

Épilepsie vasculaire

S. Dupont (1-3)

Résumé

L'épilepsie vasculaire se rencontre dans 2 à 4 % des cas après un accident vasculaire cérébral (AVC) et se définit par la répétition de crises sur séquelle d'un AVC ischémique ou hémorragique. Elle constitue une cause fréquente d'épilepsie focale symptomatique chez le sujet jeune et encore plus chez le sujet âgé. La survenue d'une crise isolée dans la période précédant (crise précoce), suivant directement l'AVC (crise précoce) ou plus tardivement (crise tardive) n'est pas non plus exceptionnelle. Plus la survenue de la crise post-AVC sera tardive, plus elle constituera un facteur de risque de survenue d'une épilepsie ultérieure et devra alors amener à considérer la mise en route d'un traitement antiépileptique.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont une cause fréquente d'épilepsie chez le sujet adulte et a fortiori le sujet âgé. On estime ainsi qu'environ 10 % des épilepsies du sujet adulte et que 30 % des épilepsies des sujets âgés de plus de 65 ans seraient liées à des AVC (Mendez et Lim, 2003). Néanmoins, des zones d'ombre persistent sur la définition même de l'épilepsie vasculaire, sur la nécessité d'instituer ou non un traitement curatif à visée préventive ou en cas de survenue d'une crise unique dans la période contemporaine de la survenue de l'AVC, et enfin sur les répercussions de la survenue de crises sur la récupération fonctionnelle post-AVC.

Épilepsie vasculaire : quelles définitions ?

L'épilepsie vasculaire est une épilepsie focale symptomatique en rapport avec une lésion vasculaire, principalement les séquelles d'AVC ischémiques et hémorragiques. Nous excluons de cet article les épilepsies provoquées par les ruptures de

malformations vasculaires diverses (malformation artério-veineuse, anévrisme, cavernome). L'épilepsie, par ailleurs, par définition, correspond à la répétition de crises d'épilepsie. Nous serons néanmoins amenés à aborder des situations aussi diverses que les crises symptomatiques aiguës, les crises précoces, et les crises au stade tardif qui ne rentrent pas au sens propre du terme lorsqu'elles sont uniques dans la définition de l'épilepsie vasculaire (Fig. 1).

Crises précoces

Sous le terme crises précoces se cachent deux réalités cliniques :

- les crises précédant de plusieurs semaines, mois ou années la survenue d'un AVC. Une étude parue dans le Lancet en 2004 (Cleary *et al.*, 2004) avait démontré que la survenue *de novo* d'une crise d'épilepsie sans étiologie retrouvée chez le sujet de plus de 60 ans était un facteur de risque de la survenue ultérieure d'un AVC. Il était recommandé dans cet article pour cette



- (1) Unité d'épilepsie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AHP, Paris.
- (2) INSERM U739, Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Paris.
- (3) Faculté de médecine Paris VI Pierre et Marie Curie, Paris.

Mots-clés

- Épilepsie vasculaire
- Crises précoces
- Crises tardives
- Traitement antiépileptique

Correspondance

S. Dupont

Unité d'épileptologie
Clinique neurologique Paul
Castaigne
Hôpital de la Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
sophie.dupont@psl.ap-hop-paris.fr

Conflit d'intérêt

Aucun

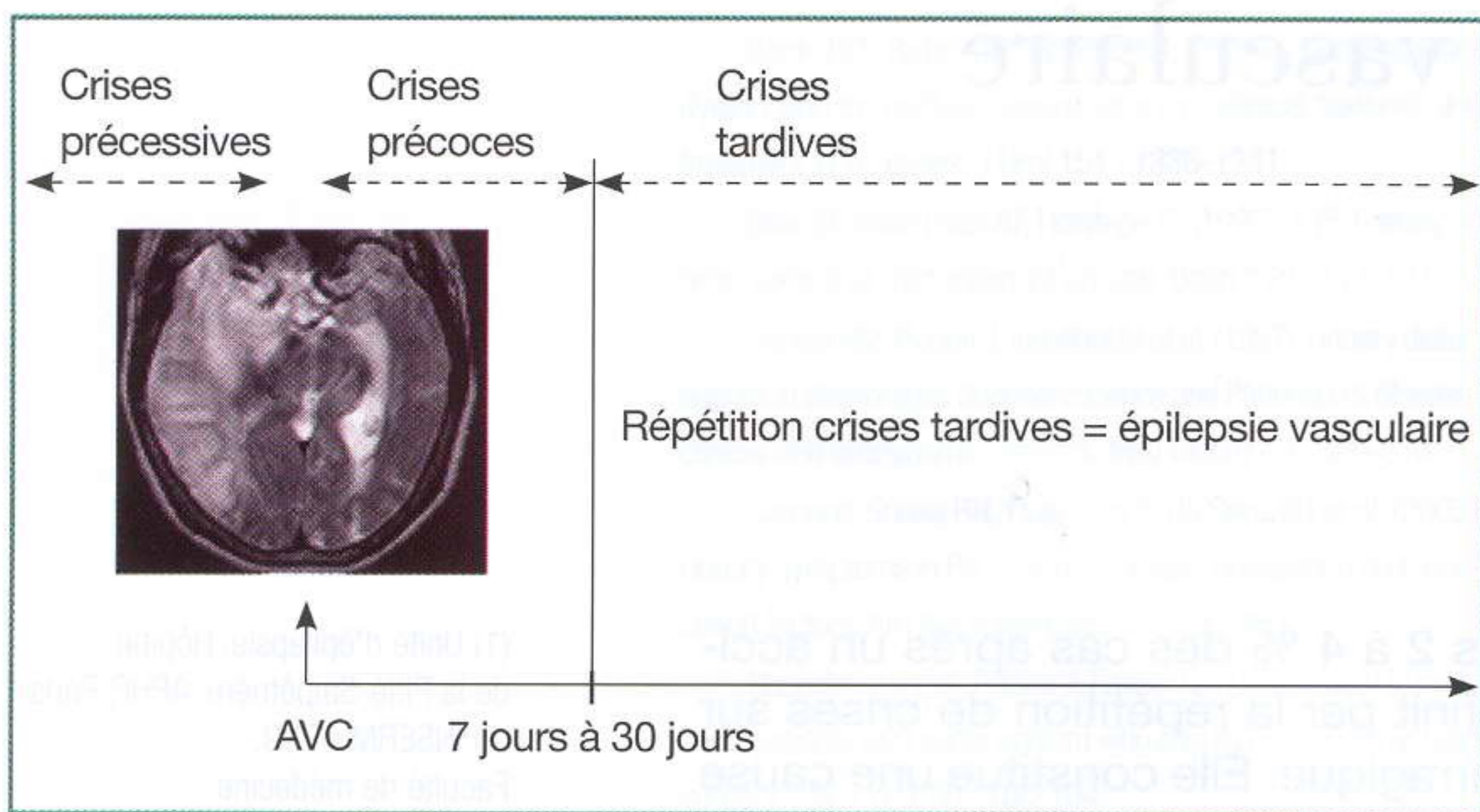


Figure 1 : Définition des crises post-AVC.

tranche d'âge particulière de faire pratiquer, en cas de survenue de crises comitiales sans étiologie retrouvée, un bilan vasculaire complet à la recherche de facteurs de risque vasculaires et éventuellement de proposer un traitement de prévention primaire de l'AVC et de ses facteurs de risque ;

- les crises précédant immédiatement la survenue d'un AVC « *Heralding seizures des Anglo-saxons* », dont le mécanisme se rapproche de celui des crises précoces (cf. paragraphe suivant) auxquelles on les assimile le plus souvent.

Crises précoces

Il n'est pas rare d'observer au décours direct de l'installation de l'AVC la survenue d'une crise unique dite aiguë témoignant de l'agression cérébrale (dépolarisation neuronale excessive induite par l'hypoxie tissulaire, la libération de glutamate ou encore l'accumulation intracellulaire de calcium et sodium) (Ferro et Pinto, 2004). Le caractère directement proépileptogène des dépôts d'hémossidérine sur le cortex cérébral peut également être mis en avant en cas d'AVC hémorragique. Cette crise, dans la majorité des cas, va rester isolée et ne pas se répéter, n'évoluant pas vers la constitution d'une épilepsie. Son délai de survenue par rapport à la constitution de l'AVC est généralement très rapide : majoritairement dans les 24 premières heures,

délai amenant également à qualifier ces crises de crises précoces (Giroud *et al.*, 1994 ; Lamy *et al.*, 2003). Il n'existe cependant pas de réel consensus sur le délai de survenue permettant de définir une crise dite précoce au décours d'un AVC : 7 jours pour certains (Labovitz *et al.*, 2001 ; Lamy, 2003), 14 jours pour d'autres (Kilpatrick *et al.*, 1990 ; Bladin *et al.*, 2000), jusqu'à un mois dans certaines études (Lancman *et al.*, 1993). Ceci entraîne donc un flou épidémiologique concernant l'incidence de ces crises précoces (allant de 2 à 6 % en moyenne) et un flou thérapeutique concernant leur prise en charge : s'il peut paraître justifié de ne pas instaurer de traitement après une crise survenant au décours direct de l'AVC, le même raisonnement peut-il s'appliquer pour une crise, encore qualifiée de précoce, mais survenant beaucoup plus tardivement après 15 jours ? Néanmoins des faits demeurent avérés : la fréquence de survenue d'une crise précoce est plus élevée en cas d'AVC hémorragique, notamment lobaire, (jusqu'à 19 %), et de thrombose veineuse cérébrale (jusqu'à 34 %) (Lamy, 2008). Une localisation corticale et une surface étendue de l'infarctus ont également été incriminées dans certaines études (Arboix *et al.*, 1997 ; Gupta *et al.*, 1988).

D'autres types de crises précoces peuvent survenir cours d'un acte de thrombolyse (Rodan *et al.*, 2006). Ces crises semblent liées à des phénomènes de lésions de reperfusion, lésions bien décrites lors de la chirurgie vasculaire (endartériectomie, stents) avec différents mécanismes incriminés (perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, irritabilité corticale...). Ces crises liées à la thrombolyse ne semblent pas de mauvais pronostic, bien au contraire, et ne doivent ni amener à contre-indiquer la poursuite de la thrombolyse (une fois une complication hémorragique écartée), ni amener à instaurer de fait un traitement antiépileptique curatif.

De façon générale, la survenue d'une crise précoce ne semble pas, au contraire des crises tardives, constituer un facteur de risque indépendant de la survenue ultérieure d'une épilepsie vasculaire. Néanmoins, ce dernier fait est à moduler, certaines études (So *et al.*, 1996 ; Lamy *et al.*, 2003) ayant démontré que

la survenue de crises précoces était prédictive de crises tardives, elles-mêmes prédictives d'épilepsie.

Crises tardives

Par définition, les crises tardives surviennent à distance de l'AVC dans un délai permettant d'écarter une crise précoce. Cette définition est donc hautement dépendante de celle des crises précoces qui, nous l'avons vu, varie selon les études. Néanmoins, la majorité des crises tardives ne surviennent pas dans le délai controversé de 7 jours à 31 jours après l'AVC, mais plutôt majoritairement entre le 6^e et le 12^e mois après l'AVC. Le risque est maximal (80 %) dans les 2 ans qui suivent l'AVC, puis décroît au fil du temps. La survenue d'une crise tardive constitue dans certaines études un facteur de risque de survenue d'une épilepsie vasculaire (Bladin *et al.*, 2000 ; Lamy *et al.*, 2003). Le risque de survenue de crises tardives semble associé à la taille de l'infarctus, à sa localisation corticale, et dans certaines études à l'existence de crises précoces et à l'éventuelle sévérité ou récurrence de l'AVC causal (Camilo et Goldstein, 2004). Le risque augmenté de crise tardive après survenue d'un AVC hémorragique semble étayé par certaines études (Burn *et al.*, 1997) bien que remis en cause par d'autres (Bladin *et al.*, 2000).

Ces crises tardives semblent relever d'un processus physiopathologique différent de celui des crises précoces. On incrimine ici volontiers les modifications structurelles des réseaux neuronaux en périphérie de la zone nécrosée (perméabilité membranaire, connectivité accrue, modification de la libération des taux de neurotransmetteurs excitateurs) concourant à faciliter l'émergence d'un réseau hypersynchrone et excitable, c'est-à-dire potentiellement épileptique (Ferro et Pinto, 2004).

Épilepsie vasculaire

L'épilepsie vasculaire se définit par la récurrence de crises, principalement tardives. Selon les études, la fréquence de l'épilepsie vasculaire varie en moyenne entre 2 et 4 % dans les suites d'AVC ischémiques (Camilo et Goldstein, 2004)

et peut atteindre jusqu'à 26 % dans les suites d'AVC primitivement hémorragique (Lancman *et al.*, 1993). Les autres facteurs de risque identifiés de survenue d'une épilepsie vasculaire sont une localisation corticale ou multi lobaire. L'âge de survenue de l'AVC et l'existence d'un éventuel infarctus hémorragique secondaire ne semblent pas, eux, constituer un facteur de risque de survenue ultérieure d'une épilepsie (Lamy *et al.*, 2003). La probabilité de survenue d'une épilepsie vasculaire croît et culmine entre le 6^e et le 36^e mois suivant l'AVC (Lossius *et al.*, 2005).

Prise en charge thérapeutique

Traitement préventif

Il existe actuellement un consensus pour ne pas proposer de traitement préventif après survenue d'un AVC. Plusieurs faits plaident pour ce positionnement : la fréquence somme toute faible de survenue d'une épilepsie vasculaire après un AVC, l'absence d'effet neuroprotecteur démontré des médicaments antiépileptiques, même de nouvelle génération, l'effet éventuellement délétère de certains médicaments antiépileptiques sur la récupération fonctionnelle dans les suites d'un AVC (cf. paragraphe suivant) (Ryvlin *et al.*, 2006). Certains auteurs ont proposé la mise en route d'un traitement antiépileptique préventif après un AVC hémorragique, potentiellement beaucoup plus pourvoyeur d'épilepsie vasculaire, sans recueillir de réel consensus dans la communauté internationale (Broderick *et al.*, 1999).

Mise en route d'un traitement après une première crise précoce

Il n'existe pas de véritable consensus sur la nécessité ou non de mise en route d'un traitement antiépileptique après une première crise précoce. Les risques d'une deuxième crise et les effets secondaires inhérents au traitement doivent être mis en balance sur un plan individuel (Fig. 2).

Contre l'instauration d'un traitement, on retiendra :

- le risque de survenue d'une deuxième crise variant entre 54 % et 65 % selon les études et somme toute relativement proche de celui d'une récurrence après une première crise non provoquée qui conduit généralement à une abstention thérapeutique dans la population générale ;

- le risque faible d'épilepsie vasculaire au long cours, une première crise précoce n'apparaissant pas comme un facteur de risque identifié d'épilepsie vasculaire, même si cela reste quelque peu controversé ;

- l'effet délétère de certains médicaments antiépileptiques d'ancienne génération sur la récupération fonctionnelle, notamment la phénytoïne, le phénobarbital et les benzodiazépines (Goldstein et Davis, 1990) ;

- l'absence d'études dédiées permettant d'asseoir cette indication ;

- l'absence d'effet neuroprotecteur des médicaments antiépileptiques démontré chez l'homme.

En faveur de l'instauration d'un traitement, on retiendra :

- l'âge généralement plus élevé des patients, tranche d'âge dans laquelle l'adage : « on ne traite pas une première crise » est plus sujet à caution du fait des répercussions psychologiques et physiques plus délétères d'une deuxième crise ;

- le risque de récurrence relativement élevé ;

- l'effet délétère démontré de la survenue d'une deuxième crise sur la récupération fonctionnelle : augmentation du risque de mortalité et moins bonne récupération fonctionnelle (Camilo et Goldstein, 2004), déficit post-critique prolongé gênant la rééducation, risque de fracture ou d'hématome en cas de prescription conjointe d'anticoagulants ;

- l'effet neuroprotecteur sur des modèles animaux de certains médicaments antiépileptiques de nouvelle génération notamment : topiramate (Yang *et al.*, 1998), lamotrigine (Wiard *et al.*, 1995), zonisamide (Minato *et al.*, 1997)...

Tous ces arguments font que l'on prônera plutôt l'abstention thérapeutique chez le sujet jeune et que la décision de traiter devra se prendre de façon individuelle chez le sujet plus âgé. Des facteurs de risque élevés de survenue d'une épilepsie vasculaire tels que l'existence d'un AVC hémorragique devront également être pris en compte dans la décision de traiter ou non.

Mise en route d'un traitement après une première crise tardive

Les arguments en faveur ou contre le traitement sont assez similaires. Néanmoins, les crises tardives étant considérées comme un facteur de risque plus spécifique d'une épilepsie vasculaire, on aura plutôt tendance à préconiser la mise en route d'un traitement anti-épileptique.

Traitement de l'épilepsie vasculaire

Le choix du traitement antiépileptique, une fois prise la décision de traiter (devant une première crise ou une épilepsie avérée) se portera préférentiellement sur des médicaments antiépileptiques de nouvelle génération, en particulier chez le sujet âgé où l'on dispose d'études dédiées concernant la lamotrigine (Rowan *et al.*, 2005) et la gabapentine (Alvarez-Sabín *et al.*, 2002). Le spectre syndromique n'entrera pas en ligne de compte, les épilepsies vasculaires étant par définition des épilepsies focales même si des crises secondairement généralisées ne sont pas exceptionnelles. Chez le sujet adulte jeune, le choix du médicament antiépileptique sera laissé à l'appréciation du prescripteur

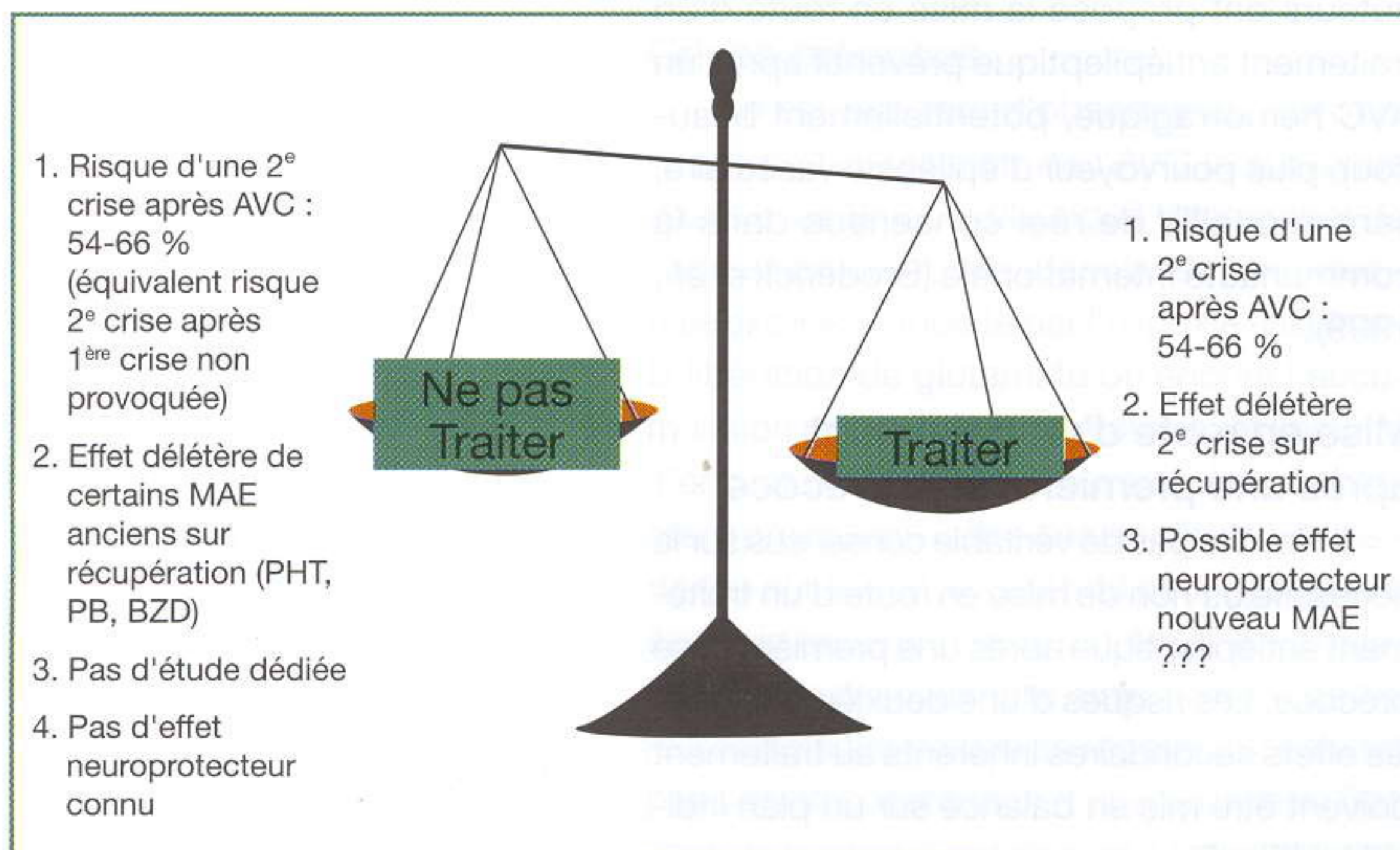


Figure 2 : Facteurs influençant la mise en route d'un traitement après une première crise (MAE : médicaments antiépileptiques, PHT : phénytoïne, PB : phénobarbital, BZD : benzodiazépines).

(carbamazépine LP, lévétiracétam, lamotrigine, gabapentine...), en essayant d'éviter les molécules d'ancienne génération connues pour avoir un effet délétère sur la récupération fonctionnelle (phénytoïne, phénobarbital, benzodiazépines) (Goldstein et Davis, 1990). Dans la plupart des cas, les épilepsies vasculaires s'avèrent faciles à traiter, facilement contrôlées par une monothérapie à faible dose.

Conclusion

L'épilepsie vasculaire demeure une cause fréquente d'épilepsie focale symptomatique chez l'adulte et encore plus chez le sujet âgé. Des études dédiées comparant les molécules antiépileptiques et l'impact d'un traitement antiépileptique préventif en cas de facteurs de risque avérés d'épilepsie vasculaire seraient très utiles aux praticiens prenant en charge ce type de patients et bien entendu aux patients eux-mêmes.

Références

Alvarez-Sabín J, Montaner J, Padró L, et al. (2002). Gabapentin in late-onset poststroke seizures. *Neurology* 59:1091-1093.

Arboix A, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Comes E. (1997). Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 28:1590-1594.

Bladin C, Alexandrov A, Bellavance A, et al. (2000). Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 57:1617-1622.

Broderick J, Adams HJ, Barsan W, et al. (1999). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 30:905-915.

Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. (1997). Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 315:1582-1587.

Camilo O, Goldstein L. (2004). Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 35:1769-1775.

Cleary P, Shorvon S, Tallis R. (2004). Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 363:1184-1186.

Ferro J, Pinto F. (2004). Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 21:639-653.

Giroud M, Gras P, Fayolle H, André N, Soichot P, Dumas R. (1994). Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 35:959-964.

Points essentiels

- L'épilepsie vasculaire est une épilepsie focale symptomatique en rapport avec une lésion vasculaire.
- Environ 10 % des épilepsies du sujet adulte et 30 % des épilepsies des sujets de plus de 65 ans sont liées à des AVC.
- La survenue de novo d'une crise d'épilepsie sans étiologie retrouvée chez le sujet de plus de 60 ans est un facteur de risque de la survenue ultérieure d'un AVC.
- Le délai de survenue permettant de définir une crise dite précoce au décours d'un AVC varie entre 7 jours et un mois.
- Les crises dites tardives surviennent majoritairement entre le 6^e et le 12^e mois après l'AVC.
- La survenue d'une crise tardive semble représenter un facteur de risque de survenue d'une épilepsie vasculaire.
- Il existe actuellement un consensus pour ne pas proposer de traitement préventif après survenue d'un AVC.
- Il n'existe pas de véritable consensus sur la nécessité ou non de mise en route d'un traitement antiépileptique après une première crise précoce.
- On aura plutôt tendance à préconiser la mise en route d'un traitement antiépileptique après une première crise tardive.

Goldstein L, Davis J. (1990). Restorative neurology. Drugs and recovery following stroke. *Stroke* 21:1636-1640.

Gupta S, Naheedy M, Elias D, Rubino F. (1988). Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 19:1477-1481.

Kilpatrick C, Davis S, Tress B, Rossiter S, Hopper J, Vandendriesen M. (1990). Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 47:157-160.

Labovitz D, Hauser W, Sacco R. (2001). Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 57:200-206.

Lamy C. (2008). Epilepsy and stroke. *Rev Neurol (Paris)* 10:841-845.

Lamy C, Domingo V, Semah F, et al. (2003). Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 60:400-404.

Lancman M, Golimstok A, Norscini J, Granillo R. (1993). Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 34:141-143.

Lossius M, Rønning O, Slapø G, Mowinckel P, Gjerstad L. (2005). Poststroke epilepsy: occurrence and predictors--a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 46:1246-1251.