



Thèse

2025

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

La sclérose hippocampique, stade terminal des crises aiguës
symptomatiques chez les patients avec hémorragie cérébrale ?

Stancu, Patrick

How to cite

STANCU, Patrick. La sclérose hippocampique, stade terminal des crises aiguës symptomatiques chez les patients avec hémorragie cérébrale ? Doctoral Thesis, 2025. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:184894

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:184894>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:184894](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:184894)

© The author(s). This work is licensed under a Other Open Access license

<https://www.unige.ch/biblio/aou/fr/guide/info/references/licences/>

Département des Neurosciences Cliniques
Service de Neurologie
Hôpitaux Universitaires de Genève

Thèse préparée sous la direction de la Professeur Margitta SEECK

« La sclérose hippocampique, stade terminal des crises symptoma-
tiques aiguës chez les patients avec hémorragie cérébrale ? »

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Patrick STANCU

de

Genève

Thèse n° 11278

Genève

2025

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Patrick STANCU

originaire de Genève (Suisse)

Intitulée :

**La sclérose hippocampique, stade terminal des crises
aiguës symptomatiques chez les patients avec
hémorragie cérébrale ?**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 6 mai 2025

Thèse n° **11278**

Antoine Geissbühler
Doyen



N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Table des matières

1. Remerciements.....	4
2. Abréviations	5
3. Résumé.....	6
4. Introduction.....	7
4.1. L'Épilepsie: entre crises et maladie	7
4.2. Accident vasculaire cérébral : définition et prise en charge globale.....	8
4.3 Épilepsie vasculaire et crises symptomatiques aiguës	9
4.4. La sclérose hippocampique	10
4.5 Le rôle de l'EEG dans les maladies cérébro-vasculaires.....	11
4.5.1 La détection d'anomalies interictales.....	11
4.5.2. Anomalies interictales : diagnostic différentiel et interprétation clinique.....	12
4.6 Complications post-AVC et risque épileptique	13
4.7 Recommandations et pronostic des crises symptomatiques aiguës.....	14
4.8 Travail de recherche	14
5. Discussion.....	15
5.1 Potentiels mécanismes sous-tendant le développement d'une sclérose hippocampique post-AVC.....	16
5.2 Limitations	19
5.3 Perspectives	19
6. Conclusion	20
7. Références.....	21
8. Article original.....	28

1. REMERCIEMENTS

Professeure Margitta SEECK

Pour m'avoir proposé un poste d'assistant de recherche dans votre groupe. Je suis reconnaissant pour votre soutien sans faille, votre disponibilité constante et votre motivation contagieuse. Votre passion pour la recherche et vos enseignements précieux ont été des éléments clés dans la réalisation de ce travail et ont guidé mes choix de carrière.

Professeur Andreas KLEINSCHMIDT

Pour votre confiance et disponibilité, vos conseils éclairés concernant mon avenir académique, et votre soutien tout au long de ma formation, qui ont renforcé mes ambitions en clinique et recherche.

Professeur Frédéric ASSAL

Pour ta passion neurologique, ton encadrement constant, ton enseignement vivant et méthodique, ainsi que pour nos nombreuses discussions scientifiques.

Professeur Gilles ALLALI

Pour tes qualités de mentor depuis mes années étudiantes, ta confiance et ta bienveillance.

Professeur Patrice LALIVE

Pour ta guidance, ta rigueur et tes connaissances, qui me servent de référence.

Dre Lisa HENTSCH

Pour ta relecture attentive du manuscrit, ton regard inspirant et ton amitié.

Equipe Swiss First & co. (Stefano Gallotto, Eric Ménétré, Jon Wirsich, Isotta Rigoni, Nicolas Roehri et Dre Pia De Stefano)

Pour votre accueil, vos conseils précieux et nombreux débats d'idées qui ont su structurer et enrichir mon travail de recherche.

« Nous sommes au tout début de l'histoire de l'humanité. Il n'est pas déraisonnable que nous soyons confrontés à des problèmes. Mais il y a des dizaines de milliers d'années à venir. Notre responsabilité est de faire ce que nous pouvons, d'apprendre ce que nous pouvons, d'améliorer les solutions et de les transmettre. »

Traduit de What Do You Care What Other People Think ? de Richard Feynman

2. ABRÉVIATIONS

AVC = accident vasculaire cérébral

CSA = crises symptomatiques aiguës

EEG = électroencéphalogramme

SH = sclérose hippocampique

IRM = imagerie par résonance magnétique

ILAE = Ligue Internationale Contre l'Épilepsie

« LA SCLÉROSE HIPPOCAMPIQUE, STADE TERMINAL DES CRISES SYMPTOMATIQUES
AIGUËS CHEZ LES PATIENTS AVEC HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE ? »

3. RÉSUMÉ

La sclérose hippocampique est un indicateur clé de l'épilepsie, souvent observée dans différentes maladies neurologiques. Cette thèse explore le lien entre les crises symptomatiques aiguës (CSA), les décharges épileptiformes interictales à l'électroencéphalogramme (EEG), la sclérose hippocampique (SH) et le développement de l'épilepsie après un accident vasculaire cérébral (AVC). Cette étude rétrospective porte sur des patients avec un complexe hippocampique normal à l'admission et une IRM de suivi après deux ans. Les résultats montrent que les CSA peuvent initier un processus d'atrophie et d'épileptogenèse de l'hippocampe ipsilatéral, associé à des décharges épileptiformes interictales visibles à l'EEG. Ce phénomène est plus fréquent chez les patients ayant subi un AVC hémorragique, suggérant que la réponse inflammatoire liée aux débris hémorragiques pourrait en être la cause. Ces conclusions soulignent l'importance d'un suivi prolongé et d'examen complémentaires pour anticiper et mieux gérer l'épilepsie post-AVC, permettant ainsi d'améliorer la prise en charge des patients à risque.

4. INTRODUCTION

4.1. L'ÉPILEPSIE : ENTRE CRISES ET MALADIE

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques chroniques les plus fréquentes. En Europe, la prévalence chez l'adulte est estimée entre 5 et 7 pour 1000 habitants, avec une incidence annuelle variant de 30 à 100 pour 100 000 personnes, en fonction de l'âge¹. Contrairement à d'autres maladies chroniques, l'épilepsie ne constitue pas une entité homogène répondant à une cause unique avec une évolution et un pronostic uniforme. En raison de sa grande variabilité clinique et étiologique, il est plus approprié de parler des épilepsies au pluriel². Selon la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (ILAE), une crise d'épilepsie est une manifestation transitoire de signes ou de symptômes causés par une activité neuronale anormale, tandis que l'épilepsie se définit comme un trouble cérébral présentant une prédisposition durable à générer des crises, avec des répercussions neurobiologiques, cognitives et sociales³. Les crises symptomatiques aiguës (CSA), quant à elles, abordées plus en détails au chapitre 4.3, sont des crises de nature épileptique survenant dans le décours rapide d'une agression systémique ou cérébrale aiguë⁴.

Les classifications des crises d'épilepsie et de l'épilepsie ont considérablement évolué depuis la publication de la première classification par Gastaut en 1964⁵. La dernière classification de l'ILAE de 2017 vise à regrouper les crises d'épilepsie, les épilepsies et les syndromes épileptiques selon la sémiologie des crises, les résultats de l'électroencéphalogramme (EEG) et de l'imagerie cérébrale, ainsi que les données génétiques⁶. Par ailleurs, le diagnostic de l'épilepsie repose sur une approche intégrative combinant des éléments anamnestiques, des observations cliniques et des anomalies détectées à l'EEG⁶.

La mortalité associée à l'épilepsie est plus importante que dans la population générale, principalement en raison du risque de mort subite inattendue en épilepsie (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP), cette dernière présentant une incidence d'environ 1% par an chez les patients avec une épilepsie pharmaco-résistante⁷. Les blessures accidentelles et le statut épileptique, contribuent également à cette surmortalité. Un contrôle efficace des crises et des stratégies de prévention sont donc essentiels pour limiter ces risques⁸.

4.2. ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL : DÉFINITION ET PRISE EN CHARGE GLOBALE

L'accident vasculaire cérébral (AVC) constitue la troisième cause de mortalité, après les maladies cardiovasculaires et les pathologies oncologiques⁹. Il représente également la principale cause d'invalidité acquise chez les adultes de plus de 65 ans¹⁰. Environ 85 % des AVC sont d'origine ischémique, tandis que les 15 % restants sont de nature hémorragique¹¹. Cette dernière catégorie fera l'objet d'une attention particulière dans cette thèse, étant donné qu'elle constitue une part majoritaire de notre échantillon d'étude.

Les AVC hémorragiques (non traumatiques) englobent plusieurs pathologies vasculaires. Les hémorragies intra-parenchymateuses sont les plus fréquentes et sont principalement causées par l'hypertension artérielle, l'angiopathie amyloïde cérébrale et les thromboses veineuses cérébrales. Des facteurs moins fréquents incluent l'éthylisme chronique, les angéites cérébrales et le syndrome de vasoconstriction cérébrale¹². En outre, les hémorragies sous-arachnoïdiennes, généralement dues à des malformations vasculaires cérébrales, constituent une autre catégorie importante¹³.

La stratégie de prise en charge actuelle de l'AVC repose sur une approche proactive et intégrée, combinant une intervention d'urgence, un diagnostic étiologique rapide et une rééducation précoce¹⁴. Lorsqu'il survient, la rapidité de la prise en charge est déterminante pour améliorer le pronostic fonctionnel et réduire la mortalité¹³. Dans le cas d'un AVC ischémique, des traitements spécifiques, tels que la thrombolyse intraveineuse ou les traitements endovasculaires peuvent être administrés dans des délais précis¹⁴. Ces interventions sont précédées d'un examen d'imagerie cérébrale, généralement un scanner ou, de préférence, une IRM, considérée comme la méthode de référence pour confirmer le diagnostic et exclure une cause hémorragique¹⁴. En cas d'hémorragie, la prise en charge globale se concentre sur la gestion de la pression intracrânienne, la stabilisation des paramètres hémodynamiques et, si nécessaire, une intervention neurochirurgicale¹⁵.

4.3 ÉPILEPSIE VASCULAIRE ET CRISES SYMPTOMATIQUES AIGÜES

L'épilepsie peut être une complication de l'AVC quelle que soit l'éthologie, cependant, elle n'est pas aussi fréquente que l'on pourrait s'y attendre. Des données prospectives montrent que près de 9 % des patients ayant subi un AVC ont présenté des CSA, anciennement appelées crises provoquées, avec un risque deux à trois fois plus élevé en cas d'AVC hémorragique par rapport aux AVC ischémiques^{16,4}.

Les CSA se définissent comme des crises épileptiques, focales ou généralisées, survenant en présence d'une cause identifiable et dans un délai temporel étroit par rapport à celle-ci⁴. Bien que cette fenêtre temporelle puisse varier en fonction du contexte clinique, les CSA sont généralement considérés comme telles lorsqu'elles se produisent dans les 7 jours suivant un AVC¹⁷. Nous précisons que le terme « crises provoquées » a été remplacé par « crises symptomatiques aiguës », ces deux termes désignant des crises attribuables à des affections spécifiques sous-jacentes^{4,17}. Cela les distingue de l'épilepsie, maladie neurologique, qui est caractérisée une prédisposition durable à générer des crises récurrentes indépendamment d'un facteur déclenchant aigu⁹. Plus précisément, l'épilepsie vasculaire est définie comme la survenue d'au moins deux crises épileptiques, non provoquées, au moins une semaine après la constitution de l'AVC, en relation avec celui-ci¹⁷. La distinction entre ces deux types de crises permet de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, avec des implications importantes pour la prise en charge médicale¹⁸. Les CSA semblent résulter d'un dysfonctionnement métabolique régional transitoire, tandis que les crises tardives seraient associées à des processus immunitaires et inflammatoires, ainsi qu'au développement d'une gliose cicatricielle^{19,20}.

Selon la définition actuelle de l'ILAE, une crise tardive survenant plus de 7 jours après un AVC est suffisante pour qualifier une épilepsie de structurelle, en raison du risque élevé (>60 %) de récurrence dans les 10 années suivantes²¹. En revanche, le terme de CSA désigne une perturbation transitoire avec un faible risque de récurrence lorsque la cause sous-jacente est correctement prise en charge⁴. Cette distinction devient plus nuancée dans le contexte de l'AVC, où les CSA peuvent souvent refléter l'apparition d'une épilepsie sous-jacente liée à une lésion cérébrale persistante. Ce constat est renforcé par les différences de pronostic observées en fonction des caractéristiques EEG associées aux crises : la présence de décharges épileptiformes focales indique un risque accru de développement d'une épilepsie par rapport à des anomalies non spécifiques²². De plus, la variabilité temporelle et contextuelle des CSA dans le cadre des AVC complique leur classification stricte. Par exemple, une crise survenue le premier jour d'une

hyponatrémie sévère a un pronostic distinct d'une crise au 7^e jour d'un événement cérébro-vasculaire chez un patient sans déséquilibres biologiques. Ces distinctions sont importantes, car des récurrences de crises dans ce contexte peuvent aggraver les déficits neurologiques liés à l'AVC, parfois de manière irréversible^{23,24}. Ainsi, les CSA, lorsqu'elles surviennent après un AVC, doivent être interprétées avec prudence, car elles ne sont pas seulement des manifestations transitoires mais pourraient refléter une évolution vers une épilepsie structurale, nécessitant une surveillance et une prise en charge adaptées²⁵. Des données récentes montrent que les CSA associées à une lésion cérébrale identifiée par IRM ne sont pas si bénignes qu'on le pensait, présentant un risque de récurrence presque aussi élevé que chez les patients atteints d'une épilepsie génétique généralisée²⁶. Concernant les CSA, elles sont un facteur prédictif du développement d'une épilepsie subséquente²⁷. Un AVC aigu, surtout s'il est hémorragique ou s'il concerne un large territoire cortical, entraîne une forte réponse inflammatoire susceptible d'affecter des structures cérébrales vulnérables, comme l'hippocampe²⁸. Une sclérose hippocampique (SH) secondaire peut ainsi se développer, qui a son tour contribue au développement de l'épilepsie²⁹.

4.4. LA SCLÉROSE HIPPOCAMPIQUE

L'hippocampe, une structure corticale essentielle située sur la face médiale du lobe temporal, joue un rôle central dans les processus de mémoire³⁰. Lorsqu'il est lésé, il peut être responsable d'une forme fréquente d'épilepsie, l'épilepsie temporale³¹. La SH, caractérisée par une perte neuronale localisée affectant spécifiquement certains champs hippocampiques, est l'étiologie la plus fréquemment observée chez les patients souffrant d'épilepsie focale temporale pharmacorésistante. Si le diagnostic définitif de la SH repose sur l'analyse anatomopathologique, il peut être suspecté sur la base d'images IRM typiques. Les séquences IRM pondérées en T2 et FLAIR montrent un hypersignal de l'hippocampe, souvent associé à une atrophie visible sur les séquences pondérées en T1³². La SH apparaît généralement dès l'enfance et est retrouvée jusqu'à 70 % des patients bénéficiant d'une évaluation pré-chirurgicale de l'épilepsie. De même, l'épilepsie du lobe méso-temporal avec SH représente 75% des indications chirurgicales³¹. Bien que la physiopathologie précise de la SH soit encore méconnue, il est actuellement suggéré qu'elle pourrait tout à la fois être la cause et la conséquence des crises chez des patients prédisposés³². Toutefois, la survenue d'une SH à l'âge adulte reste exceptionnelle. Elle a été principalement décrite dans le cadre de maladies inflammatoires telles que la neurocysticercose³³, l'infection par le virus de l'herpès humain de type 6³⁴, l'encéphalite limbique auto-immune³³;

après une anoxie cérébrale ou encore dans le contexte du vieillissement naturel et des maladies neurodégénératives³⁵. Cependant, elle n'a jamais jusqu'à présent été rapportée comme conséquence directe d'une maladie cérébro-vasculaire aiguë.

4.5 LE RÔLE DE L'EEG DANS LES MALADIES CÉRÉBRO-VASCULAIRES

4.5.1 LA DÉTECTION D'ANOMALIES INTERICTALES

Le rôle de l'EEG en phase aiguë d'un AVC peut sembler limité, la prise en charge diagnostique et thérapeutique reposant principalement sur la neuroimagerie³⁶. En pratique, un EEG n'est généralement indiqué après un AVC que dans des situations spécifiques, notamment en cas de suspicion de crise épileptique ou de troubles de l'état de conscience sans cause apparente³⁷. Cependant, l'EEG reste un outil essentiel, non seulement pour le diagnostic positif et le pronostic de l'épilepsie, mais aussi pour le diagnostic différentiel des déficits neurologiques transitoires^{37,38}. L'EEG standard, également appelé EEG de scalp, est une technique couramment utilisée en clinique pour analyser l'activité électrique cérébrale à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu³⁸. Après un AVC, cette méthode peut fournir des informations complémentaires sur les anomalies et asymétries interhémisphériques associées aux lésions vasculaires³⁹. L'EEG est souvent anormal en phase aiguë ou subaiguë d'un AVC, même chez des patients n'ayant jamais présenté de crises d'épilepsie⁴⁰. Les anomalies interictales (en dehors des crises) les plus fréquemment observées après un AVC incluent des ralentissements focaux (Figure 1), voire généralisés, ces derniers pouvant survenir en cas de dégradation clinique du patient^{40,41}.

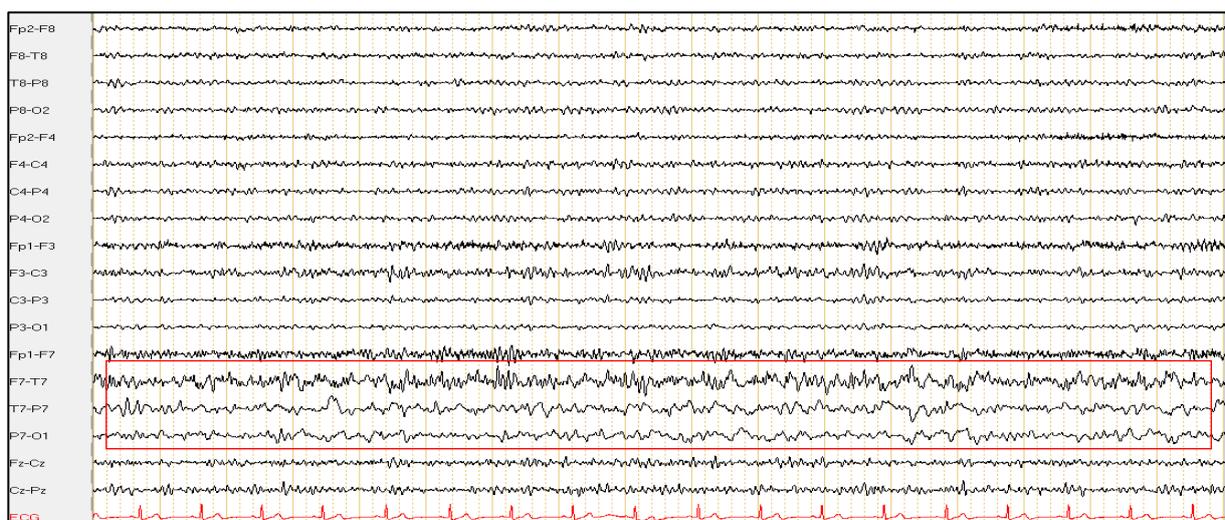


Figure 1. Enregistrement EEG d'un tracé asymétrique montrant un foyer lent (encadré rouge) chez un patient avec un AVC hémorragique récent. On observe un ralentissement focal et continu fronto-temporal gauche, visible principalement au niveau des électrodes F7, T7 et P7 et caractérisé par des ondes delta de basse fréquence (1 à 4 Hz), témoignant d'une altération du rythme de base dans cette région. EEG de 20 secondes en montage bipolaire avec 21 électrodes. Distance entre les barres verticales : 1 seconde. Gain : 10 μ V/mm. Crédit : figure issue de Stancu et al.⁹³

Les anomalies interictales épileptiformes (Figure 2), quant à elles, se caractérisent par la présence d'ondes lentes rythmiques, d'éléments aigus, ainsi que de décharges périodiques latéralisées, également appelées « lateralized periodic discharges »²².

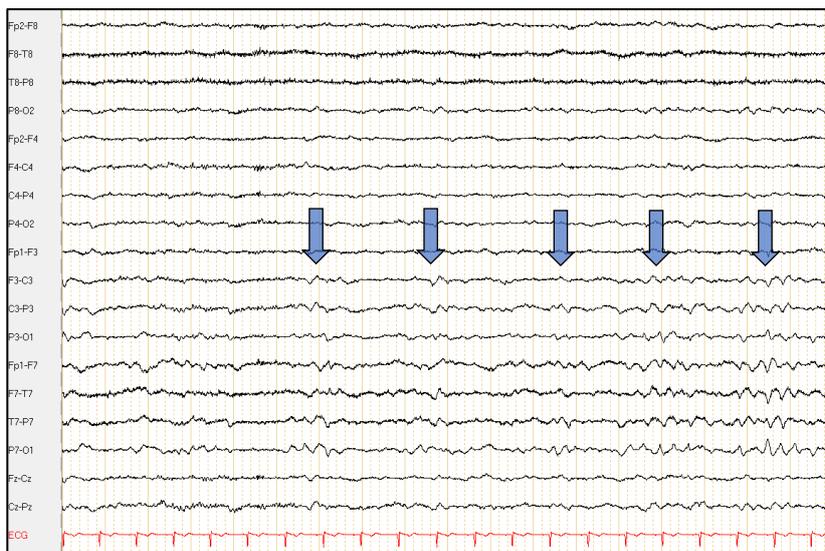


Figure 2. Enregistrement EEG montrant des décharges épileptiformes interictales chez un patient ayant présenté une crise d'épilepsie à la suite d'un AVC hémorragique temporel gauche. On observe des décharges périodiques latéralisées dans l'hémisphère gauche (indiquées par des flèches bleues), sous forme d'éléments pointus et transitoires interrompant l'activité de base du tracé. EEG de 20 secondes en montage bipolaire avec 21 électrodes. Distance entre les barres verticales : 1 seconde. Gain : 7 μ V/mm. Crédit: figure issue de Stancu et al.⁹³

4.5.2. ANOMALIES INTERICTALES : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ET INTERPRÉTATION CLINIQUE

Il convient de préciser que l'ensemble de ces anomalies doivent être interprétées dans leur contexte clinique et ne sauraient, à elles seules, justifier un diagnostic d'épilepsie en l'absence de signes cliniques évocateurs⁴². Chez un patient ayant présenté un AVC suivi d'une crise d'épilepsie, les décharges épileptiformes latéralisées observées sont spécifiques d'une lésion neuronale aiguë et reflètent une hyperexcitabilité cérébrale^{41,42}. Cependant, ces décharges ne sont pas

exclusives aux AVC et peuvent également être observées dans d'autres pathologies, telles que dans les tumeurs cérébrales ou les encéphalites herpétiques⁴¹. Les décharges épileptiformes généralisées, quant à elles, peuvent être présentes dans divers types d'encéphalopathies, incluant la maladie de Creutzfeldt-Jakob, les encéphalites auto-immunes, et les encéphalopathies post-anoxiques^{43,44}. Il est important de souligner que la connotation « épileptiforme » fait aujourd'hui l'objet d'un débat étant donné que l'activité épileptique de ces anomalies n'est pas systématiquement présente dans ces décharges. En effet, des décharges épileptiformes peuvent également apparaître dans des états non épileptiques, comme les encéphalopathies métaboliques ou certaines encéphalites inflammatoires ou virales^{45,46}. Par ailleurs, il convient de noter que des décharges épileptiformes peuvent être observées chez 0 à 7 % de la population sans épilepsie⁴⁷.

4.6 COMPLICATIONS POST-AVC ET RISQUE ÉPILEPTIQUE

Les avancées dans le traitement de l'AVC en phase aiguë, notamment avec la thrombolyse et les interventions endovasculaires, ont conduit à une réduction significative de la mortalité liée à l'AVC⁴⁸. Cependant, le nombre de patients vivant avec des séquelles et un handicap fonctionnel post-AVC a également augmenté. Les complications neurologiques, telles que l'œdème cérébral, la transformation hémorragique, les crises d'épilepsie, ainsi que les risques de récurrence d'AVC et de démence, sont fréquentes après un AVC¹⁴. À celles-ci s'ajoutent des complications infectieuses, thrombo-emboliques et psychiatriques, comme la dépression⁴⁹. Les AVC sont responsables de jusqu'à 30 % des cas d'épilepsie chez l'adulte²³. La cause vasculaire est également à l'origine d'environ 50 % des cas d'épilepsie, l'AVC constituant la principale cause de CSA chez les patients de plus de 65 ans⁵⁰.

Les facteurs de risque identifiés pour le développement d'une épilepsie post-AVC incluent le type d'AVC, la thrombose veineuse cérébrale et l'hémorragie cérébrale, ces derniers augmentant le risque de crises de 3 à 6 fois par rapport à celui associé à un infarctus cérébral⁴⁰. Par ailleurs, la topographie corticale, le territoire vasculaire impliqué, ainsi que la taille de l'AVC, sont également considérés comme des facteurs prédictifs de crises post-AVC. Des études montrent que certains éléments accroissent significativement le risque de survenue de crises : une augmentation de 45 % est observée pour les atteintes corticales dans des régions spécifiques, notamment le cortex sensorimoteur^{51,52}. Ce risque augmente de 60 % lorsque le territoire de l'artère cérébrale moyenne est touché par rapport à celui de l'artère cérébrale antérieure⁵³ et de 30 % pour les AVC de grande taille, bien que les seuils exacts de volume restent à déterminer⁵⁴.

Enfin, les patients plus jeunes présentent un risque accru de crises, possiblement en raison d'une capacité de plasticité cérébrale plus importante, ce qui pourrait favoriser l'hyperexcitabilité neuronale dans les tissus affectés⁵⁵.

4.7 RECOMMANDATIONS ET PRONOSTIC DES CRISES SYMPTOMATIQUES AIGUËS

En l'absence de crise, l'instauration d'un traitement antiépileptique préventif en phase aiguë d'un infarctus ou d'une hémorragie cérébrale n'est pas recommandée⁵⁶. En revanche, en cas de survenue de crise, un traitement préventif des récurrences est recommandé pour les AVC ischémiques comme hémorragiques^{56,57}.

La durée optimale de ce traitement et ses bénéfices à long terme restent toutefois incertains⁵⁶. Les patients ayant présenté une CSA ont un risque cumulatif de récurrence à 10 ans d'environ 19% après une première crise provoquée et la correction de sa cause, contre 65% après une première crise non provoquée⁵⁷. Par ailleurs, la probabilité de développer des crises non provoquées après une CSA semble indépendante de la durée du traitement antiépileptique⁵⁶. De plus, bien que le traitement antiépileptique puisse être efficace pour prévenir les crises pendant la phase aiguë, aucune efficacité n'a été démontrée sur la mortalité, ni sur l'évolution fonctionnelle des patients^{56,58}. Ces observations suggèrent que la prolongation d'un traitement antiépileptique au-delà de la phase aiguë n'apportera donc pas de bénéfice significatif dans la prévention de la récurrence des crises non provoquées⁵⁹.

4.8 TRAVAIL DE RECHERCHE

L'objectif du travail de recherche présenté dans cette thèse sous forme d'article était de déterminer la fréquence de survenue d'une SH après un AVC, ainsi qu'à identifier les facteurs de risque associés au développement d'une épilepsie post-AVC. Pour cela, nous avons inclus des patients ayant subi un AVC ischémique ou hémorragique confirmé par IRM, sans antécédents de maladie cérébro-vasculaire ou de crises épileptiques, et ayant réalisé une seconde IRM au moins deux ans plus tard en raison de nouveaux déficits neurologiques ou de l'aggravation de déficits existants. Les patients ont été inclus dans un seul centre tertiaire du 1 janvier 2007 au 31 décembre 2018. Lors de l'analyse rétrospective nous avons analysé la relation entre les CSA

et les résultats d'EEG, en comparant également l'âge et le délai de développement de l'épilepsie entre les patients présentant une SH et ceux sans SH après un AVC.

L'article, publié dans *Journal of Neurology*, journal à politique éditoriale, est reproduit dans les pages suivantes.

5. DISCUSSION

Notre travail suggère que l'AVC hémorragique aigu combiné à des crises symptomatiques aiguës conduit au développement de l'épilepsie maladie et, dans certains cas, à une SH secondaire, comme montré par les IRM de suivi. À notre connaissance, il s'agit de la première étude sur la SH acquise post-AVC. Parmi les 162 patients inclus, les patients présentant des CSA après un AVC hémorragique avaient un risque de développer une épilepsie environ 16 fois plus élevé que ceux sans CSA. De plus, l'épilepsie était également trois fois plus fréquente dans le groupe hémorragique que dans le groupe ischémique.

Les AVC hémorragiques, qu'ils soient d'origine primaire ou secondaire, sont plus fréquemment associés à l'épilepsie, comme le montrent nos résultats, ainsi que les observations d'autres centres^{26,28}. Toutefois, cette association ne peut être extrapolée aux AVC ischémiques, qui nécessitent une analyse spécifique. Selon les études, la présence d'une hémorragie cérébrale augmente le risque de développer une épilepsie de 2.5 fois, possiblement en raison de la présence de CSA²⁶. Des études antérieures ont rapporté des CSA chez 10% à 16% des patients souffrant d'hémorragies intracrâniennes, incluant les transformations hémorragiques d'un AVC ischémique, contre 2% à 4% des patients avec des AVC ischémiques^{27,28}. Nos résultats confirment le risque élevé de développer une épilepsie lorsque des CSA surviennent après un AVC^{26,29}. De plus, dans un sous-groupe de notre population de patients avec AVC hémorragique, nous avons observé le développement d'une SH ipsilatérale à la lésion (n=3), ce qui nous permet d'estimer le risque de développer une SH dans notre cohorte à environ 1,85 %. Ce pourcentage a été calculé en rapportant les cas de SH au nombre total de patients inclus dans la cohorte.

Également, nos données électrophysiologiques, en accord avec celles d'autres groupes, indiquent que la présence de décharges interictales épileptogènes à l'EEG après une CSA suggère fortement une épilepsie focale, avec un risque accru de 1,7 fois de développer une épilepsie par rapport aux patients sans décharges^{60,61}. Par ailleurs, une étude de Punia et al., basée sur une surveillance EEG continue après une lésion cérébrale aiguë, a montré que les patients avec des

décharges épileptogènes ont développé une épilepsie chronique au cours d'un suivi médian de 32 mois, avec un risque accru de 7,7 fois comparativement à ceux sans décharges sur l'EEG continu. Ces données soulignent l'importance de la surveillance étroite des patients avec des décharges épileptogènes, en raison de leur lien significatif avec le développement ultérieur de l'épilepsie⁶².

5.1 POTENTIELS MÉCANISMES SOUS-TENDANT LE DÉVELOPPEMENT D'UNE SCLÉROSE HIPPOCAMPIQUE POST-AVC

Notre étude rapporte, pour la première fois, trois cas de SH acquise après un AVC hémorragique, mettant en lumière une potentielle complication structurelle jusqu'alors non décrite. Bien que les mécanismes physiopathologiques impliqués restent encore mal compris, plusieurs hypothèses peuvent être avancées.

Tout d'abord, il est aujourd'hui bien établi que l'hippocampe est une région cérébrale particulièrement vulnérable à divers types d'agressions, qu'ils soient locaux ou systémiques⁶³. L'hippocampe, et plus particulièrement les neurones pyramidaux des aires CA1 et CA4, est une structure fortement excitable, caractérisée par une densité élevée de synapses glutamatergiques, élément clé de ses fonctions physiologiques, notamment la mémorisation et l'apprentissage^{64,65}. Pour contrebalancer cette activité excitatrice ces circuits neuronaux reposent également sur une forte inhibition synaptique, garantissant un équilibre subtil qui peut être altéré dans certaines conditions pathologiques^{63,65}. En effet, en cas de dysfonctionnement, ce même système exciteur peut être à l'origine du phénomène d'excitotoxicité, un excès d'activation neuronale conduisant à une dégénérescence neuronale, un mécanisme impliqué dans diverses pathologies, notamment les maladies neurodégénératives et l'épilepsie^{35,66}. Dans ce contexte, plusieurs mécanismes physiopathologiques pourraient être impliqués dans le développement d'une SH post-AVC. Si l'épilepsie constitue un facteur déclencheur reconnu de la SH, d'autres éléments, notamment génétique, environnementaux ou développementaux pourraient également jouer un rôle important dans ce processus pathologique⁶⁷.

La SH peut d'abord être la conséquence directe de l'épilepsie^{66,68}. En effet, des études expérimentales chez l'animal suggèrent qu'une seule crise d'épilepsie peut suffire à induire un processus de mort neuronale au sein de l'hippocampe⁶⁸. Ces travaux ont montré qu'une stimulation épileptique isolée pouvait générer un stress neuronal suffisant pour activer les voies d'apoptoses

dans certaines régions de l'hippocampe. Par ailleurs, ces modèles expérimentaux suggèrent aussi que la perte neuronale hippocampique peut se poursuivre au-delà de l'épisode épileptique initial⁶⁹. Chez l'humain, plusieurs études longitudinales utilisant l'analyse volumétrique par IRM ont mis en évidence une association entre des crises épileptiques répétées et une réduction du volume hippocampique^{70, 71}. Une étude histopathologique a également démontré une corrélation positive entre le nombre de crises généralisées et le degré d'atrophie hippocampique, soutenant ainsi l'hypothèse selon laquelle le développement d'une SH pourrait être un processus dynamique évoluant par paliers⁷². Cependant, d'autres études utilisant la volumétrie n'ont pas retrouvé de modifications progressives du volume hippocampique sur un suivi allant jusqu'à trois ans chez des patients ayant présenté un état de mal épileptique⁷³. Ces résultats suggèrent que la perte de volume hippocampique n'est pas systématique et que d'autres facteurs pourraient également jouer un rôle dans le développement de la SH⁷⁴.

Ainsi, bien qu'une crise d'épilepsie, isolée ou répétée, puisse contribuer à la SH, elle ne semble pas être l'unique facteur impliqué dans son développement. Certaines études suggèrent en effet que la vulnérabilité hippocampique pourrait également être influencée par des facteurs génétiques et inflammatoires, modulant la susceptibilité individuelle à la neurodégénérescence hippocampique^{75, 76}. En effet, des polymorphismes affectant des gènes codant pour des cytokines inflammatoires, notamment l'interleukine-1 β (IL-1 β), ainsi que des variations génétiques de l'antigène HLA-DR du système immunitaire, ont été identifiés chez des patients atteints d'épilepsie temporale médiane avec SH⁷⁷. Alors que les cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 β , jouent un rôle direct dans la modulation de l'excitabilité neuronale et la neuro-inflammation, l'HLA-DR est un marqueur de l'activation de la microglie, impliqué dans la réponse immunitaire cérébrale⁷⁸. Ces éléments suggèrent qu'une prédisposition génétique pourrait influencer la susceptibilité de l'hippocampe aux agressions, en modulant sa réponse aux agressions chroniques ou aiguës, comme l'AVC. Dès lors, une lésion cérébrale, indépendamment de son origine, peut agir comme déclencheur, activant une cascade inflammatoire dans le tissu cérébral et favorisant une hyperexcitabilité neuronale. Dans l'hippocampe, cette activation excessive perturbe l'homéostasie neuronale et entraîne une augmentation de l'excitabilité des circuits hippocampiques. Ce déséquilibre favorise l'amorce d'un processus de dégénérescence neuronale, s'accompagnant de remaniements structurels et fonctionnels au sein des circuits hippocampiques⁷⁹.

La dégénérescence neuronale, caractéristique de la phase aigüe, conduit ensuite à des processus de réorganisation synaptique qui aboutissent à la constitution d'un état hyperexcitable, prédisposant ainsi au développement de l'épilepsie⁸⁰. Chez les patients victimes d'un AVC, une hypoxie focale ou une défaillance de l'autorégulation cérébrale peuvent être des facteurs contributifs, entraînant un œdème vasogénique secondaire qui pourrait conduire à une SH, similaire à ce qui est observé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou d'hypertension^{81,82}. Cependant, nous n'avons pas trouvé de preuves de ces complications chez nos patients. La proximité de la lésion périsylvienne hémorragique et la localisation ipsilatérale de la SH sont fortement suggestives d'un processus inflammatoire local affectant l'hippocampe voisin^{83,84}. Enfin, il est aussi pertinent de s'interroger sur l'existence de facteurs de susceptibilité hippocampique, combinant des facteurs environnementaux et génétiques, qui prédisposeraient au développement de la SH à la suite d'un événement précipitant initial^{85,86}. L'existence de gènes spécifiquement impliqués dans la survenue de la SH a été démontrée⁸⁷. Plusieurs études ont fourni des arguments phénotypiques en faveur d'un terrain génétique, probablement polygénique, qui, combiné à des facteurs environnementaux, pourrait prédisposer à une SH^{87,88}. L'étude de Mathern et al. a montré à partir d'analyses anatomopathologiques de 572 patients souffrants d'épilepsie temporale, que la présence d'une SH était liée à l'existence d'un facteur initial précipitant et à la durée des crises⁸⁸.

Dans notre étude, toutes les SH observées ont eu lieu du côté gauche. Bien que cela puisse être un résultat fortuit étant donné le faible nombre de cas ($n=3$), les données de la littérature suggéreraient que l'hippocampe gauche est plus vulnérable que le droit. En effet, la SH survenant du côté gauche semble être plus fréquemment rapportée qu'à droite dans l'épilepsie du lobe temporal chez l'enfant⁸⁹. Dans la maladie d'Alzheimer, par exemple, les structures mésiales temporales gauches sont souvent affectées en premier⁹⁰. Le développement de l'hémisphère gauche survient plus tard que celui de l'hémisphère droit⁹¹, ce qui est corrélé à l'acquisition précoce et à la représentation bilatérale des fonctions visuospatiales par rapport aux fonctions linguistiques, qui sont plus susceptibles d'être altérées en cas de lésion latéralisée. Nous ne connaissons pas d'analyse systématique s'intéressant à la latéralisation des décharges épileptiformes chez les patients victimes d'accident vasculaire cérébral, pour confirmer ou infirmer l'hypothèse d'une vulnérabilité particulière de l'hémisphère gauche, ou plus spécifiquement des structures temporales gauches.

5.2 LIMITATIONS

Notre étude présente plusieurs limitations. La cohorte a été constituée pour le suivi des patients ayant développé des crises d'épilepsie post-AVC, ce qui a conduit à une surreprésentation des AVC hémorragiques. Bien que les AVC hémorragiques représentent généralement environ 10 à 20 % de l'ensemble des AVC, ils constituaient 61 % des cas dans notre échantillon, ce qui reflète un biais d'échantillonnage notable. Ce choix méthodologique implique que nos résultats ne peuvent être généralisés à l'ensemble des AVC, notamment aux patients ayant eu des AVC ischémiques, chez lesquels les mécanismes physiopathologiques pourraient différer.

De plus, bien que le faible nombre de cas de SH observés ($n=3$) limite la portée des conclusions, la rareté de la SH post-AVC dans la littérature justifie l'importance de cette première description, qui nécessitera d'être confirmée dans des études ultérieures avec des échantillons plus importants. Il est donc difficile d'établir des associations statistiquement robustes et de généraliser ces résultats à l'ensemble des patients post-AVC.

Ensuite, nos critères d'inclusion ont pu entraîner une surreprésentation de patients présentant une épilepsie possible ou confirmée. En effet, il est probable que les nouveaux symptômes neurologiques ayant motivé la réalisation de l'IRM de contrôle et de l'EEG de routine étaient souvent liés à la survenue de courtes crises chez un grand nombre de patients. Cela pourrait également expliquer la proportion élevée de décharges épileptiformes observées (73 %) dans les EEG réalisés au sein de notre cohorte.

5.3 PERSPECTIVES

Des études prospectives à grande échelle sont nécessaires pour évaluer précisément la fréquence de l'épilepsie et de la SH acquise, la valeur prédictive de l'EEG, et le rôle des CSA dans le développement de l'épilepsie post-AVC. Ces travaux pourraient également approfondir la compréhension des liens entre les CSA, l'épilepsie post-AVC, la SH, et leurs répercussions cognitives et neurologiques chez les patients ayant subi un AVC. De même, une analyse plus exhaustive devrait également inclure les patients avec un AVC ischémique, afin d'examiner si des mécanismes propres à ces AVC pourraient induire des altérations hippocampiques similaires.

Une étude prospective récente, menée auprès de 151 patients suivis de manière rapprochée après un AVC, a montré que 25% des patients ont développé une épilepsie dans les 2 ans suivant

l'événement⁹². Ces résultats suggèrent que l'incidence de l'épilepsie post-AVC pourrait être bien plus élevée qu'on ne l'estime, avec un risque potentiel de sous-diagnostic.

Étant donné le caractère épileptogène bien établi de la SH, son développement après un AVC pourrait avoir des implications cliniques importantes pour la prise en charge. En tant que marqueur prédictif d'un risque accru de récurrence des crises épileptiques ou de progression vers une épilepsie, la SH pourrait justifier une approche thérapeutique plus proactive. Cela pourrait inclure, par exemple, l'instauration précoce et prolongée d'un traitement antiépileptique préventif, afin de réduire le risque de récurrence et de limiter les complications neurologiques à long terme.

Une approche plus proactive dans l'évaluation des CSA, incluant l'utilisation systématique de l'EEG de routine, des examens de laboratoire, et un EEG de nuit en cas de résultats non concluants, est fortement recommandée pour une prise en charge contemporaine et optimale des AVC au XXI^e siècle.

6. CONCLUSION

L'article présenté dans cette thèse montre que les CSA et les anomalies épileptiformes à l'EEG sont de forts prédicteurs de l'épilepsie post-AVC. Nos résultats suggèrent que la SH post-AVC, bien que rare, peut survenir après des AVC hémorragiques et pourrait jouer un rôle clé dans l'épileptogénèse secondaires aux lésions hémorragiques.

Des études prospectives sont maintenant nécessaires, intégrant un suivi EEG et IRM, afin d'évaluer la fréquence réelle de la SH et de mieux comprendre son rôle potentiel dans l'évolution de l'épilepsie post-AVC. Une meilleure caractérisation des facteurs prédictifs de l'épilepsie post-AVC permettrait d'optimiser la prise en charge des patients à risque et d'anticiper d'éventuelles complications neurologiques à long terme.

7. RÉFÉRENCES

1. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883-890. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x
2. Villeneuve N, Livet MO. Épilepsies et handicaps. In: Jallon P, ed. *Épilepsies*. Paris: Doin; 2007:123-138.
3. Fisher RS, Van E Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
4. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671–675. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
5. Gastaut H. Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 1970;11:102-12.
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522–530. doi:10.1111/epi.13670.
7. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *The Lancet Neurology*. 2008;7(11):1021-1031. doi:10.1016/S1474-4422(08)70202-3.
8. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Brodie MJ. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;10(3):363-376. doi:10.1016/j.yebeh.2007.01.005
9. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1):4-8. doi:10.1177/17474930211065917
10. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of stroke in Europe: thirty-year projections of incidence, prevalence, deaths, and disability-adjusted life years. *Stroke*. 2020;51(8):2418-2427. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029606
11. Katan M, Luft A. Global burden of stroke. *Semin Neurol*. 2018;38(2):208-211. doi:10.1055/s-0038-1649503
12. Kim AS, Cahill E, Cheng NT. Global stroke belt: geographic variation in stroke burden worldwide. *Stroke*. 2015;46(12):3563-3570. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008226
13. Khandelwal B, Gupta C. Leading Causes of Death and Disability Among the Global Aging Community. In: *The Ageing Population: Impact Analysis on Societies and the Economy*. Singapore: Springer; 2023:25-46. doi:10.1007/978-981-99-5772-9_2.
14. Duncan PW, Bushnell C, Sissine M, Coleman S, Lutz B, Johnson AM. Comprehensive stroke care and outcomes: time for a paradigm shift. *Stroke*. 2021;52(1):552-560. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029678.

15. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 1 juill 2022;53(7):e282-361.
16. Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2016;15:843–856. doi:10.1016/S1474-4422(16)00112-5
17. Bladin CF. Seizures After Stroke: A Prospective Multicenter Study. *Arch Neurol*. 2000;57:1617. doi:10.1001/archneur.57.11.1617
18. Sinka L, Abraira L, Imbach LL, et al. Association of Mortality and Risk of Epilepsy With Type of Acute Symptomatic Seizure After Ischemic Stroke and an Updated Prognostic Model. *JAMA Neurol*. 2023;80(6):605–613. doi:10.1001/jamaneurol.2023.0611
19. Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abraira L, et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging*. 2021;38(4):285–299. doi:10.1007/s40266-021-00837-7
20. Galovic M, Dohler N, Erdelyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol*. 2018;17:143–152. doi:10.1016/S1474-4422(17)30404-0
21. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. doi:10.1111/epi.12550
22. Tanaka T, Ihara M, Fukuma K, Mishra NK, Koeppe MJ, Guekht A, et al. Pathophysiology, Diagnosis, Prognosis, and Prevention of Poststroke Epilepsy. *Neurology*. 11 juin 2024;102(11):e209450.
23. Bogousslavsky J, Martin R, Regli F, et al. Persistent worsening of stroke sequelae after delayed seizures. *Arch Neurol*. 1992;49:385–388. doi:10.1001/archneur.1992.00530280073025
24. Berges S, Moulin T, Berger E, et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol*. 2000;43:3–8. doi:10.1159/000008120
25. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, et al. Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(5):444-450. doi:10.1159/000348704
26. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia*. 2016;57:1205–1214. doi:10.1111/epi.13448
27. Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disorders*. 2022;24:26–49. doi:10.1684/epd.2021.1376
28. Merkler AE, Dunn LE, Lerario MP, et al. The Long-Term Risk of Seizures After Stroke. *Stroke*. 2016;47 Suppl 1:A109. doi:10.1161/str.47.suppl_1.109
29. Cuartero MI, García-Culebras A, Torres-López C, et al. Post-stroke Neurogenesis: Friend or Foe? *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:657846. doi:10.3389/fcell.2021.657846
30. Bartsch T, Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*. 2015;309:1-16. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.07.084

31. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *The Lancet*. 2011;378:1388–1395. doi:10.1016/S0140-6736(11)60890-8
32. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013;54(7):1315–1329. doi:10.1111/epi.12220
33. Rathore C, Thomas B, Kesavadas C, Radhakrishnan K. Calcified neurocysticercosis lesions and hippocampal sclerosis: Potential dual pathology? *Epilepsia*. 2012;53:e60–e62. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03386.x
34. Leibovitch EC, Jacobson S. Human Herpesvirus 6 as a Viral Trigger in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *J Infect Dis*. 2015;212:1011–1013. doi:10.1093/infdis/jiv162
35. Bien CG, Urbach H, Schramm J, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2007;69:1236–1244. doi:10.1212/01.wnl.0000276946.08412.ef
36. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol*. 2020;20(4):304-316. doi:10.1136/practneurol-2020-002557
37. Jordan KG. Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21(5):341-352. doi:10.1097/00004691-200409000-00008
38. Cooper R, Winter AL, Crow HJ, Grey Walter W. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1965;18(1):217-228. doi:10.1016/0013-4694(65)90025-X
39. Ag Lamat MSN, Abd Rahman MSH, Wan Zaidi WA, Yahya WNNW, Khoo CS, Hod R, Tan HJ. Qualitative electroencephalogram and its predictors in the diagnosis of stroke. *Front Neurol*. 2023 Jun 12;14:1118903. doi: 10.3389/fneur.2023.1118903.
40. Wolf ME, Ebert AD, Chatzikonstantinou A. The use of routine EEG in acute ischemic stroke patients without seizures: generalized but not focal EEG pathology is associated with clinical deterioration. *Int J Neurosci*. 2017;127(5):421-426. doi:10.1080/00207454.2016.1227061
41. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitingner M et al. American Clinical Neurophysiology Society’s Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol* 2021 ; 38 : 1-29.
42. Kane N, Acharya J, Beniczky S et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract* 2017 ; 2 : 170-85.
43. Reiher J, Rivest J, Maison FG, Leduc CP. Periodic lateralized epileptiform discharges with transitional rhythmic discharges: association with seizures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1991;78(1):12-17. doi:10.1016/0013-4694(91)90063-Q.
44. Morris H, Kaplan PW, Kane N. Electroencephalography in encephalopathy and encephalitis. *Pract Neurol*. 2024;24(1):2-10. Published 2024 Jan 23. doi:10.1136/pn-2023-003798
45. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Clinical and imaging correlates of EEG patterns in hospitalized patients with encephalopathy. *J Neurol*. 2013;260(4):1087-1098. doi:10.1007/s00415-012-6766-1
46. Roberto KT, Espiritu AI, Fernandez MLL, Gutierrez JC. Electroencephalographic findings in COVID-19 patients: A systematic review. *Seizure*. 2020;82:17-22. doi:10.1016/j.seizure.2020.09.007

47. So EL. Interictal Epileptiform Discharges in Persons Without A History of Seizures: What Do They Mean? *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2010;27(4):229-238. doi:10.1097/WNP.0b013e3181ea42a4
48. Kamal N, Lindsay MP, Côté R, Fang J, Kapral MK, Hill MD. Ten-year trends in stroke admissions and outcomes in Canada. *Can J Neurol Sci*. 2015;42(3):168-175. doi:10.1017/cjn.2015.20
49. Zorowitz RD, Tietjen GE. Medical complications after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1999;8(3):192-196. doi:10.1016/s1052-3057(99)80026-3
50. Waheed A, Jain P, Widjaja E. Incidence and risk factors of post-stroke seizures and epilepsy: systematic review and meta-analysis. **J Int Med Res**. 2023;51(11):3000605231213231. doi:10.1177/03000605231213231
51. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Post-stroke seizures. **Arch Neurol**. 2002;59(2):195-201. doi:10.1001/archneur.59.2.195
52. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. **Neurology**. 2011;77(20):1785-1793. doi:10.1212/WNL.0b013e3182364878
53. Leyden JM, Kleinig TJ, Newbury J, et al. Seizures after stroke: a prospective population-based study. **Int J Stroke**. 2019;14(8):796-803. doi:10.1177/1747493019840943
54. Burneo JG, Fang J, Saposnik G; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-center cohort study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2015;86(4):318-323. doi:10.1136/jnnp-2014-307807
55. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. **Stroke**. 2004;35(7):1769-1775. doi:10.1161/01.STR.0000130989.17100.96
56. Herzig-Nichtweiß J, Salih F, Berning S, et al. Prognosis and management of acute symptomatic seizures: a prospective, multicenter, observational study. *Ann Intensive Care*. 2023;13(1):85. Published 2023 Sep 15. doi:10.1186/s13613-023-01183-0
57. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putaala J, Sipi T, Mustanoja S, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(7):1971–6.
58. Chadwick D. Seizures and epilepsy after traumatic brain injury. *Lancet* 2000;355:334–6.
59. Lamy C. Epilepsie et accident vasculaire cérébral [Epilepsy and stroke]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(10):841-845. doi:10.1016/j.neurol.2008.07.006
60. Husari KS, Johnson EL. Periodic discharges: how to approach, when to treat. **J Clin Neurophysiol**. 2020;37:411–421. doi:10.1097/WNP.0000000000000647
61. Carrera E, Michel P, Despland P-A, et al. Continuous assessment of electrical epileptic activity in acute stroke. **Neurology**. 2006;67:99–104. doi:10.1212/01.wnl.0000223361.90278.ca

62. Punia V, Bena J, Krishnan B, Newey C, Hantus S. New onset epilepsy among patients with periodic discharges on continuous electroencephalographic monitoring. *Epilepsia*. 2018;59(8):1612–1620. doi:10.1111/epi.14509
63. Tezer FI, Xasiyev F, Soylemezoglu F, Bilginer B, Oguz KK, Saygi S. Clinical and electrophysiological findings in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, based on the re-cent histopathological classifications. *Epilepsy Res*. 2016;127:50-54. doi:10.1016/j.epilepsyres.2016.08.012
64. W. L. Maxwell, K. Dhillon, L. Harper, J. Espin, T. K. MacIntosh, D. H. Smith, D. I. Graham, There Is Differential Loss of Pyramidal Cells from the Human Hippocampus with Survival after Blunt Head Injury, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, Volume 62, Issue 3, March 2003, Pages 272–279, <https://doi.org/10.1093/jnen/62.3.272>
65. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*. 2004 Sep 30;44(1):5-21. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.012.
66. Klein P, Dingledine R, Aronica E, Bernard C, Blümcke I, Boison D, Brodie MJ, Brooks-Kayal AR, Engel J Jr, Forcelli PA, Hirsch LJ, Kaminski RM, Klitgaard H, Kobow K, Lowenstein DH, Pearl PL, Pitkänen A, Puhakka N, Rogawski MA, Schmidt D, Sillanpää M, Sloviter RS, Steinhäuser C, Vezzani A, Walker MC, Löscher W. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia*. 2018 Jan;59(1):37-66. doi: 10.1111/epi.13965.
67. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014 Aug;40(5):520-43. doi: 10.1111/nan.12150.
68. Bengzon J, Kokaia Z, Elmér E, Nanobashvili A, Kokaia M, Lindvall O. Apoptosis and proliferation of dentate gyrus neurons after single and intermittent limbic seizures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Sep 16;94(19):10432-7. doi: 10.1073/pnas.94.19.10432.
69. Nairismägi J, Gröhn OH, Kettunen MI, Nissinen J, Kauppinen RA, Pitkänen A. Progression of brain damage after status epilepticus and its association with epileptogenesis: a quantitative MRI study in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2004 Sep;45(9):1024-34. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.08904.x.
70. Kälviäinen R, Salmenperä T, Partanen K, Vainio P, Riekkinen P, Pitkänen A. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1998 May;50(5):1377-82. doi: 10.1212/wnl.50.5.1377.
71. Fuerst D, Shah J, Kupsky WJ, Johnson R, Shah A, Hayman-Abello B, Ergh T, Poore Q, Canady A, Watson C. Volumetric MRI, pathological, and neuropsychological progression in hippocampal sclerosis. *Neurology*. 2001 Jul 24;57(2):184-8. doi: 10.1212/wnl.57.2.184.
72. Dam AM. Epilepsy and neuron loss in the hippocampus. *Epilepsia*. 1980 Dec;21(6):617-29. doi: 10.1111/j.1528-1157.1980.tb04315.x.
73. Holtkamp M, Schuchmann S, Gottschalk S, Meierkord H. Recurrent seizures do not cause hippocampal damage. *J Neurol*. 2004 Apr;251(4):458-63. doi: 10.1007/s00415-004-0356-9.
74. Salmenperä T, Kälviäinen R, Partanen K, Mervaala E, Pitkänen A. MRI volumetry of the hippocampus, amygdala, entorhinal cortex, and perirhinal cortex after status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2000 Jul;40(2-3):155-70. doi: 10.1016/s0920-1211(00)00121-2.

75. Althaus AL, Moore SJ, Zhang H, Du X, Murphy GG, Parent JM. Altered Synaptic Drive onto Birthdated Dentate Granule Cells in Experimental Temporal Lobe Epilepsy. *J Neurosci*. 2019 Sep 18;39(38):7604-7614. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0654-18.2019.
76. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, Baulac M. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004 Jul;3(7):421-30. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00808-7.
77. Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, Pittman QJ. Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol*. 2013 Jun;244:11-21. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.09.033.
78. Ozkara C, Altintas A, Yilmaz E, Eskazan E, Erkol G, Ozyurt E, Erdogan E, Kuday C. An association between mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and human leukocyte antigens. *Epilepsia*. 2002 Mar;43(3):236-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.13401.x. Erratum in: *Epilepsia* 2002 Jul;43(7):777.
79. Thom M, Zhou J, Martinian L, Sisodiya S. Quantitative post-mortem study of the hippocampus in chronic epilepsy: seizures do not inevitably cause neuronal loss. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1344-57. doi: 10.1093/brain/awh475.
80. Cavazos JE, Das I, Sutula TP. Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. **J Neurosci**. 1994;14(5 Pt 2):3106–3121. doi:10.1523/JNEUROSCI.14-05-03106.1994
81. Ferreira-Atuesta C, Döhler N, Erdelyi-Canavese B, et al. Seizures after ischemic stroke: a matched multicenter study. **Ann Neurol**. 2021;90:808–820. doi:10.1002/ana.26212
82. Claassen J, Albers D, Schmidt JM, et al. Nonconvulsive seizures in subarachnoid hemorrhage link inflammation and outcome: seizures in SAH. **Ann Neurol**. 2014;75:771–781. doi:10.1002/ana.24166
83. Hofman PAM, Fitt G, Mitchell LA, Jackson GD. Hippocampal sclerosis and a second focal lesion—How often is it ipsilateral? **Epilepsia**. 2011;52:718–721. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03021.x
84. Vespa PM, McArthur DL, Xu Y, et al. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. **Neurology**. 2010;75:792–798. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f07334
85. Sutula TP, Pitkänen A. More evidence for seizure-induced neuron loss: is hippocampal sclerosis both cause and effect of epilepsy? **Neurology**. 2001;57(2):169–170. doi:10.1212/wnl.57.2.169
86. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. **Neurology**. 2001;56(2):166–172. doi:10.1212/wnl.56.2.166
87. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nishimura M. Interleukin (IL)-1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. **Ann Neurol**. 2000;47(5):571–574. doi:10.1002/1531-8249(200005)47:5<571::aid-ana10>3.0.co;2-s
88. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. **Prog Brain Res**. 2002;135:237–251. doi:10.1016/s0079-6123(02)35023-4
89. Janszky J, Woermann FG, Barsi P, et al. Right hippocampal sclerosis is more common than left after febrile seizures. **Neurology**. 2003;60:1209–1210. doi:10.1212/01.WNL.0000052823.29467.A0

90. Wolf H, Grunwald M, Kruggel F, et al. Hippocampal volume discriminates between normal cognition, questionable, and mild dementia in the elderly. **Neurobiol Aging**. 2001;22:177–186. doi:10.1016/S0197-4580(00)00238-4
91. Chiron C. The right brain hemisphere is dominant in human infants. **Brain**. 1997;120:1057–1065. doi:10.1093/brain/120.6.1057
92. Bentes C, Martins H, Peralta AR, et al. Post-stroke seizures are clinically underestimated. **J Neurol**. 2017;264:1978–1985. doi:10.1007/s00415-017-8586-9
93. Stancu P, De Stefano P, Vargas M, et al. Acute symptomatic seizures and hippocampal sclerosis: the major contributor for post-stroke epilepsy?. *J Neurol*. 2022;269(11):5934-5939. doi:10.1007/s00415-022-11254-0

8. ARTICLE ORIGINAL

Journal of Neurology (2022) 269:5934–5939
https://doi.org/10.1007/s00415-022-11254-0

ORIGINAL COMMUNICATION



Acute symptomatic seizures and hippocampal sclerosis: the major contributor for post-stroke epilepsy?

Patrick Stancu^{1,3} · Pia De Stefano¹ · Maria Vargas² · Eric Menetre¹ · Emmanuel Carrera¹ · Andreas Kleinschmidt¹ · Margitta Seeck¹

Received: 15 April 2022 / Revised: 20 June 2022 / Accepted: 21 June 2022 / Published online: 7 July 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Objective Hippocampal sclerosis (HS) is a prominent biomarker of epilepsy. If acquired later in life, it usually occurs in the context of degenerative or acute inflammatory-infectious disease. Conversely, acute symptomatic seizures (ASS) are considered a risk factor for developing post-stroke epilepsy, but other factors remain unrecognized. Here, we hypothesize that silent hippocampal injury contributes to the development of post-stroke epilepsy.

Methods We performed a retrospective observational study of patients hospitalized between 1/2007 and 12/2018 with an acute stroke in the Stroke Center of the Geneva University Hospital. Patients were included if they had a documented normal hippocampal complex at onset and a control MRI at ≥ 2 year interval without new lesion in the meantime.

Results 162 patients fulfilled our inclusion criteria. ASS during the first week ($p < 0.0001$) and epileptiform abnormalities in electroencephalography (EEG; $p = 0.02$) were more frequently associated with the development of epilepsy. Hemorrhagic stroke was strongly associated to both ASS and future focal epilepsy ($p = 0.00097$). Three patients (1.8%) developed hippocampal sclerosis ipsilateral to the cerebrovascular event between 2 and 5 years, all with ASS and hemorrhagic stroke.

Interpretation ASS and epileptiform EEG abnormalities are strong predictors of post-stroke epilepsy. HS develops in a minority of patients after hemorrhagic lesions, leading to focal epilepsy. Prospective studies are required, including follow-up with EEG and if characterized by epileptiform discharges, with MRI, to determine the true frequency of HS and to better understand predictors of post-stroke epilepsy (AAS, stroke type, and HS), and their impact on stroke recovery.

Keywords Hippocampal sclerosis · Stroke · EEG · Acute symptomatic seizures · Provoked seizures · Spikes · Interictal epileptiform discharges · Post-stroke epilepsy · Elderly · Geriatric · Ischemic · Hemorrhagic

Introduction

Hippocampal sclerosis (HS) is the most frequent neuropathological lesion underlying drug-resistant temporal lobe epilepsy, usually starting in childhood and found in up to

70% of patients referred for presurgical evaluation for this type of epilepsy [1].

Acquired hippocampal sclerosis in mid-to-late adulthood is rare. It has been mainly described in the context of inflammatory diseases like neurocysticercosis [2], human herpes virus 6 [3], autoimmune limbic encephalitis [4], or aging and neurodegenerative diseases [5, 6], but up to now not as a consequence of acute cerebrovascular disease. Epilepsy is a complication of stroke, however, not as frequent as could be expected. In a prospective study, around 9% of stroke patients suffered from acute symptomatic seizures (ASS), formerly known as provoked seizures, with an almost twofold higher risk in hemorrhagic compared to ischemic stroke [7]. Only 2.5% of stroke patients develop late-onset epilepsy [8]. The term provoked has been replaced by “acute symptomatic”, but both refer to “situation-related” seizures, in contrast to the definition

✉ Patrick Stancu
patrick.stancu@hcuge.ch

¹ Neurology Division, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

² Neuroradiology Division, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

³ EEG & Epilepsy Unit, Neurology Division, Department of Clinical Neurosciences, Faculty of Medicine, University Hospital, University of Geneva, 4, Rue Gabrielle-Perret-Gentil, CH-1211 Geneva, Switzerland

of epilepsy, which requires an enduring predisposition of presenting seizures [9]. Recent evidence suggests that ASS associated with an MRI lesion are not so benign, leading to a relapse risk almost as high as for patients with generalized genetic epilepsy [10].

Acute symptomatic seizures (ASS) have been described repeatedly as risk factor for subsequent seizures [11]. Acute stroke, in particular with bleeding, leads to a strong inflammatory response, which could affect vulnerable structures, like the hippocampus. Secondary HS may occur in this setting and contribute to the development of epilepsy. In the present study, we sought to determine the frequency of post-stroke HS and possible risk factors.

Methods

We retrospectively identified all patients of interest who were admitted to the Geneva Stroke Center between 1.1.2007 and 31.12.2018. Patients were included if they fulfilled the following inclusion criteria: (1) occurrence of an acute ischemic or hemorrhagic stroke confirmed by cerebral MRI, (2) no previous history of cerebrovascular disease or epileptic seizures, and (3) a second MRI performed at least 2 years after stroke. Reasons to conduct this second MRI were transient neurological deficits or aggravation of existing deficits, to rule out new lesions. Exclusion criteria for all subjects were: (1) patients aged < 18 years; (2) patients with pre-existing atrophy or lesions involving the hippocampus or brain damage; (3) new lesions, e.g., new stroke or tumor, on follow-up MRI. Initial and follow-up MRIs were carried out on a 3-Tesla Philips Ingenia MRI. Clinical data (sex, age, cardiovascular risk factors, and types of stroke) were obtained by review of the medical records.

Acute symptomatic seizures are defined as focal or generalized seizures occurring in the setting of a clearly identifiable, temporally related cause. In the present context, ASS were retained if a seizure occurred within 7 days after the stroke. HS diagnosis was based on established diagnostic MRI criteria, i.e., atrophy and/or signal changes visible in T1- and T2 weighted sequences, with loss of internal architecture and/or hippocampal atrophy (16). Our study was approved by the local ethics committee.

To examine the relation of ASS to EEG findings (spikes vs non-spikes) and the stroke types, we conducted a Chi-square test of independence, including all patients. Regarding comparisons of age and delay of epilepsy between the HS and control group (non-HS in stroke patients with ASS), we used a Mann–Whitney test. A p value < 0.05 was considered to indicate statistical significance. Finally, data were expressed as mean \pm standard deviation.

Results

We identified 162 patients (70 female (43%) with a mean age of 78.3 years (\pm 14.6) who met the inclusion criteria. Based on CT and MRI, 63 (39%) ischemic and 99 (61%) hemorrhagic strokes were diagnosed. Among the hemorrhagic group, 67 (68%) were of primary etiology and 33 (33%) secondary to a vascular malformation, cerebral venous thrombosis, or an ischemic stroke.

Of these patients, 43 presented ASS and 40 of those (93%) were eventually diagnosed with epilepsy after a mean of 3.75 years (\pm 2.0). Of the 120 patients without ASS only 7 developed epilepsy ($p < 0.00001$). In addition, epilepsy was three times more frequent in the hemorrhagic group ($N = 37$) than in the ischemic group ($N = 6$; $p = 0.0009$). Table 1 shows the clinical data of the patients.

Only 72 (45%) of all patients underwent routine EEG in the acute phase after stroke. In 54 (75%) patients, epileptogenic discharges were noted, and of those, 40 (75%) developed epilepsy. Of the remaining 18 patients without interictal epileptiform discharges, 8 developed epilepsy (44%; $p = 0.021$). Hemorrhagic stroke was strongly associated with ASS and a future diagnosis of focal epilepsy ($p = 0.00097$).

Three patients (1.8%; 2 female) developed hippocampal sclerosis, visible in the follow-up MRI but not in the initial one at admission for stroke (Table 1, Fig. 1). Follow-up (F/U) MRI was performed at a mean of 38 (\pm 31) months after onset. All three patients showed increased signal in FLAIR and T2 sequences of the left hippocampus and all suffered from epilepsy compared to 25% in the control group ($p < 0.00086$). Type of stroke, i.e., ischemic vs hemorrhagic, sex ratio, and mean age did not differ between the 3 and 159 patients without HS. All three cases had HS ipsilateral to the cerebrovascular injury, and all three showed increased signal in FLAIR and T2 sequences in the left hippocampus.

Discussion

Our retrospective study suggests that acute hemorrhagic stroke combined with acute symptomatic seizures leads to epilepsy and in some cases to secondary hippocampal sclerosis, as determined in follow-up MRIs.

Primary or secondary hemorrhagic stroke is more frequently associated with epilepsy as shown by the present results and observations from other centers. A 2.5 \times higher risk is reported [12], possibly due to the presence of ASS. Previous studies reported ASS in 10–16% of patients with intracranial hemorrhages, including hemorrhagic

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the patients included

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Control group (N=159)	p value
Sex/age (years)	M/69	M/57	F/63	88 F/71 M Mean age: 78.3 ± 14.6	Not significant for both age (p=0.12) and sex (p=1)
Medical history	Cholangio-carcinoma, 50% L carotid stenosis	Basilar migraine	Unrevealing	150 with relevant medical history	p=0.22
Acute symptomatic seizures (ASS)	Yes	Yes	Yes	43 (27%)	p=0.068
Presence of epilepsy	yes	Yes	yes	40 (25%)	p=0.0005*
Delay of epilepsy onset after stroke	5 years	2 years	3 years	Mean: 3.17 ± 1171.2	p=0.2937
MRI	L. fronto-parietal stroke	L. parieto-temporal stroke	L. fronto-parietal stroke	56 strokes in the MCA, 6 cerebral venous sinus thrombosis, 28 PCA, 28 ACA, 25 basal ganglia hemorrhage, 7 watershed, 9 cerebellar	Stroke localization: p=0.13 Lateralization of stroke (L. VS R): p=0.62
EEG	L. parieto-temporal spikes	L. fronto-temporal slowing	L. parietal slowing	72 with routine EEG; 54 presented IEDs	p=0.06
Type of stroke	hemorrhagic	hemorrhagic	hemorrhagic	63 ischemic/96 hemorrhagic	p=1
Follow-up MRI	L. HS	L. HS	L. HS	No HS	NA

*Mann-Whitney test, HS vs control group

transformation of an ischemic stroke vs. 2% and 4% of patients with ischemic strokes [13, 14]. Our results confirm the high risk to develop epilepsy when ASS occur after stroke [12, 15]. Moreover, results from our lab and of other groups indicate that the presence of epileptogenic discharges in the EEG strongly suggests the presence of focal epilepsy in ASS-patients [16, 17].

A small subset of patients, all with hemorrhagic stroke, developed hippocampal sclerosis ipsilateral to the insult. To the best of our knowledge, this is the first study on acquired HS in stroke. The exact mechanism of HS are still unknown and histopathological studies of HS have shown that neuronal loss is mainly seen in the CA1 subregion and subiculum, regardless of etiology [18, 19]. In stroke patients, focal hypoxia or failure of cerebral autoregulation could be incriminated. Secondary vasogenic edema may result in HS as noted in patients with renal insufficiency and hypertension [20, 21]; however, we did not find evidence for these complications in our patients. The proximity of the hemorrhagic perisylvian lesion and the localization of the ipsilateral HS are highly suggestive of local inflammatory process affecting the hippocampus nearby [22, 23].

All hippocampal changes occurred on the left side. While this could be a chance finding, given the low number of cases, there is evidence that the left hippocampus is

more vulnerable than the right. Overall, left HS is found more frequently reported than right HS in childhood-onset temporal lobe epilepsy [24]. In Alzheimer's disease, the left mesial temporal structures are often affected first [25]. The left hemisphere develops later than the right [26], correlating with the earlier acquisition and bilateral representation of visuospatial functions vs language functions, which are more likely to be impaired if a lateralized insult occurs. We are not aware of a systematic analysis of the side of epileptiform discharges in stroke patients, to confirm or refute the hypothesis of a particular vulnerability of the left hemisphere or, more specifically, left temporal structures.

Our study has several limitations. Hemorrhagic strokes make up about 10–20% of strokes, but in our sample, 61% were of hemorrhagic nature, which indicates a strong sampling bias. However, we were interested in the development of post-stroke HS, requiring an observation period of at least 1–2 years and a control MRI. Our inclusion criteria may have led to an overrepresentation of patients with possible or manifest epilepsy. We hypothesize that new symptoms motivating the control MRI and routine EEG were often short seizures in a large number of patients, which would also explain the high amount of epileptiform discharges (73%) in the routine EEG of our cohort.

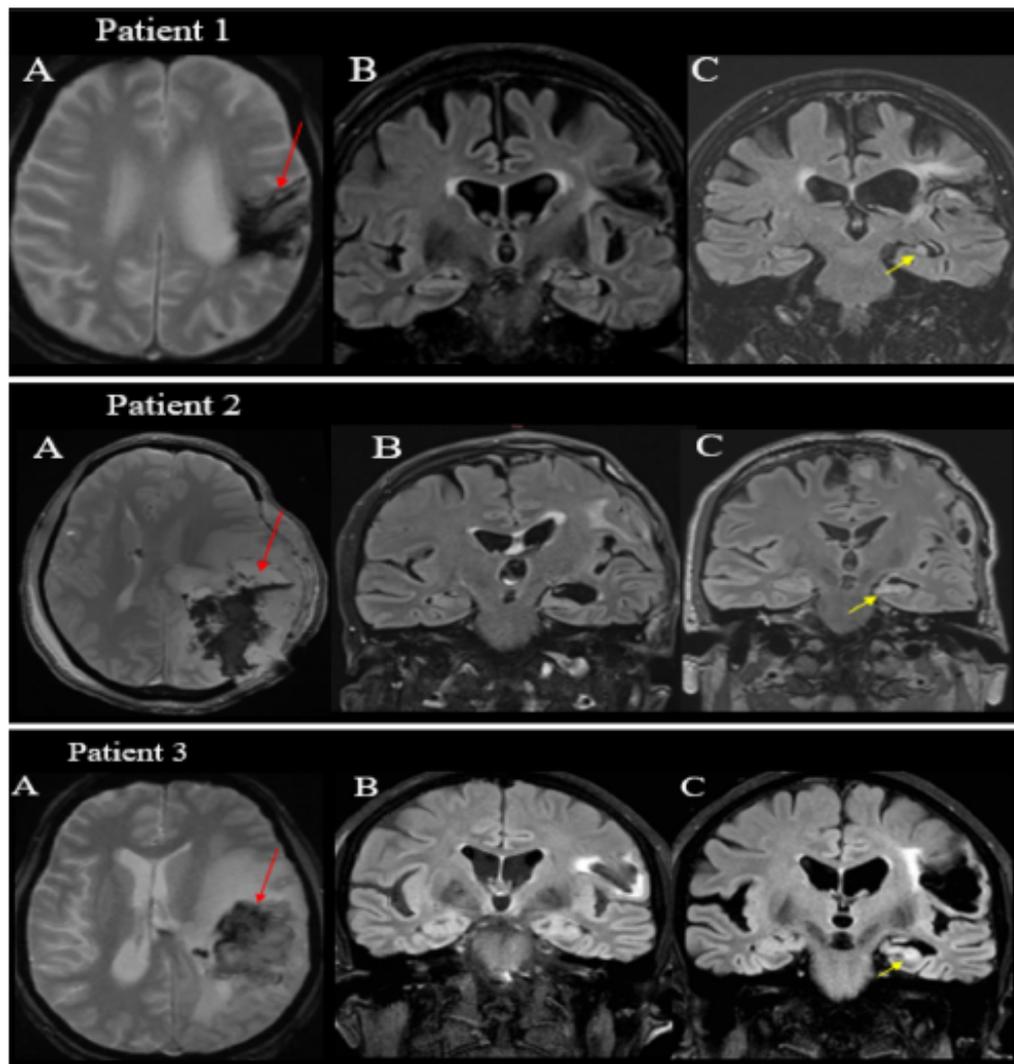


Fig. 1 Cerebral MRI from the initial insult to the hippocampal sclerosis in patients 1, 2, and 3. **A** Axial SWI-MRI showing the acute hemorrhagic lesion (red arrow). **B** Coronal MRI FLAIR showing symmetric hippocampi at stroke onset. **C** Coronal MRI FLAIR

showing hippocampal sclerosis after a minimum of 2 years (yellow arrow). *FLAIR* Fluid-attenuated inversion recovery, *SWI* Susceptibility weighted imaging

Large prospective studies are mandatory to determine the true frequency of epilepsy and HS, the predictive value of early EEG findings, and the role of ASS for developing post-stroke epilepsy. Such studies could help to better understand the relationship between ASS, post-stroke epilepsy, HS, and finally also the cognitive and neurological consequences of epilepsy and/or HS for stroke patients. In a recent prospective study with close follow-up, 25% of the 151 patients developed epilepsy within 2 years [27], which suggests a much higher incidence (and underdiagnosing) of epilepsy in stroke patients.

An acute symptomatic seizure is defined as a clinical seizure occurring at the time of a systemic insult or in close temporal association with a documented brain insult, during the first 7 days [9]. The term ASS signifies a transient disturbance with low risk of recurrence if the underlying condition is successfully treated. This definition may not be adequate in stroke where ASS appears to indicate onset of epilepsy in the majority of patients, symptomatic to a lasting lesion. The prognosis is different, if seizures are related to focal epileptiform discharges vs unspecific changes in the EEG, or if they occur during the 1st day with severe hyponatremia versus the

7th day post-stroke with normal blood test results. Worsening of stroke deficits due to focal, recurrent seizures has been described, and in some patients, they were irreversible [28, 29]. A more aggressive approach regarding work-up of “ASS”, i.e., with routine EEG, laboratory exams, and sleep EEG (if routine EEG is unrevealing), is highly desirable for modern stroke care in the twenty-first century.

Acknowledgements PS and MS were supported by SNF 180365, PDS by 163398.

Funding Open access funding provided by University of Geneva.

Declarations

Conflicts of interest M Seck holds shares in Epilog. None of the other authors have any conflict of interest to disclose.

Ethics approval The study was approved by the Geneva University Ethics Committee (BASEC 2021-0910).

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- de Tisi J, Bell GS, Peacock JL et al (2011) The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *The Lancet* 378:1388–1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60890-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60890-8)
- Rathore C, Thomas B, Kesavadas C, Radhakrishnan K (2012) Calcified neurocysticercosis lesions and hippocampal sclerosis: potential dual pathology? *Epilepsia* 53:e60–e62. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03386.x>
- Leibovitch EC, Jacobson S (2015) Human herpesvirus 6 as a viral trigger in mesial temporal lobe epilepsy. *J Infect Dis* 212:1011–1013. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv162>
- Bien CG, Urbach H, Schramm J et al (2007) Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology* 69:1236–1244. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276946.08412.ef>
- Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y et al (2011) Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain* 134:1506–1518. <https://doi.org/10.1093/brain/awr053>
- Hatanpaa KJ, Blass DM, Pletnikova O et al (2004) Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology* 63:538–542. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129543.46734.C0>
- Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A et al (2016) Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol* 15:843–856. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00112-5)
- Bladin CF (2000) Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 57:1617. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.11.1617>
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L et al (2010) Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 51:671–675. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
- Brown JWL, Lawn ND, Lee J, Dunne JW (2015) When is it safe to return to driving following first-ever seizure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:60–64. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307529>
- Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P et al (2022) Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disord* 24:26–49. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1376>
- Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E et al (2016) Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 57:1205–1214. <https://doi.org/10.1111/epi.13448>
- Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C et al (2014) The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 45:1971–1976. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004686>
- Salanova V, Markand O, Worth R (2004) Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology: temporal lobe epilepsy surgery: dual pathology, outcome. *Acta Neurol Scand* 109:126–131. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00183.x>
- Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J et al (2013) Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors. *Eur J Neurol* 20:1247–1255. <https://doi.org/10.1111/ene.12157>
- Husari KS, Johnson EL (2020) Periodic discharges: how to approach, when to treat. *J Clin Neurophysiol* 37:411–421. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000647>
- Carrera E, Michel P, Despland P-A et al (2006) Continuous assessment of electrical epileptic activity in acute stroke. *Neurology* 67:99–104. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223361.90278.ca>
- Blümcke I, Thom M, Aronica E et al (2013) International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 54:1315–1329. <https://doi.org/10.1111/epi.12220>
- Ferro JM, Correia M, Rosas MJ et al (2003) Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 15:78–83. <https://doi.org/10.1159/000067133>
- Ferreira-Atuesta C, Döhler N, Erdélyi-Canavese B et al (2021) Seizures after ischemic stroke: a matched multicenter study. *Ann Neurol* 90:808–820. <https://doi.org/10.1002/ana.26212>
- Claassen J, Albers D, Schmidt JM et al (2014) Nonconvulsive seizures in subarachnoid hemorrhage link inflammation and outcome: seizures in SAH. *Ann Neurol* 75:771–781. <https://doi.org/10.1002/ana.24166>
- Hofman PAM, Fitt G, Mitchell LA, Jackson GD (2011) Hippocampal sclerosis and a second focal lesion—How often is it ipsilateral?: Hippocampal Sclerosis and a Second Focal Lesion. *Epilepsia* 52:718–721. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03021.x>
- Vespa PM, McArthur DL, Xu Y et al (2010) Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. *Neurology* 75:792–798. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f07334>
- Janszky J, Woermann FG, Barsi P et al (2003) Right hippocampal sclerosis is more common than left after febrile seizures. *Neurology* 60:1209–1210. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000052823.29467.A0>

25. Wolf H, Grunwald M, Kruggel F et al (2001) Hippocampal volume discriminates between normal cognition, questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiol Aging* 22:177–186. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00238-4](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00238-4)
26. Chiron C (1997) The right brain hemisphere is dominant in human infants. *Brain* 120:1057–1065. <https://doi.org/10.1093/brain/120.6.1057>
27. Bentes C, Martins H, Peralta AR et al (2017) Post-stroke seizures are clinically underestimated. *J Neurol* 264:1978–1985. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8586-9>
28. Bogousslavsky J, Martin R, Regli F et al (1992) Persistent worsening of stroke sequelae after delayed seizures. *Arch Neurol* 49:385–388. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530280073025>
29. Berges S, Moulin T, Berger E et al (2000) Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol* 43:3–8. <https://doi.org/10.1159/000008120>