CBV et MTT est supérieure à celle de la méthode algorithmique traditionnelle (SVD).

5.3.2.2 Coregistration entre TDM de perfusion et IRM

Un outil de coregistration automatique qui s'appuie sur la TDM sans injection de produit de contraste et l'IRM T2 FLAIR est fourni par le logiciel, mais n'a pas été efficace dans la réalisation de cette tâche. Le recalage entre la TDM de perfusion et l'IRM s'effectue donc manuellement, principalement en superposant les espaces ventriculaires des deux séries d'images. Beaucoup de patients ayant bougé entre la TDM sans produit de contraste et la TDM de perfusion, le recalage de deux séries morphologiques a été contraint. Il est donc réalisé une coregistration entre une imagerie fonctionnelle (TTP) et une imagerie morphologique (T2 FLAIR). Cette approximation porte ses limites, mais la morphologie des ventricules semble suffisamment respectée sur ces images fonctionnelles pour effectuer un recalage satisfaisant (cf figure 3.1 p.40).

5.3.2.3 Calcul du volume cérébral

L'outil informatique Oléa Sphère®, dans la version utilisée ne propose pas de technique automatisée de calcul de volume cérébral. Il est calculé ici à partir du volume crânien total et du volume de LCR. Etant donné les contrastes insuffisants sur les séquences d'IRM morphologique (T1, FLAIR, T2*), et sur la TDM sans injection de produit de contraste, il n'a pas pu être utilisé d'imagerie « anatomique » dans le calcul du volume de LCR, avec l'outil de segmentation automatique (« baguette magique »). La seule séquence permettant cette analyse (avec un bon contraste entre le LCR et le reste des structures crâniennes) est l'ADC. Ce calcul est par conséquent critiquable, puisque cette séquence paramétrique n'a pas pour vocation à être précise au niveau morphologique. En revanche, la même technique a été utilisée pour chacun des patients, avec les mêmes paramètres de calcul d'ADC (standards du logiciel). Ainsi, la comparabilité inter-individuelle est respectée, tandis que les valeurs absolues ne sont pas interprétables.

5.3.2.4 Recueil des données chiffrées des cartes de perfusion

L'outil de segmentation automatique qui a servi à la détermination des VOIs de pénombre a parfois englobé des valeurs erratiques. Visuellement, on retrouve des zones d'allure moins sévèrement atteintes, voire non hypoperfusées à proximité de la zone d'intérêt, englobées dans le VOI (cf. Figure 5.1, cercle).

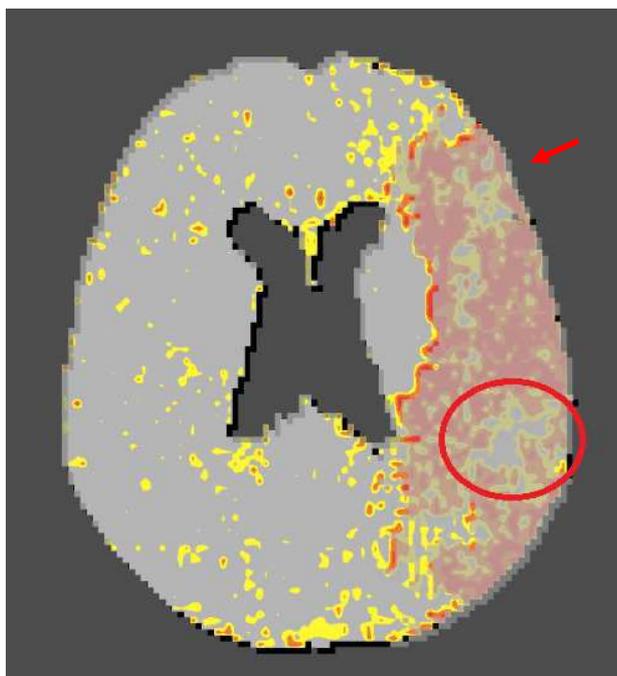


Figure 5.1 – Imperfection de la détermination des VOI, ici sur une carte Delay.

Au niveau statistique en revanche, la dispersion des valeurs est limitée, avec des écart-types satisfaisants par rapport aux moyennes (cf. résultats, tableau 4.5). Néanmoins, la précision de l’outil de segmentation automatique semble correcte, puisqu’il a pu être différencié des zones spatialement très proches, mais fonctionnellement différentes (cf. figure 5.2).

Les valeurs chiffrées qui servent à la représentation graphique des cartes de perfusion sont recueillies dans un tableur. En raison de la résolution de ces images, et du recalage imparfait entre l’IRM et les imageries fonctionnelles, les VOIs englobent quasi-systématiquement des régions extra-parenchymateuses. Leur impact sur l’analyse est limité par l’élimination des valeurs erratiques avant calculs. Elles représentent moins de 5% de l’ensemble, mais nécessitent leur traitement afin de ne pas interférer dans l’analyse statistique. On peut voir sur les figures 5.1 et 5.2 (flèches) en périphérie de la zone corticale, des pixels retenus dans le VOI, dont la valeur chiffrée est nulle, qui seront éliminés de l’analyse statistique.

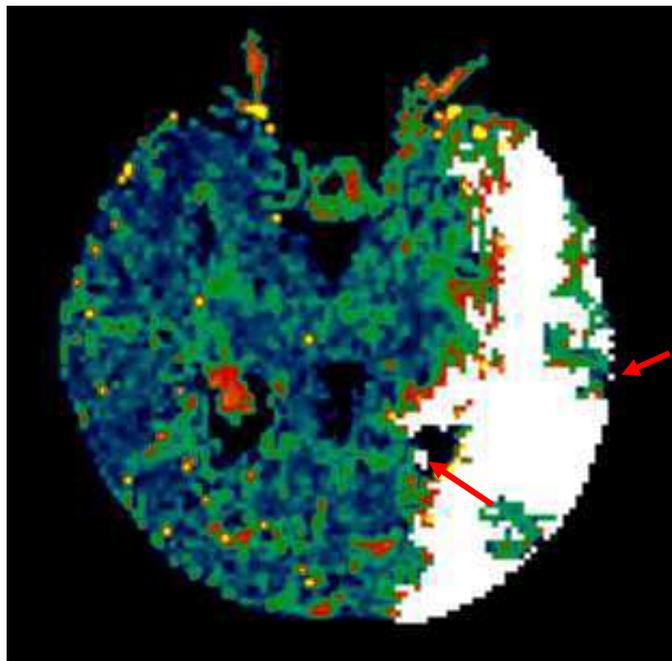


Figure 5.2 – Capacité de différenciation de l’outil de segmentation automatique.

Au total la détermination des VOIs, bien qu’imparfaite, semble acceptable. La faible dispersion des données au sein des zones de cœur et de pénombre d’infarctus est un argument statistique supplémentaire pour valider cette technique.

5.4 Perspectives

De nombreux points sont à améliorer pour optimiser cette étude. Tout d’abord, des variables exogènes (syndrome inflammatoire systémique, sevrage médicamenteux ou alcoolique, dette de sommeil, ...) ne sont pas étudiés ici, alors que ce sont des facteurs de risque classiques de décompensation d’une maladie épileptique. Une analyse prenant en considération ces variables permettrait de mieux connaître et anticiper les crises vasculaires de la première semaine.

Il en est de même de l’état cognitif précédant l’évènement ischémique. Il avait été initialement été retenu d’inclure l’IQCODE dans l’analyse comparative, mais le trop faible nombre de données disponibles n’a pas permis de le faire. Ainsi, une évaluation de l’état cognitif antérieur permettrait d’étudier ce facteur confondant^{3,87}.

Par ailleurs, la pénombre ischémique est définie à partir de la zone qui ne se constitue pas sur l’IRM cérébrale de contrôle. Entre la réalisation de la TDM de perfusion et celle de l’IRM, il y a une évolution du cœur de l’infarctus au détriment de la pénombre qui est par conséquent sous-estimée, tandis que le cœur est surestimé à la phase initiale. Cette approximation a tendance à homogénéiser les deux groupes.

CONCLUSION

L'analyse de la perfusion cérébrale par TDM à la phase aiguë d'un AVC ischémique n'a pas permis de déterminer de paramètre significativement associé à la survenue d'une crise de phase aiguë.

Néanmoins, alors qu'il n'y a pas de différence retrouvée entre les paramètres perfusionnels au sein du cœur de l'infarctus, une tendance statistique semble exister sur un CBF abaissé de façon plus importante dans la zone de pénombre du groupe de patients qui présentent une crise. Ainsi, au sein d'un parenchyme hypoperfusé mais encore structurellement viable, l'intensité de l'atteinte ischémique modélisée par le débit sanguin cérébral, pourrait avoir un impact sur la survenue d'une crise d'épilepsie. Les difficultés techniques rencontrées pendant l'étude d'imagerie et le faible nombre de patient inclus limitent la significativité de ces résultats.

Les facteurs de risque de crise qui ressortent de l'analyse de population totale sont cohérents aux données de la littérature. Le remaniement hémorragique tient une place importante dans la survenue d'un évènement ictal. Les relations entre thrombolyse intraveineuse, remaniement hémorragique et crise de phase aiguë ne sont pas encore complètement élucidées, et des analyses portant sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires. L'hypercholestérolémie semble jouer un rôle protecteur dans cette étude. Son rôle protecteur de l'hémorragie cérébrale a déjà été évoqué, et peut peut-être expliquer cette relation avec la crise de phase aiguë.

BIBLIOGRAPHIE

1. Loiseau, J. *et al.* A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann. Neurol.* 27, 232–237 (1990).
2. Jennett, B. Posttraumatic epilepsy. *Adv. Neurol.* 22, 137–147 (1979).
3. Cordonnier, C., Hénon, H., Derambure, P., Pasquier, F. & Leys, D. Influence of pre-existing dementia on the risk of post-stroke epileptic seizures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 1649–1653 (2005).
4. Lamy, C. *et al.* Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 60, 400–404 (2003).
5. Hesdorffer, D. C., Benn, E. K. T., Cascino, G. D. & Hauser, W. A. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 50, 1102–1108 (2009).
6. Fisher, R. S. *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475–482 (2014).
7. Breschi, G. L., Mastropietro, A., Zucca, I., Librizzi, L. & de Curtis, M. Penumbra region excitability is not enhanced acutely after cerebral ischemia in the in vitro isolated guinea pig brain. *Epilepsia* 53, 448–458 (2012).
8. Bladin, C. F. *et al.* Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch. Neurol.* 57, 1617–1622 (2000).
9. Mendez, M. & Lim, G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging* 20, 791–803 (2003).
10. Beghi, E. *et al.* Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 51, 671–675 (2010).
11. Procaccianti, G., Zaniboni, A., Rondelli, F., Crisci, M. & Sacquegna, T. Seizures in acute stroke: incidence, risk factors and prognosis. *Neuroepidemiology* 39, 45–50 (2012).
12. Szaflarski, J. P. *et al.* Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 49, 974–981 (2008).
13. Burneo, J. G., 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.* 17, 52–58 (2010).
14. So, E. L., Annegers, J. F., Hauser, W. A., O'Brien, P. C. & Whisnant, J. P. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 46, 350–355 (1996).
15. Strzelczyk, A. *et al.* Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J. Neurol.* 257, 1322–1326 (2010).
16. Camilo, O. & Goldstein, L. B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 35, 1769–1775 (2004).
17. Labovitz, D. L., Hauser, W. A. & Sacco, R. L. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 57, 200–206 (2001).
18. Lossius, M. I., Rønning, O. M., Slapø, G. D., Mowinkel, P. & Gjerstad, L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors—a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 46, 1246–1251 (2005).
19. Misirli, H. *et al.* Seizure development after stroke. *Int. J. Clin. Pract.* 60, 1536–1541 (2006).
20. Couillard, P. *et al.* Subacute seizure incidence in thrombolysis-treated ischemic stroke patients. *Neurocrit. Care* 16, 241–245 (2012).

21. Goswami, R. P., Karmakar, P. S. & Ghosh, A. Early seizures in first-ever acute stroke patients in India: incidence, predictive factors and impact on early outcome. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 19, 1361–1366 (2012).
22. Conrad, J. *et al.* Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure J. Br. Epilepsy Assoc.* 22, 275–282 (2013).
23. Blum, D. E., Eskola, J., Bortz, J. J. & Fisher, R. S. Patient awareness of seizures. *Neurology* 47, 260–264 (1996).
24. Chung, J. M. Seizures in the acute stroke setting. *Neurol. Res.* 36, 403–406 (2014).
25. Menon, B. & Shorvon, S. D. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res.* 87, 1–11 (2009).
26. Rodan, L. H. *et al.* Seizures during stroke thrombolysis heralding dramatic neurologic recovery. *Neurology* 67, 2048–2049 (2006).
27. Lee, S.-K. *et al.* Reperfusion cellular injury in an animal model of transient ischemia. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 25, 1342–1347 (2004).
28. Harston, G. W. J., Sutherland, B. A., Kennedy, J. & Buchan, A. M. 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.* 30, 1804–1816 (2010).
29. Beghi, E. *et al.* Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 77, 1785–1793 (2011).
30. Myint, P. K., Staufenberg, E. F. A. & Sabanathan, K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad. Med. J.* 82, 568–572 (2006).
31. De Reuck, J., De Groote, L. & Van Maele, G. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct. *J. Neurol. Sci.* 271, 127–130 (2008).
32. Rumbach, L. *et al.* Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 54, 350–354 (2000).
33. Reith, J., Jørgensen, H. S., Nakayama, H., Raaschou, H. O. & Olsen, T. S. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 28, 1585–1589 (1997).
34. Williams, A. J., Lu, X. M., Slusher, B. & Tortella, F. C. Electroencephalogram analysis and neuroprotective profile of the N-acetylated-alpha-linked acidic dipeptidase inhibitor, GPI5232, in normal and brain-injured rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299, 48–57 (2001).
35. Arboix, A., García-Eroles, L., Massons, J. B., Oliveres, M. & Comes, E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke J. Cereb. Circ.* 28, 1590–1594 (1997).
36. Alberti, A. *et al.* Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc. Health Risk Manag.* 4, 715–720 (2008).
37. Kilpatrick, C. J. *et al.* Epileptic seizures in acute stroke. *Arch. Neurol.* 47, 157–160 (1990).
38. Arntz, R. M. *et al.* Epilepsy after TIA or stroke in young patients impairs long-term functional outcome: the FUTURE Study. *Neurology* 81, 1907–1913 (2013).
39. Bogousslavsky, J., Van Melle, G. & Regli, F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* 19, 1083–1092 (1988).

40. Bentes, C., Pimentel, J. & Ferro, J. M. Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 12, 331–334 (2001).
41. Ross, D. T. & Ebner, F. F. Thalamic retrograde degeneration following cortical injury: an excitotoxic process? *Neuroscience* 35, 525–550 (1990).
42. European Stroke Initiative Executive Committee *et al.* European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 16, 311–337 (2003).
43. Gilad, R. *et al.* Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin. Neuropharmacol.* 30, 189–195 (2007).
44. Rowan, A. J. *et al.* New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 64, 1868–1873 (2005).
45. Marson, A. G. *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* 369, 1000–1015 (2007).
46. Belcastro, V. *et al.* Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Res.* 82, 223–226 (2008).
47. Kutlu, G., Gomceli, Y. B., Unal, Y. & Inan, L. E. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav. EB* 13, 542–544 (2008).
48. Gilad, R., Boaz, M., Dabby, R., Sadeh, M. & Lampl, Y. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res.* 95, 227–231 (2011).
49. Dirnagl, U. Pathobiology of injury after stroke: the neurovascular unit and beyond. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1268, 21–25 (2012).
50. Hossmann, K.-A. The two pathophysiologies of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 32, 1310–1316 (2012).
51. Meldrum, B. S. Excitatory amino acid receptors and their role in epilepsy and cerebral ischemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 757, 492–505 (1995).
52. Sun, D. A., Sombati, S. & DeLorenzo, R. J. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced ‘epilepsy’. *Stroke J. Cereb. Circ.* 32, 2344–2350 (2001).
53. Haglid, K. G., Wang, S., Qiner, Y. & Hamberger, A. Excitotoxicity. Experimental correlates to human epilepsy. *Mol. Neurobiol.* 9, 259–263 (1994).
54. De Bock, F., Dornand, J. & Rondouin, G. Release of TNF alpha in the rat hippocampus following epileptic seizures and excitotoxic neuronal damage. *Neuroreport* 7, 1125–1129 (1996).
55. De Simoni, M. G. *et al.* Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur. J. Neurosci.* 12, 2623–2633 (2000).
56. Leker, R. R. & Neufeld, M. Y. Anti-epileptic drugs as possible neuroprotectants in cerebral ischemia. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 42, 187–203 (2003).
57. Karhunen, H., Jolkkonen, J., Sivenius, J. & Pitkänen, A. Epileptogenesis after experimental focal cerebral ischemia. *Neurochem. Res.* 30, 1529–1542 (2005).

58. Lu, X. C., Williams, A. J. & Tortella, F. C. Quantitative electroencephalography spectral analysis and topographic mapping in a rat model of middle cerebral artery occlusion. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 27, 481–495 (2001).
59. Olney, J. W., Rhee, V. & Ho, O. L. Kainic acid: a powerful neurotoxic analogue of glutamate. *Brain Res.* 77, 507–512 (1974).
60. Dirnagl, U., Iadecola, C. & Moskowitz, M. A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 22, 391–397 (1999).
61. Gerhard, A. *et al.* In vivo imaging of activated microglia using [11C]PK11195 and positron emission tomography in patients after ischemic stroke. *Neuroreport* 11, 2957–2960 (2000).
62. Fairbanks, R. J., Hays, D. P., Webster, D. F. & Spillane, L. L. Clinical pharmacy services in an emergency department. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 61, 934–937 (2004).
63. Vezzani, A. & Baram, T. Z. New roles for interleukin-1 Beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy Curr. Am. Epilepsy Soc.* 7, 45–50 (2007).
64. Dubé, C. M., Brewster, A. L., Richichi, C., Zha, Q. & Baram, T. Z. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci.* 30, 490–496 (2007).
65. Vezzani, A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr. Am. Epilepsy Soc.* 14, 3–7 (2014).
66. Xiong, Z.-Q., Qian, W., Suzuki, K. & McNamara, J. O. Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 955–960 (2003).
67. Amantea, D., Nappi, G., Bernardi, G., Bagetta, G. & Corasaniti, M. T. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *FEBS J.* 276, 13–26 (2009).
68. Jin, R., Yang, G. & Li, G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J. Leukoc. Biol.* 87, 779–789 (2010).
69. Kriz, J. & Lalancette-Hébert, M. Inflammation, plasticity and real-time imaging after cerebral ischemia. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 117, 497–509 (2009).
70. Streit, W. J. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia* 40, 133–139 (2002).
71. Küçükkaya, B., Aker, R., Yüksel, M., Onat, F. & Yalçın, A. S. Low dose MK-801 protects against iron-induced oxidative changes in a rat model of focal epilepsy. *Brain Res.* 788, 133–136 (1998).
72. Nakano, S., Kogure, K. & Fujikura, H. Ischemia-induced slowly progressive neuronal damage in the rat brain. *Neuroscience* 38, 115–124 (1990).
73. Katchanov, J. *et al.* Selective neuronal vulnerability following mild focal brain ischemia in the mouse. *Brain Pathol. Zurich Switz.* 13, 452–464 (2003).
74. Ejaz, S. *et al.* Characterizing infarction and selective neuronal loss following temporary focal cerebral ischemia in the rat: a multi-modality imaging study. *Neurobiol. Dis.* 51, 120–132 (2013).
75. Guadagno, J. V. *et al.* Selective neuronal loss in rescued penumbra relates to initial hypoperfusion. *Brain J. Neurol.* 131, 2666–2678 (2008).
76. Sasaki, M. *et al.* Assessment of the accuracy of a Bayesian estimation algorithm for perfusion CT by using a digital phantom. *Neuroradiology* 55, 1197–1203 (2013).

77. Ueda, T., Hatakeyama, T., Kumon, Y., Sakaki, S. & Uraoka, T. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke J. Cereb. Circ.* 25, 298–303 (1994).
78. Jain, A. R. *et al.* Association of CT perfusion parameters with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 34, 1895–1900 (2013).
79. Gupta, R. *et al.* Reduced pretreatment ipsilateral middle cerebral artery cerebral blood flow is predictive of symptomatic hemorrhage post-intra-arterial thrombolysis in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke J. Cereb. Circ.* 37, 2526–2530 (2006).
80. Oh, S. *et al.* The determinants of stroke phenotypes were different from the predictors (CHADS2 and CHA2DS2-VASc) of stroke in patients with atrial fibrillation: a comprehensive approach. *BMC Neurol.* 11, 107 (2011).
81. Iso, H. *et al.* Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese. *Am. J. Epidemiol.* 157, 32–39 (2003).
82. Vauthey, C., de Freitas, G. R., van Melle, G., Devuyst, G. & Bogousslavsky, J. Better outcome after stroke with higher serum cholesterol levels. *Neurology* 54, 1944–1949 (2000).
83. Olsen, T. S., Christensen, R. H. B., Kammersgaard, L. P. & Andersen, K. K. Higher total serum cholesterol levels are associated with less severe strokes and lower all-cause mortality: ten-year follow-up of ischemic strokes in the Copenhagen Stroke Study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 38, 2646–2651 (2007).
84. Von Büdingen, H.-C. *et al.* Serum cholesterol levels do not influence outcome or recovery in acute ischemic stroke. *Neurol. Res.* 30, 82–84 (2008).
85. Vatassery, G. T., Smith, W. E., Quach, H. T. & Lai, J. C. In vitro oxidation of vitamin E, vitamin C, thiols and cholesterol in rat brain mitochondria incubated with free radicals. *Neurochem. Int.* 26, 527–535 (1995).
86. De Reuck, J. & Van Maele, G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 112, 328–331 (2010).
87. Vossel, K. A. *et al.* Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 70, 1158–1166 (2013).

RESUME

Apport de la TDM de perfusion dans les facteurs prédictifs d'une crise à la phase aiguë d'un AVC

La crise d'épilepsie à la phase aiguë d'un AVC est un évènement rare, dont la conséquence sur le devenir du patient n'est pas définie. Plusieurs études s'accordent sur des facteurs de risque cliniques (sévérité de l'AVC) ou radiologiques (localisation corticale, remaniement hémorragique...), mais aucune ne prend le scanner de perfusion initial en compte.

Objectif : Déterminer à l'aide du scanner de perfusion à la phase initiale de l'AVC, des facteurs de risque de crise de phase aiguë.

Patients et méthodes : A partir de patients éligibles à la thrombolyse intraveineuse ayant bénéficié d'un scanner de perfusion, et ayant constitué un AVC ischémique sus-tentorial recueillis, nous avons mené une analyse d'imagerie en cas témoins, comparant les paramètres de CBF, CBV, MTT et TTP, des zones de cœur et de pénombre de l'ischémie, entre une population ayant présenté une crise de phase aiguë, et une population sans crise. Une analyse de facteurs clinico-biologiques sur l'ensemble de la population recueillie a été réalisée en parallèle.

Résultats : 279 patients ont été recueillis. 15 (5,7%) ont présenté une crise de phase aiguë, et 32 sont inclus dans l'analyse d'imagerie (11 cas et 21 témoins). Il n'existe pas de paramètre de perfusion significativement associé à une crise de phase aiguë. Le taux de cholestérol total est corrélé négativement avec la crise de phase aiguë ($p=0,04$), tandis que le remaniement hémorragique est un facteur de risque de crise ($p=0,04$).

Conclusion : Il n'est pas mis en évidence de facteur de risque de crise de phase aiguë, à partir du scanner de perfusion initial. Davantage de patients sont nécessaires pour confirmer ou infirmer la tendance sur le CBF.

ABSTRACT

Contribution of CT perfusion in predictors of seizure in the acute phase of stroke

Seizure in the acute phase of stroke is a rare event, whose effect on patient outcome is unclear. Several studies agree on clinical risk factors (stroke severity) or radiological (cortical involvement, hemorrhagic transformation), but none consider the initial CT perfusion.

Objective: Determine risk factors of acute phase seizure using CT perfusion.

Patients and methods : From eligible patients for intravenous thrombolysis who underwent a perfusion CT and with supratentorial ischemic stroke, we conducted a case-control imaging analysis, comparing CBF, CBV, MTT and TTP, of the ischemic core and penumbra, among a population of patient with an acute seizure. Clinical and biological factors analysis were performed in parallel on the selected population.

Results : Data from 279 patients were collected. 15 (5.7 %) had seizure, and 32 are included in the imaging analysis (11 cases and 21 controls). There is no significant perfusion parameter associated with an acute seizure. Total cholesterol is negatively correlated with the acute phase seizure ($p=0,04$), while hemorrhagic transformation is a risk factor for seizure ($p=0,04$). *Conclusion*: No risk factors were highlight, from initial CT perfusion. More patients will be needed to confirm or refute the trend in the CBF.

Mots-clefs : Crise d'épilepsie – AVC – TDM de perfusion

Keywords : Seizure – Stroke – CT perfusion

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE – SPECIALITE NEUROLOGIE

UFR des SCIENCES MEDICALES, Université de Bordeaux 2
146 rue Léo Saignat, 33 076 Bordeaux Cedex