



HAL
open science

Fonction autonome cardiaque chez les patients épileptiques décédés de SUDEP : une étude cas-témoin

Alexandre Leclancher

► **To cite this version:**

Alexandre Leclancher. Fonction autonome cardiaque chez les patients épileptiques décédés de SUDEP : une étude cas-témoin. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02304461

HAL Id: dumas-02304461

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02304461v1>

Submitted on 3 Oct 2019

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

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

**Thèse pour l'obtention du grade de
Docteur en Médecine de l'Université de Picardie Jules Verne
Spécialité Neurologie**

**Fonction autonome cardiaque chez les
patients épileptiques décédés de SUDEP, une
étude cas-témoin**

Thèse soutenue le 4 septembre 2019 par

Mr Alexandre LECLANCHER

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY	Président de Jury
Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS	Rapporteur
Monsieur le Professeur Michel LEFRANC	Rapporteur
Madame le Docteur Mélissa TIR	Rapporteur
Monsieur le Professeur William SZURHAJ	Directeur de thèse

Année universitaire 2018 - 2019

A mon président de jury,
Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Neurologie)
Chef du Service de Neurologie
Pôle "Autonomie"
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous suis reconnaissant de l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse, et d'avoir pu m'accompagner durant ces quatre dernières années.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS
Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie
Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE
Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale
Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IREM de recherche du GIE Faire Face
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Radiologie et Imagerie médicale)
Pôle Imagerie

Je vous remercie de m'avoir partagé votre passion de la neuro-imagerie, et de me faire l'honneur d'être membre de mon jury.

Monsieur le Professeur Michel LEFRANC
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Neurochirurgie)

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre gentillesse, merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury.

Madame le Docteur Mélissa TIR
Praticien hospitalier
(Neurologie)

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté ces dernières années. C'est pour moi un honneur de vous compter dans mon jury.

A mon directeur de thèse,
Monsieur le Professeur William SZURHAJ
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Physiologie)
Chef du Service d'Exploration Fonctionnelle du Système Nerveux

Je vous remercie pour votre patience, votre disponibilité et votre bonne humeur qui m'ont permis de réaliser ce travail. Merci d'avoir partagé votre passion pour l'épileptologie.

A Pauline, merci de m'avoir toujours soutenu, notamment pendant les moments les plus difficiles malgré la distance qui nous séparait. J'ai hâte de commencer notre vie à deux.

A ma famille, mes parents d'abord pour m'avoir aidé et encouragé toutes ces années ; mes petits frères Hugo et Arthur pour leur présence ; à mes grands-parents paternels et ma tante pour leur soutien ; à Coco pour tous ces bons moments passés à Grenoble. Mes sentiments vont auprès de mes regrettés grands-parents maternels et mon oncle, j'aurais aimé partager ce moment avec vous.

A ma belle-famille, Sylvie, Pierre, Denise, Fred, Karine, Julia, Nathalie, Pierre et Chacha. Merci de m'avoir accueilli et soutenu.

A mes amis normands, Jérémy, Thomas, Fanny, Valentin, Lucile, Edouard, Laura, Brunal, Caro, Jamie, Baptiste, Ségolène, Soudard, Verneuil, Marine, Thibaut, Blandine, El doctor, Tristan, Aurore, Manu, Elodie, Audrey, Camille, Bénédicte, Maude et Fifou, Anne-Louise, Valérie, Elise, Christophe, Pierre Bdm, Margaux, Lucie, Pierre, Marianne et Quentin. Merci pour tous ces bons souvenirs.

A la team D, Escobar, Fish, Barnab, Feral, Leslie, Rayan, Marion, Germain, Benamour, Guillaume, Kahoula et Leila. Je vous le confirme, il n'y a pas de mur au trentième.

A mes co-internes de neurologie, Yann, Mathilde, William (mon demi-frère !), Miloud, Fred, Elisa, Mickaël, Jeanne, Carole, Clara, Julia, Eva, Lydia et Alexi, pour tous ces bons moments passés autour d'un café.

Au JABRAIN, Younes, Yacine, Hugo, Laurent et notre président d'honneur, pour tous ces moments passés en HDJ à parler de Drakkar Noir et de Myéline d'or.

A mes anciens co-internes, Ines, Fouzia, Emmanuel, Benjamin. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

Aux internes de Compiègne, Barbier, Cécile, JM, Manila, Clément, Caro, Canapé, Aurélie, Alice, Amaury, Simon, Yvane, Gégé, Claire, Alexandrine, Olivier, Benjamin, Julien, Valérian. Ils ont eu notre lapin, mais ils n'ont pas eu notre internat.

Aux Médecins,

- **Du service de neurologie d'Amiens**, le Pr KRYSTKOWIAK, Dr BARBAY, Dr ARNOUX, Dr LAMY, Dr CANAPLE, Dr ANDRIUTA, Dr AL KHEDR et le Dr LECLERC, pour tout ce que vous m'avez enseigné toutes ces années.
- **Du service de neurologie et de rééducation de Compiègne**, Dr GARCIA, Dr POL, Dr ROSS WEIL, Dr SUCEVEANU, Dr ELINANI, Dr FLAMANT, Dr HUSSEIN et le Dr DURU, pour votre gentillesse et l'ambiance Compiégnoise (et les Blind Test).
- **Du service des EFSN**, le Pr MACRON, Dr PERIN, le Dr CHEN et le Dr MERLE, pour m'avoir fait comprendre que les explos, ce n'est pas que de l'électrophysio.
- **Du service des pathologies du sommeil**, le Dr BASILLE et le Dr FLAMAND, pour votre sympathie et pour me faire partager votre passion.
- **Une intention particulière** pour le Dr CORREA-LINO, merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse master.

Aux infirmiers, infirmières et techniciennes que j'ai pu rencontrer toutes ces années, pour votre aide et votre sympathie.

Aux Froggy's, Flavien, Jean, Max, Martin, Arthur et Tof. On a enflammé les scènes sur Beauvais !

Aux Whrite A Line, notamment à Seb et François. Bientôt notre premier concert.

Enfin, à la team UCPA pour ces vacances inoubliables, avec Alexi, Fernanda mais surtout, merci qui ? Merci Link et Desseaux !

Table des matières

PREMIERE PARTIE : PROBLEMATIQUE.....	8
I. MORTALITE ET EPILEPSIE.....	8
II. SUDEP : EPIDEMIOLOGIE.....	8
III. PHYSIOPATHOLOGIE.....	10
a. La crise généralisée : l'élément déclencheur ?.....	11
b. Mécanismes de survenue des apnées.....	12
c. La dépression corticale généralisée postictal.....	13
d. Dysfonction du Système Nerveux Autonome.....	14
IV. VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE.....	15
a. Principe.....	15
b. Les différents marqueurs.....	16
c. Sensibilisation des mesures.....	18
V. OBJECTIF.....	19
DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE.....	20
I. INTRODUCTION.....	20
II. MATERIEL ET METHODES.....	21
a. Sélection des cas.....	21
b. Sélection des témoins.....	22
c. Acquisition des données.....	23
d. Traitement des données.....	24
e. Analyse statistique.....	25
III. RESULTATS.....	26
a. Données démographiques.....	26
b. Variabilité de la fréquence cardiaque au repos.....	27
c. Variabilité de la fréquence cardiaque au cours de l'hyperventilation.....	28
d. Synthèse des résultats.....	32
e. Courbe ROC.....	32
IV. DISCUSSION.....	33
V. CONCLUSION.....	37
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	38
VII. LISTE DES ABREVIATIONS.....	42
RESUME.....	44

PREMIERE PARTIE : PROBLEMATIQUE

I. MORTALITE ET EPILEPSIE

La prévalence de l'épilepsie en Europe est estimée entre 3.3 et 7.8/1 000 habitants.¹ En France, l'épilepsie touche en moyenne 600 000 personnes selon les chiffres de l'INSERM. L'épilepsie est associée à une hausse de la mortalité. Le SMR (Standardized Mortality Ratio), définie comme le ratio du nombre de décès dans une population étudiée (population épileptique) par le nombre attendu de décès estimé par standardisation à la population de référence (population non épileptique), est estimé de 1,6 à 3 selon les études.² Un pourcent des décès d'une population est lié à l'épilepsie. Les causes de décès liés à l'épilepsie les plus fréquentes sont les accidents, les états de mal et les SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epileptic Patient).

II. SUDEP : EPIDEMIOLOGIE

La SUDEP correspond à un décès soudain et inattendu, évolution tragique dans la population épileptique. Les patients épileptiques ont un risque de mort subite multiplié par 24 comparativement à la population générale.³ Le taux d'incidence de SUDEP serait de 1,4/1 000 (IC_{95%}|0,9-2.2) patients années selon une récente méta-analyse incluant 45 études.⁴ Cette incidence peut s'élever jusqu'à 1/200 patients par an dans des populations d'épilepsies pharmacorésistantes.⁵

Une récente étude observationnelle portant sur 237 patients souffrant de SUDEP probable ou définie enregistrés sur le registre Nord-Américain a été publiée.⁶ À travers cette étude, on remarque que les SUDEP touchent tous les types d'épilepsies, mais particulièrement les épilepsies pharmacorésistantes. La distribution des épilepsies généralisées et focales chez les patients décédés de SUDEP est similaire à la population générale : 40 % ont une épilepsie généralisée, 60 % ont une épilepsie focale et 10 % souffrent des deux types.⁶

Les SUDEP touchent principalement l'adulte jeune, le pic d'incidence se situant durant les 3^{èmes} et 4^{èmes} décennies.⁷ Le risque de mort subite chez les patients de moins de 35 ans serait multiplié par 27,6 (IC_{95%}|18.1-41.9).² (Figure 1)

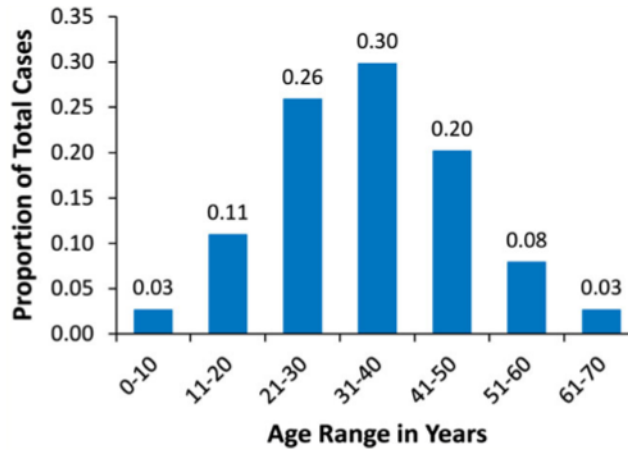


Figure 1 : Fréquence des SUDEP en fonction de l'âge. D'après Thurman & al, *Epilepsia* 2014

Bien qu'elle soit la sixième cause de décès dû à une pathologie neurologique, la SUDEP est la deuxième cause d'années de vie perdues après les accidents vasculaires cérébraux.² (Figure 2)

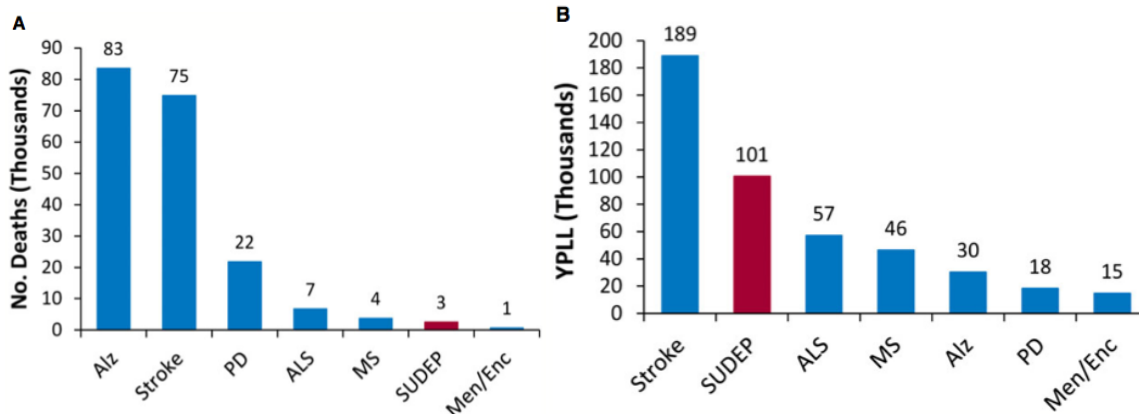


Figure 2 : Proportion estimée de la mortalité en rapport à une pathologie neurologique aux USA en 2010. A. Nombre de décès (en millier). B Années de vie potentiellement perdues. Selon Thurman & al, *Epilepsia* 2014

Plusieurs études épidémiologiques ont recherché des facteurs de risque de survenue des SUDEP.

Parmi tous les facteurs de risque étudiés, les facteurs de risques les plus fréquents sont la présence, mais surtout la fréquence, des crises tonico-cloniques généralisées, la persistance de crises dans les 5 ans et le fait de ne pas ajouter d'antiépileptique chez un patient pharmacorésistant.⁹ D'autres facteurs de risques sont évoqués dans la littérature, comme la présence de crises nocturnes ou la présence d'un quotient intellectuel faible, mais le niveau de preuve est plus faible.⁹

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques exacts des SUDEP restent encore mal connus. L'étude MORTEMUS¹⁰ portant sur des cas de SUDEP survenant pendant un enregistrement vidéo-EEG a permis de décrire et d'étudier les différents phénomènes conduisant au décès. Pour tous les patients de cette étude, le décès a suivi une crise tonico-clonique généralisée (CTCG). Après la crise, les patients présentaient initialement une tachypnée, parfois associée à une tachycardie, puis suivie d'une arythmie cardiaque sans tachycardie, comme une bradycardie ou une irrégularité du rythme. Puis, une à trois minutes plus tard, survenait une dysfonction cardiorespiratoire (une apnée puis une bradycardie), pouvant soit être terminale entraînant une asystolie, soit être transitoire. Cependant si cette dysfonction était transitoire, une asystolie survenait dans les 18 minutes suivant la crise, faisant suite à une apnée.¹⁰ La dysfonction cardiaque ne semble donc pas être l'évènement princeps conduisant au décès, mais plutôt consécutif à la survenue d'un arrêt respiratoire.

Depuis, plusieurs modèles physiopathologiques, se basant sur des études de cas et des modèles animaux ont été proposés.^{11,12} (Figure 3)

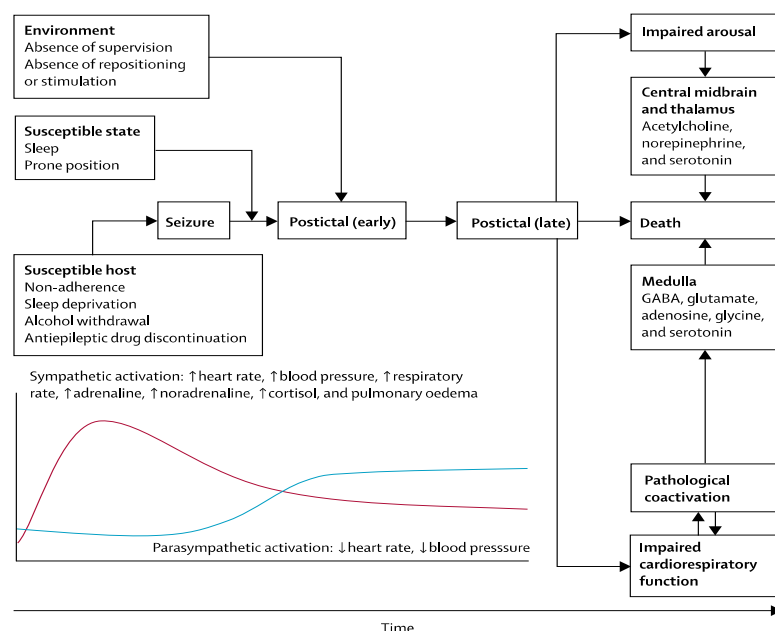


Figure 3 : Exemple de modèle physiopathologique d'une SUDEP, selon Devinsky & al, Lancet 2016

Selon ce modèle, les patients présenteraient une crise convulsive, peut-être plus intense du fait de facteurs favorisants comme un manque de sommeil, une inobservance thérapeutique ou un contexte de sevrage toxique ou d'antiépileptique. Cette crise surviendrait dans une situation

particulière, préférentiellement durant le sommeil, le patient en décubitus, et sans proche présent. En postcritique, le patient ne pourrait reprendre son état de conscience (par des mécanismes endogènes, et l'absence de stimulation par un proche) et apparaîtrait une défaillance cardiorespiratoire.

a. La crise généralisée : l'élément déclencheur ?

Avant la survenue de la SUDEP, une CTCG était systématiquement observée dans l'étude MORTEMUS.³ La présence mais surtout la fréquence des CTCG est le principal facteur de risque reconnu de SUDEP (OR : 5,07 [2,94-8-76] pour 1-2 CTCG par an ; OR : 15.46 [9.92-24.10] pour plus de 3 CTCG par an).⁴

En revanche, dans le registre nord-américain, les patients décédés de SUDEP avaient une maladie épileptique d'intensité relativement modérée, et pour un certain nombre d'entre eux, avaient même un bon contrôle des CTCG avant le décès.⁵ (Figure 4)

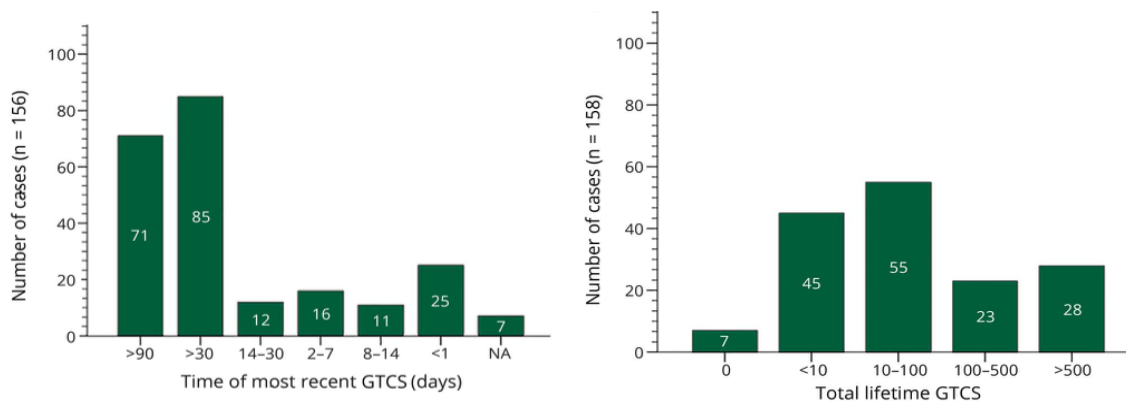


Figure 4 : A gauche, délai entre la survenue de la SUDEP et la dernière CTCG. A droite, nombre de CTCG avant le décès. GTCS : Generalized Tonic-clonic Seizure. D'après Verducci & al, Neurology 2019.

Une longue période sans crise généralisée augmenterait donc le risque de SUDEP, possiblement par une moins bonne tolérance à la CTCG ou à une baisse des mécanismes adaptatifs permettant la récupération postcritique.

Dans ce même registre, parmi les 16 cas de SUDEP en présence de témoins, 10 patients ont présenté une crise avant le décès. Pour les 6 cas sans crise rapportée, 4 avaient des difficultés à respirer juste avant le décès et 1 était dans un état postcritique typique, faisant supposer que les témoins n'avaient constaté que la période postcritique. Seuls de rares cas de SUDEP sans crise généralisée, observée par des témoins ou suspectée, ont été rapportés.^{6,7} Plusieurs hypothèses peuvent être formulés pour ces cas : soit le témoin n'a constaté que l'état postcritique, soit le

patient a présenté une crise focale avant le décès, soit les patients sont décédés d'une autre cause de SUDEP.⁷

b. Mécanismes de survenue des apnées

L'apnée post-critique semble être l'évènement causal du décès chez ces patients. L'apnée ictale est fréquente, rencontrée dans 40% des crises qu'elles soient partielles ou généralisées, et peut occasionner des désaturations parfois importantes.⁸ Cette apnée ictale est la conséquence directe de la crise par la dépolarisation des structures cérébrales impliqués dans le contrôle de la ventilation.²²

En post-critique, on peut observer une augmentation de la capnie consécutive à l'apnée ictale, et parfois à un œdème pulmonaire neurogénique.^{12,14} Le CO₂ est un puissant stimulus d'éveil,⁹ même si son mécanisme d'action précis reste incertain.¹⁰ Plusieurs auteurs ont signalé l'implication des neurones sérotoninergiques du tronc cérébral.^{11,12} Ces neurones sérotoninergiques reçoivent des connexions des barorécepteurs sensibles au CO₂ localisés au niveau du système vertébro-basilaire. L'augmentation du CO₂ entraîne une activation de ces neurones, favorisant le réveil et stimulant la respiration. Donc normalement, la stimulation des centres respiratoires et l'augmentation de la vigilance mettent fin aux apnées ictales. Elles sont d'ailleurs régulièrement suivies d'une tachypnée, probablement en réponse à l'hypermétabolisme induit par la crise et à l'hypoxie associée à l'hypercapnie.

Cependant dans l'étude MORTEMUS, les patients présentaient bien une tachypnée postictale, mais progressivement celle-ci devenait irrégulière, pour évoluer vers une bradypnée puis une apnée.³ Les mécanismes conduisant à cette dernière sont probablement différents de l'apnée ictale. Une des hypothèses serait que les patients SUDEP présenteraient une dysfonction de ces centres respiratoires, et notamment du système sérotoninergique du tronc cérébral. Il faut souligner que la plupart des cas de SUDEP ont lieu durant le sommeil. Le système neuronal sérotoninergique serait moins sensible à l'hypercapnie pendant le sommeil, renforçant son implication dans la SUDEP.¹³

Ainsi, l'apnée postcritique est très probablement d'origine centrale, par dysfonction des centres nerveux autonomes situés au niveau du tronc cérébral. Les mécanismes responsables de la dysfonction respiratoire sont complexes.

c. La dépression corticale généralisée postictal

La dépression généralisée postictale (Postictal Generalized EEG Suppression ou PGES) est un pattern EEG caractérisé par une suppression quasi complète de l'activité électrique cérébrale (une sorte de « shutdown » électrique).¹⁴ (Figure 5)

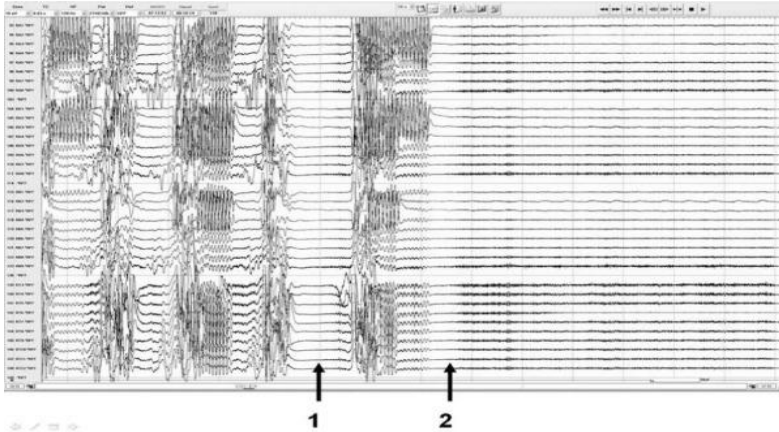


Figure 5 : Enregistrement d'une CTEG au cours d'une exploration intracrânienne d'un patient présentant une épilepsie temporelle cryptogénique. 1. Une première suppression de l'activité cérébrale avant la survenue de la phase clonique généralisée. 2. Début de la PGES à proprement parler.

Une PGES a été enregistrée après chaque crise généralisée ayant conduit à une SUDEP dans l'étude MORTEMUS.³ C'est pourquoi il a été évoqué leur rôle dans la survenue de SUDEP. La durée des PGES n'est pas corrélée à la durée de la crise convulsive mais il semblerait qu'elle soit plus importante chez les patients décédés de SUDEP.^{15,16}

Le mécanisme des PGES n'est pas clairement compris. Il semblerait que ce phénomène soit le reflet d'une suppression de l'activité neuronale corticale, et probablement sous-corticale, induit par des phénomènes endogènes entraînant l'arrêt de la crise, et qui serait favorisée par l'hypoxie.¹⁷ Des études expérimentales ont par ailleurs démontré qu'une anoxie cérébrale transitoire serait responsable des PGES et de l'hypotonie induite.¹⁸ Par ailleurs, l'administration rapide d'oxygène après une crise convulsive diminue l'hypoxie postictale et la survenue de PGES.¹⁹ Cette hypotonie favoriserait la position en décubitus, notamment le décubitus ventral, qui est couramment observée chez les patients décédés de SUDEP.¹⁶

Normalement, les apnées entraînent une augmentation de la vigilance, voire un réveil si elles surviennent dans le sommeil. Cependant, l'état de vigilance en postcritique est parfois altéré, et l'implication des PGES est supposée, probablement par dysfonction corticale et du tronc cérébral, notamment de la substance réticulée activatrice.¹⁷

Cependant les PGES peuvent se voir fréquemment après des crises généralisées, et moins fréquemment après une crise focale, et ne sont pas spécifiques des SUDEP.¹⁷ L'action seule des PGES sur le système nerveux autonome (SNA) et la dysfonction du système respiratoire est débattue.^{16,20-22} En effet, après une crise convulsive, il est observé une tachypnée réactionnelle à l'hypoxie postcritique, même en présence de PGES, faisant supposer que la dysfonction du tronc cérébral induite par les PGES serait partielle.¹⁶

On peut donc suspecter qu'une dysfonction directe des structures impliquées dans le SNA pourrait être en cause dans la dysfonction respiratoire dans les cas de SUDEP.

d. Dysfonction du Système Nerveux Autonome

Le SNA est modulé par un réseau neuronal constitué de structures corticales (amygdale, insula, cortex orbitofrontal et le gyrus cingulaire) et sous-corticales (comprenant l'hypothalamus, le thalamus et le tronc cérébral).²³ Les manifestations végétatives sont extrêmement fréquentes au cours des crises épileptiques^{23,24} : tachycardie, sensations viscérales, modifications pupillaires, apnées... Elles sont expliquées par la perturbation des régions corticales impliquées dans le contrôle du SNA par la décharge épileptique, perturbant ainsi les centres autonomes sous-corticaux, et notamment du tronc cérébral. Il était supposé que ces manifestations ictales soient impliquées dans les mécanismes conduisant à la SUDEP, et notamment certains troubles du rythme cardiaque comme la brady-arythmie et l'asystolie.^{24,25} Cependant, l'apparition d'une asystolie ictale engendre une hypoperfusion cérébrale par chute du débit sanguin, mettant fin à la crise et par conséquent à l'asystolie.²⁵ Ces manifestations végétatives ictales ne peuvent donc pas expliquer à elles seules la survenue d'une SUDEP.

Plusieurs auteurs se sont alors intéressés au tonus sympathique et parasympathique en période interictale et ont montré des modifications significatives de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) basale en comparaison à des groupes contrôles.^{23,26} Il est même possible que les patients nouvellement diagnostiqués et naïfs de tout traitement antiépileptique puissent avoir une VFC diminuée par rapport à la population générale.²⁷ Toutefois, les résultats de ces travaux ne sont pas tous concordants entre eux. La plupart des études ont tout de même montré une tendance à l'hypertonie sympathique basale chez les patients avec épilepsie, caractérisée par une diminution de la VFC dans les hautes fréquences.^{23,26} Il s'agit d'une donnée importante, car dans la population générale, une moindre VFC expose à un risque augmenté de mort subite.²⁸ Il est donc possible que cette moindre VFC expose le patient épileptique à un risque

accru de SUDEP, mais les données de la VFC au repos concernant ces patients restent controversées.^{29,30}

La dysfonction du SNA en fait donc un mécanisme candidat important dans les processus menant à la SUDEP. Plusieurs études morphologiques récentes renforcent cette hypothèse : les patients décédés de SUDEP auraient des anomalies morphologiques en IRM intéressant des structures impliquées dans ce réseau autonome central.³¹⁻³³ De plus, des études avec IRM fonctionnelle ont mis en évidence une baisse de la connectivité des structures impliquées dans le SNA chez des patients à haut risque de SUDEP.³³ Sur des modèles animaux de SUDEP, une dépolarisation du noyau dorsal de la moelle allongée, étroitement connecté au réseau autonome central, entraînait une dysfonction cardio-respiratoire.³⁴ Le réseau autonome central semble jouer un rôle important dans la physiopathologie de la SUDEP.

On peut donc supposer que la survenue d'une crise convulsive, suivie possiblement d'une PGES, chez un patient présentant des anomalies structurelles et fonctionnelles, acquises ou constitutionnelles, des régions contrôlant le SNA, puisse favoriser la survenue de la défaillance cardio-respiratoire responsable de la SUDEP.^{17,31}

Le SNA fait donc l'objet depuis quelques années d'un intérêt particulier pour la compréhension des mécanismes de SUDEP. Parmi les méthodes d'étude du SNA, la plus utilisée consiste à étudier la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC).

IV. VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

a. Principe

Les intervalles RR du rythme cardiaque ne sont pas réguliers mais varient de quelques millisecondes. (Figure 6)

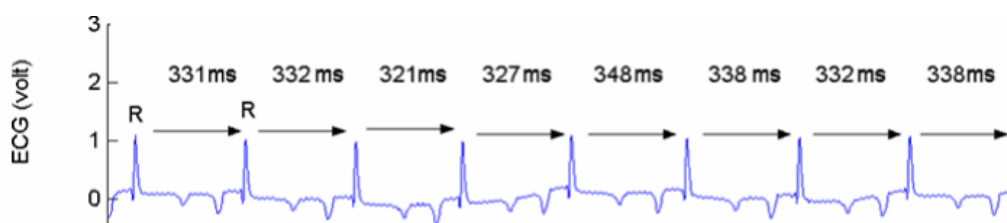


Figure 6 : Exemple d'une succession d'espaces RR sur un ECG.

Cette variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est modulée par les influences hormonales et par le SNA. La composante sympathique favorise la survenue d'une tachycardie (activité cardio-accélétratrice) alors que la composante parasympathique favorise la bradycardie (activité cardio-décélétratrice). Au repos par exemple, la série RR est uniquement modulée par l'arythmie sinusale respiratoire sous la dépendance du tonus parasympathique.

Il faut cependant concevoir que cette action sympathique-parasympathique est constante, dynamique, et que ces composants fonctionnent simultanément.³⁵ C'est la proportion de stimulation de chaque composant par rapport à l'autre qui varie. (Figure 7)



Figure 7 : Relation entre la VFC (HRV pour Heart Related Variability) et le système sympathico-vagal, selon Myers & al, *Epilepsia* 2018

b. Les différents marqueurs

L'analyse de la VFC est une méthode d'analyse simple et non invasive de l'activité du SNA, et plus précisément, de la modulation du système sympathico-vagal. Les différents marqueurs propres à la VFC peuvent être classés selon les approches que nous allons ici détailler.

Mesures temporelles

SDNN

La *Standard Deviation Normal to Normal* (SDNN) représente la déviation standard des RR normaux, ou de la dispersion statistique de la valeur des RR autour de la moyenne des RR calculée sur une fenêtre temporelle définie. Elle traduit aussi bien l'activité sympathique que parasympathique du système nerveux autonome. Cet indice est la mesure de référence des risques cardiaques, et a montré son importance dans l'évolution de la mortalité suite à un infarctus du myocarde.¹⁹

RMSSD

L'indice *Root Mean Square of the Successive Differences* (moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque), ou RMSSD, est obtenu en calculant les différences successives des RR. Elle représente la variabilité à court terme et est fortement corrélée au tonus parasympathique.²⁸ Cette mesure permet de mettre en évidence des modifications subtiles du SNA.

Mesures Fréquentielles

Le contenu fréquentiel de la VFC est accessible par le calcul de sa densité spectrale, par exemple en utilisant une transformée en ondelettes. La répartition des composants de la densité spectrale totale chez l'adulte est celle-ci : (Figure 8)

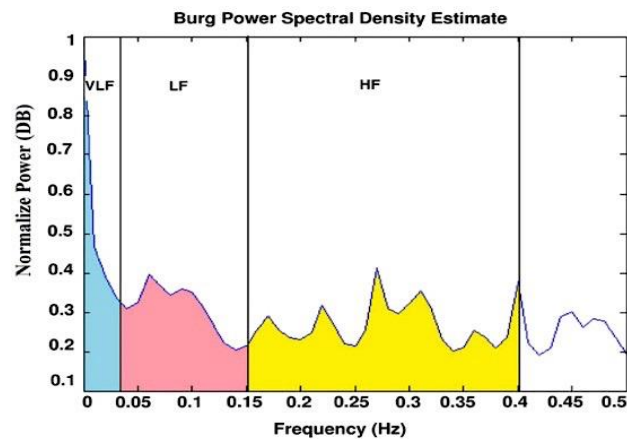


Figure 8 : Exemple de la représentation spectrale en valeur absolue d'un enregistrement Holter ECG de 24h

- Very Low Frequencies (VLF) comprises entre 0.001 et 0.04 Hz. Elles sont le reflet de la thermorégulation et de l'activité endocrinienne.
- Low Frequencies (LF) comprises entre 0.04 et 0.15 : Elles sont le reflet de l'activité sympathique et parasympathique et de l'activité baroréflexe en réponse aux variations de la pression artérielle.
- High Frequencies (HF) comprises entre 0.15 et 0.4 : La puissance spectrale générée par les hautes fréquences nous renseigne sur l'impact des cycles respiratoires sur les intervalles RR mesurés (arythmie sinusale respiratoire) et donc sur le tonus parasympathique.
- Le rapport LF/HF : Ce rapport est souvent utilisé pour évaluer la balance sympathique et parasympathique.

Mesure non-linéaire : le Cardiac Symptathetic Index (CSI)

Les signaux physiologiques sont à la fois aléatoires et apériodiques. De ce fait, les différentes relations entre les variables intrinsèques de la VFC ne peuvent être représentées par une simple ligne droite. L'analyse de Poincaré des intervalles RR en fonction de l'intervalle RR qui la précède, permet le calcul du CSI. Il est associé au comportement aléatoire de la VFC et est plutôt corrélé au tonus sympathique. Dans la littérature, cet index est présenté comme l'index ayant la plus forte corrélation avec la mortalité de l'adulte.³⁶

Mesure graphique : High-frequency Variability Index (HFVI)

L'HFVI correspond à une mesure normalisée de la composante parasympathique du système nerveux autonome (SNA) développée par l'équipe du Pr LOGIER au CHRU de Lille.³⁷ Après filtrage, le signal est normalisé sur une fenêtre de 64s puis filtré pour ne conserver que l'activité parasympathique, en ne gardant que les fréquences entre 0.15 et 0.5Hz. Un calcul d'aire entre le minimum et le maximum de la courbe est effectué, pour définir l'indice HFVI.

c. Sensibilisation des mesures

Selon les recommandations d'analyse de la VFC, et afin de mettre en évidence une atteinte de la modulation du SNA, il est préconisé d'étudier la VFC entre deux conditions cliniques dynamiques.³⁸

Plusieurs méthodes de stimulation du SNA peuvent être utilisées. La réponse à la respiration profonde (ou Deep Breath Test) est une de ces méthodes.³⁹ L'hyperpnée (HPN) est une méthode d'activation réalisée quasi systématiquement pendant les EEG. L'hyperpnée entraîne un ralentissement de l'électrogénèse, et augmente la survenue des anomalies épileptiformes et des crises chez les patients épileptiques. L'hyperpnée induit des modifications de la balance du SNA, avec lors de l'inspiration une mise en jeu des mécanorécepteurs pulmonaires conduisant à une inhibition vagale et un allongement des intervalles RR.⁴⁰

V. OBJECTIF

Après une crise, il existe une hyperactivité sympathique réactionnelle à la décharge adrénargique et à l'hypoxie inter et postictale. Il est supposé que cette hyperactivation du système sympathique favorise la survenue d'un arrêt respiratoire, puis de l'arrêt cardiaque conduisant à la SUDEP. Les mécanismes impliquant l'hyperactivité sympathique postictale et conduisant à l'arrêt respiratoire ne sont pas connus.

Nous faisons l'hypothèse que les patients victimes de SUDEP présentent une fragilité de leur SNA, pouvant mener à une réponse anormale en période postcritique et à la défaillance du système cardio-respiratoire. Notre travail a consisté à étudier l'activité autonome cardiaque chez les patients décédés de SUDEP au repos et au décours d'une stimulation sympathique (par hyperventilation), en comparant ces données avec une population contrôle appariée.

DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE

I. INTRODUCTION

La SUDEP (Sudden Unexpected death in Epileptic Patient) correspond à un décès soudain et inattendu, évolution tragique dans la population épileptique, et concerne 1,4/1 000 (IC_{95%}|0,9-2.2]) patients-années selon une récente méta-analyse incluant 45 études.⁴¹ Cette incidence peut s'élever jusqu'à 1/200 patients par an dans des populations d'épilepsies pharmacorésistantes.⁴² Les mécanismes physiopathologiques exacts des SUDEP restent encore mal connus. Les cas de SUDEP survenues sous enregistrement vidéo-EEG (étude MORTEMUS³) ont permis de montrer qu'après une crise convulsive, les patients avaient présenté une tachypnée, puis une bradypnée, évoluant vers l'apnée suivie d'une bradycardie conduisant à l'asystolie et au décès. Depuis, plusieurs modèles physiopathologiques, se basant sur des études de cas et des modèles animaux, ont été proposés.^{25,43} On suppose ainsi que les patients décédés de SUDEP présenteraient une crise convulsive, peut-être plus intense du fait de facteurs favorisants comme un manque de sommeil, une inobservance thérapeutique ou un contexte de sevrage toxique ou d'antiépileptique. Cette crise surviendrait dans une situation particulière, préférentiellement durant le sommeil, le patient en décubitus, et sans proche présent. En postcritique, le patient ne pourrait reprendre son état de conscience (par des mécanismes endogènes, et l'absence de stimulation par un proche) et apparaîtrait une défaillance cardiorespiratoire. Ce serait l'ensemble de ces mécanismes qui conduiraient au décès. Il est supposé que cette défaillance cardio-respiratoire soit la conséquence d'un dysfonctionnement des centres nerveux autonomes du tronc cérébral.^{17,31}

Le système nerveux autonome (SNA) fait donc l'objet depuis quelques années d'un intérêt particulier pour la compréhension des mécanismes de SUDEP. Parmi les méthodes d'étude du SNA, la plus utilisée consiste à étudier la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). L'analyse de la VFC est une méthode d'analyse simple et non invasive de l'activité du SNA, et plus précisément, de la modulation du système sympathico-vagal. Plusieurs études ont ainsi évalué les paramètres de la VFC chez des patients épileptiques, et ont montré des modifications significatives de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) basale en comparaison à des groupes contrôles, avec une tendance à l'hypertonie sympathique inter-critique. Les études portant sur les patients SUDEP sont peu nombreuses.³⁵ Surges & al ont étudié les paramètres

de la VFC chez 7 patients décédés de SUDEP en les comparant à des témoins épileptiques pharmacorésistants.²⁹ Les auteurs n'avaient pas retrouvé de différence entre les patients décédés de SUDEP et les témoins. Cependant, une récente étude chez des patients atteints d'un syndrome de Dravet (syndrome rare dû à une mutation des gènes SCN1A et SCN1B codant pour une sous-unité de canal sodique) a retrouvé une baisse des paramètres de la VFC chez les patients décédés de SUDEP.³⁰ Ces résultats sont toutefois difficilement extrapolables à l'ensemble des malades épileptiques puisqu'ils ne concernent qu'une population particulière comportant un surrisque de SUDEP.⁴⁴

La crise serait suivie d'une hyperactivité sympathique réactionnelle à la décharge adrénergique et à l'hypoxie inter et postictale. Il est supposé que cette hyperactivation sympathique favoriserait, chez certains patients dans certaines conditions, la survenue d'un arrêt respiratoire, puis de l'arrêt cardiaque conduisant à la SUDEP.²⁵ Notre hypothèse est que les patients victimes de SUDEP présentent une altération basale de leur SNA, ne leur permettant pas de réagir de façon adéquate à cette situation particulière du post-crise, ce qui pourrait mener à la défaillance cardio-respiratoire en période postcritique.

Notre travail a consisté à étudier l'activité autonome cardiaque chez les patients décédés de SUDEP au repos et au décours d'une stimulation sympathique (par hyperventilation), en comparant ces données à une population contrôle appariée, avec l'hypothèse principale que les patients décédés de SUDEP avaient une altération de la réponse autonome cardiaque à la stimulation par hyperventilation comparativement aux contrôles.

II. MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle, de type cas témoin, multicentrique faisant intervenir les CHU d'Amiens, Lille, Rennes, Saint-Etienne et Limoges. Les patients sélectionnés dans l'étude étaient des patients épileptiques suivis dans l'un de ces centres.

a. Sélection des cas

Les critères de sélection des cas étaient :

- Un décès de SUDEP définie ou probable selon la définition de l'ILAE (International League Against Epilepsy).⁴⁵

- Définie : Mort soudaine et non attendue ; avec ou sans témoin, d'origine non traumatique et survenant sans cause identifiée, dans une circonstance bénigne chez un patient souffrant d'épilepsie, avec ou sans crise récente évidente et sans état de mal documenté, et dont l'évaluation autopsique ne retrouve pas de cause à ce décès.
 - Probable : Même définition que la SUDEP définie mais sans autopsie.
 - Pour chaque patient, une déclaration au Réseau Sentinelle Mortalité Epilepsie (RSME) devait avoir été faite ou si ce n'était pas le cas, le praticien en charge du défunt patient devait avoir contacté la famille pour préciser les circonstances du décès.
- Un tracé électroencéphalographique (EEG) et électrocardiographique (ECG) disponible. Ce tracé devait comprendre au moins 2 minutes de repos en dehors de toute stimulation avec un ECG interprétable, et si possible une épreuve d'hyperpnée.

Les critères d'exclusions étaient :

- SUDEP possible : Même définition que la SUDEP définie ou probable, mais avec la présence d'une cause potentielle de décès (même si celle-ci est incertaine)
- La présence d'un stimulateur du nerf vague (SNV) en marche au moment de l'EEG
- La présence d'une crise au cours de l'enregistrement
- Un contexte de sevrage médicamenteux
- Une sédation ou un contexte d'état de mal épileptique
- L'absence d'ECG ou un tracé ECG non interprétable
- Présence d'un rythme cardiaque non sinusal

b. Sélection des témoins

Pour chaque cas, afin de limiter les facteurs confondants pouvant influencer sur les paramètres de la VFC, nous avons apparié un témoin selon les critères suivants :

- Le type d'épilepsie, catégorisé en épilepsie temporelle, focale extra-temporelle, épilepsie généralisée idiopathique et épilepsie généralisée d'étiologie indéterminée
- Le sexe
- L'âge de début de l'épilepsie
- L'âge de réalisation de l'EEG

- La durée d'évolution de la maladie
- Le caractère pharmacorésistant de l'épilepsie
- Durée de suivi après le dernier EEG au moins aussi importante que le délai EEG-SUDEP pour les cas

Une différence de moins de 10 ans pour les âges de début de l'épilepsie et la date de réalisation de l'EEG était tolérée.

L'identification des témoins s'est faite à partir de deux bases de données :

- Le registre GRENAT (Groupe du Registre Epilepsie National ; numéro déclaration CNIL : n°1233097)
- Le registre EPICARD (numéro de déclaration CPP : 2017-A00114-49 ; numéro déclaration CNIL 917091)

Les conditions d'enregistrement de l'EEG devaient respecter les critères d'inclusion et d'exclusion précédemment décrits.

c. Acquisition des données

- Les données cliniques suivantes ont été collectées :
 - L'âge de début de la maladie
 - L'âge au moment de l'EEG
- La durée d'évolution au moment de l'EEG
 - L'âge lors de la dernière consultation
 - La durée d'évolution de la maladie à la dernière consultation
 - Le type d'épilepsie
 - Le caractère pharmacorésistant
 - La localisation du foyer
 - La latéralité du foyer
- ECG :

Quand plusieurs tracés étaient disponibles, nous avons pris le dernier tracé. Si ce tracé ne disposait pas d'une HPN, nous l'avons retenu pour l'enregistrement des paramètres de repos, puis nous avons sélectionné le dernier tracé avec une HPN.

Pour tous les patients, l'enregistrement du tracé ECG a été réalisé avec deux électrodes collées sur le thorax.

Nous avons importé les tracés EEG des patients dans le logiciel SystemPlus (Micromed®, Italy), avec une fréquence d'échantillonnage à 256 ou 512 Hz, et une bande passante de 0,5-128 ou 0,5-256 Hz. Pour chaque patient, nous avons sélectionné et extrait le tracé ECG sur deux périodes :

- Deux minutes de repos, en dehors de toute stimulation
- Si disponible, une période d'hyperventilation avec 2 minutes d'enregistrement avant le début de l'hyperpnée jusqu'à 4 minutes après la fin de l'hyperpnée sauf si l'enregistrement se terminait avant, si une crise était enregistrée ou si une seconde hyperpnée débutait.

d. Traitement des données

L'analyse de la VFC a été réalisée avec l'aide de Mr DE JONCKHEERE Julien, chercheur dans l'unité INSERM CIC-IT 807 du Pr LOGIER au CHRU de Lille.

Une détection semi-automatique des ondes R a été effectuée, puis différents paramètres explorant la VFC ont été calculés :

- La fréquence cardiaque (FC)
- Des mesures dans le domaine temporel³⁸ : la SDDN (Standard Deviation Normal to Normal) qui explore aussi bien l'activité sympathique et parasympathique, et la RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences) explorant le tonus parasympathique.
- Des mesures dans le domaine fréquentiel⁴⁶ : les 'Low Frequencies' (LF) ou basses fréquences (entre 0.04 et 0.15 Hz), reflétant l'activité sympathique et parasympathique, les 'High Frequencies' (HF) ou hautes fréquences (entre 0.15 et 0.4 Hz), explorant le tonus parasympathique, et le rapport LF/HF qui est utilisé pour évaluer la balance sympathico-vagale
- Une mesure non linéaire : Le cardiac sympathetic Index (CSI) explorant les comportements aléatoires de la VFC, plutôt corrélé à l'activité sympathique.⁴⁷
- Une mesure graphique : L'HFVI (High-frequency Variability Index) correspond à une mesure normalisée de la composante parasympathique du système nerveux autonome (SNA) développée par l'équipe du Pr LOGIER au CHRU de Lille.³⁷

Ces différents marqueurs ont été calculés au repos et au cours d'une stimulation par HPN. Pour les enregistrements avec HPN, nous avons mesuré ces différents marqueurs :

- Au début de l'HPN
- A la fin de l'HPN
- A +2 et à +4 minutes après la fin de l'HPN

e. Analyse statistique

Toutes les variables sont exprimées en médiane avec leur interquartile. L'analyse des données démographiques a été réalisée avec un test de Mann-Whitney. Pour les mesures répétées, étant donné la non-normalité de la distribution des données, la comparaison inter-groupe des variables continues a été réalisée avec un test non paramétrique de Mann-Whitney. Pour évaluer la variation des paramètres de la VFC, nous avons utilisé comme temps de référence le début de l'HPN. Pour chaque paramètre, nous avons calculé le delta entre les paramètres à ce temps de référence et avec ceux aux autres temps. Un test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les deltas entre chaque groupe. Un seuil de significativité de 0,05 a été retenu pour les différents tests utilisés. En cas de différence significative entre les deux groupes sur une variable, nous avons réalisé une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) pour évaluer le pouvoir discriminant de cette variable entre les deux groupes.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (version 22.0 ; IBM, Armonk, NY).

Les patients décédés ont fait l'objet d'une déclaration au RSME (N° déclaration CNIL 910413). Les données concernant les témoins ont été sélectionnées et extraites à partir du registre GRENAT (numéro de déclaration CNIL n°1233097) et de la base de données EPICARD (numéro CPP : 2017-A00114-49 ; numéro de déclaration CNIL 917091). Les témoins ont été informés de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche médicale, sans opposition de leur part.

III. RESULTATS

Sur 35 cas de SUDEP probables ou certaines identifiées, 26 répondaient à nos critères d'inclusion et d'exclusions, que nous avons appariées à 26 témoins. (Figure 9)

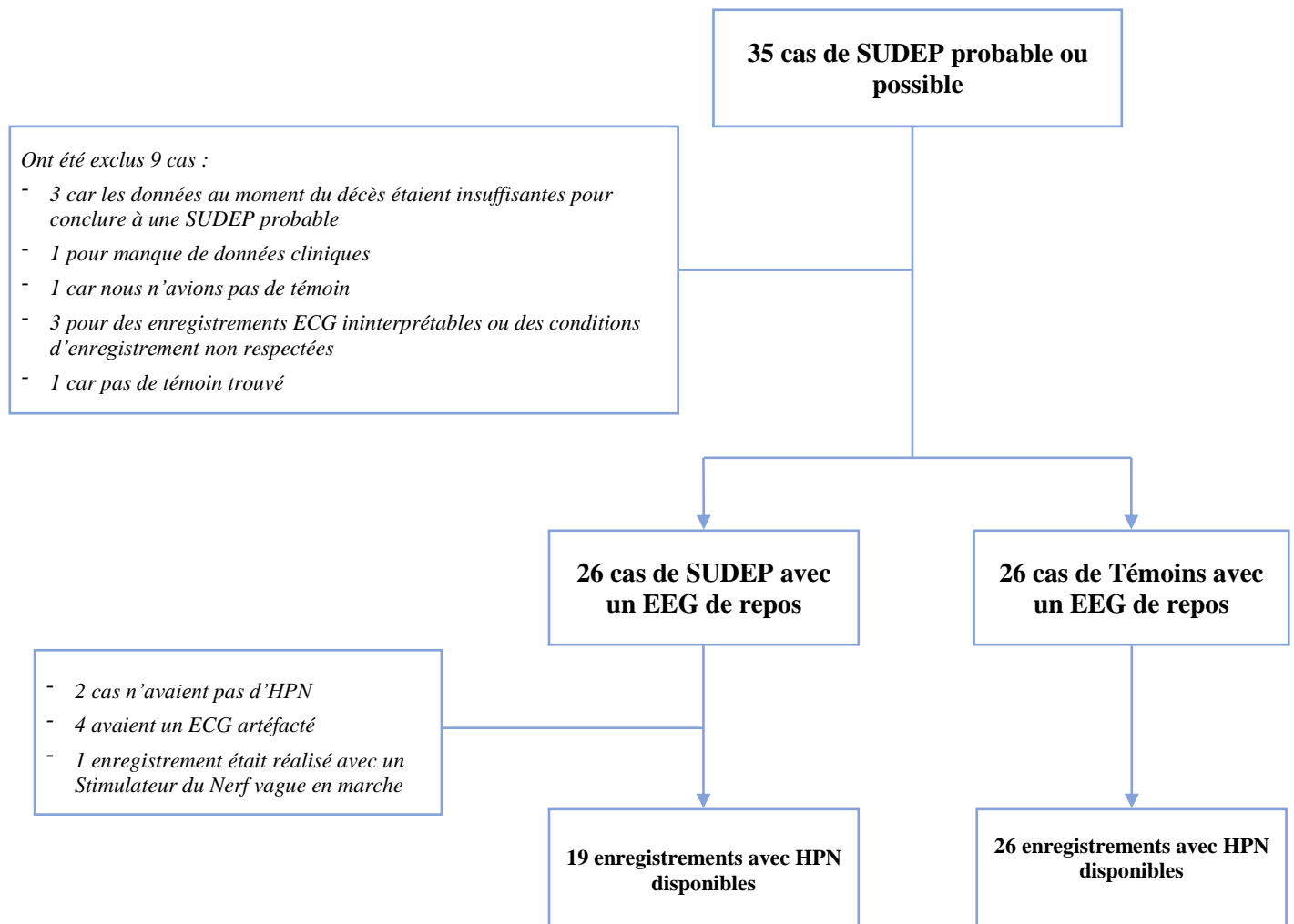


Figure 9 : Diagramme de flux

a. Données démographiques

Les 2 populations comprenaient 14 hommes et 12 femmes. Trois souffraient d'une épilepsie généralisée idiopathique, 16 d'une épilepsie focale temporale et 7 d'une épilepsie focale extra-temporale.

L'étude comparative des 2 populations confirme l'absence de différence pour les critères d'appariement, en dehors d'une durée de survie plus longue après leur dernier EEG pour les témoins que les cas (5 ans (5) vs 3 ans (4) ; $p = 0.010$). (Tableau 1)

Tableau 1: Données démographiques.

Caractéristiques		SUDEP	TEMOIN	<i>p value</i>
Sexe	homme	14		
	femme	12		
Age de début		11 (13)	10 (13)	0.934
Age au moment de l'EEG		30 (14)	32 (9)	0.296
Durée moyenne d'évolution au moment de l'EEG		15 (16)	18 (18)	0.365
Age au moment du décès ou dernier contact pour les Témoins		34 (15)	38 (10)	0.113
Temps restant entre le dernier EEG et le décès ou le dernier contact pour les témoins		3 (4)	5 (5)	0.010
Durée d'évolution de l'épilepsie au moment du décès ou au dernier contact pour les témoins		19 (19)	24 (15)	0.092
Type épilepsie				
EGI		3		
Temporale		16		
Latéralité	Droit	6	6	
	Gauche	8	5	
	Bilatéral	2	5	
Etiologie	Symptomatique	8	13	
	Cryptogénique	8	3	
Extra-temporale		7		
Latéralité	Droit	1	2	
	Gauche	1	4	
	Bilatéral	5	1	
Etiologie	Symptomatique	4	4	
	Cryptogénique	3	3	
Pharmacorésistant		25	25	

b. Variabilité de la fréquence cardiaque au repos

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes pour les paramètres de la VFC au repos (Tableau 2).

Tableau 2 : Comparaison des paramètres de la VFC au repos.

Paramètres VFC	SUDEP	TEMOIN	<i>p</i>
FC	78 (19)	74 (19)	0,224
HFVI	77.46 (29.32)	89.90 (38.63)	0,129
SDNN	37.27 (12.31)	34.58 (15.82)	0,898
RMSSD	23.99 (24.93)	29.15 (16.66)	0,546
LF	0.40 (1.14)	0.56 (0.59)	0,701
HF	0.11 (0.19)	0.11 (0.14)	0,898
LF/HF	4.82 (1.48)	5.49 (3.52)	0,380
CSI	121.48 (111.13)	92.96 (94.54)	0,510

c. Variabilité de la fréquence cardiaque au cours de l'hyperventilation

Pour les 26 cas de SUDEP, nous n'avions que 19 enregistrements avec hyperpnée disponible avec une période de 4 minutes suivant la fin de l'hyperpnée. Nous avons à disposition une hyperpnée pour chaque témoin. Les analyses ont donc porté sur 19 patients SUDEP et 19 témoins (Tableau 3 et Tableau 4). Il n'y avait pas de différence de durée des HPN entre les deux groupes (durée médiane 3 (3) minutes dans le groupe SUDEP versus 3 (3) minutes dans le groupe Témoin, $p = 0.717$).

- FC : Nous n'observons pas de variation de la FC pendant ou au décours de l'HPN dans la population SUDEP, alors que chez les témoins, la FC augmente au cours de l'HPN puis baisse au décours de l'HPN pour revenir à son état de base 2 minutes après la fin de l'HPN et continuer à diminuer. Par ailleurs, 4 minutes après la fin de l'HPN, la FC est significativement plus basse chez les témoins. Pour certains patients SUDEP, la FC diminue même au cours de l'HPN alors que ce phénomène n'est pas observé dans le groupe Témoin (Figure 10).

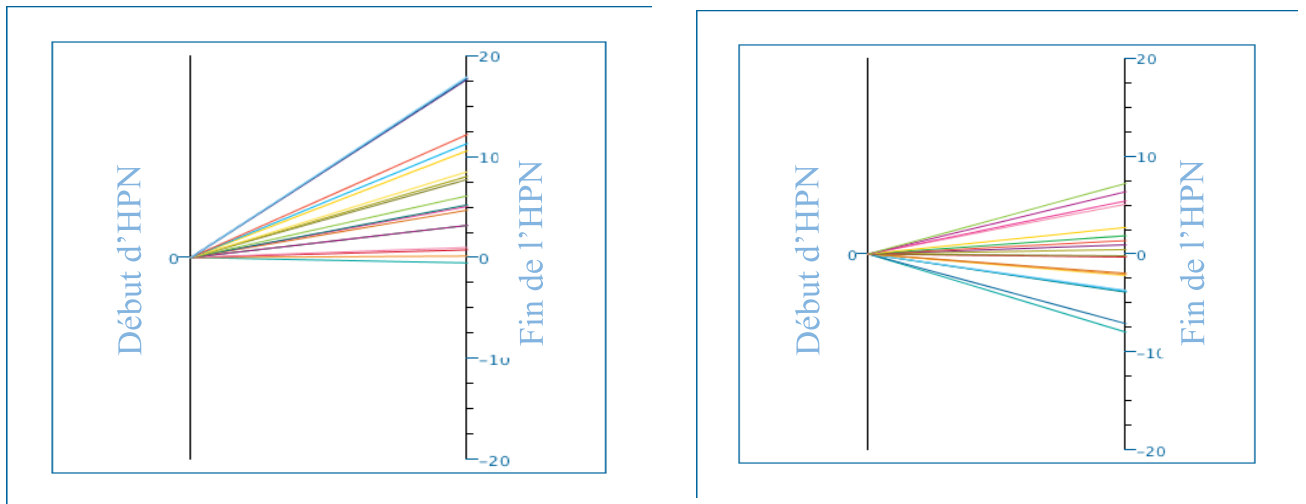


Figure 10: Représentation graphique de la variation de la FC au cours de l'HPN. A gauche les patients témoins. A droite les patients SUDEP. Axe des ordonnées exprimées en battements par minute.

- HFVI : Dans les deux groupes, l'HFVI varie pendant et au décours de l'HPN de manière comparable. Cependant, ces variations ne sont pas significatives.
- SDNN : Chez les patients SUDEP, on observe une baisse de la SDNN au cours de l'HPN alors qu'elle ne varie pas chez les témoins, mais ces variations ne sont pas significatives.
- RMSSD : Nous observons une chute de la RMSSD au cours et au décours de l'HPN, devenant également plus basse 4 minutes après la fin de celle-ci par rapport au repos. Chez les témoins, la RMSSD baisse au décours de l'HPN, mais ces variations ne sont pas significatives.
- LF : Nous n'observons pas de variation de la LF au cours et au décours de l'HPN dans les deux groupes.
- HF : : Nous n'observons pas de variation de l'HF au cours et au décours de l'HPN dans les deux groupes.
- LF/HF : Il semblerait que ce rapport tende à augmenter 2 minutes après la fin de l'hyperpnée dans le groupe SUDEP alors qu'il ne semble pas varier dans le groupe témoin. Cependant, ces variations ne sont pas significatives.
- CSI : Dans le groupe SUDEP, le CSI tend à baisser au décours de l'HPN alors qu'elle tend à augmenter dans le groupe Témoin. Ces variations ne sont pas significatives.

Tableau 3 : Comparaison des paramètres de la VFC à chaque temps. Résultats significatifs en gras.

Paramètre VFC	Population	HPN0	FINHPN	FINHPN+2	FINHPN+4
FC	SUDEP	82 (18)	80 (11)	82 (10)	77 (10)
	TEMOIN	72 (20)	77 (17)	72 (18)	70 (11)
	<i>p</i>	0.99	0.885	0.157	0.04
HFVI	SUDEP	71.88 (37.87)	81.02 (39.84)	67.34 (41.61)	85.78 (38.36)
	TEMOIN	80.36 (29.54)	94.69 (26.81)	72.35 (36.57)	77.54 (30.77)
	<i>p</i>	0.237	0.088	0.782	0.609
SDNN	SUDEP	38.64 (27.43)	38.35 (38.77)	33.55 (20.67)	30.18 (24.69)
	TEMOIN	38.64 (29.17)	41.44 (44.73)	43.07 (39.42)	33.84 (34.06)
	<i>p</i>	0.287	0.872	0.249	0.474
RMSSD	SUDEP	26.61 (21.63)	22.45 (31.40)	18.96 (17.84)	23.02 (16.34)
	TEMOIN	32.35 (23.99)	25.41 (29.07)	25.97 (18.27)	27.09 (26.65)
	<i>p</i>	0.511	0.782	0.082	0.314
LF	SUDEP	0.579 (0.643)	0.648 (0.820)	0.449 (0.435)	0.417 (0.553)
	TEMOIN	0.607 (0.874)	0.468 (1.133)	0.489 (0.900)	0.475 (1.214)
	<i>p</i>	0.569	0.965	0.358	0.569
HF	SUDEP	0.078 (0.184)	0.088 (0.135)	0.049 (0.067)	0.073 (0.105)
	TEMOIN	0.113 (0.117)	0.102 (0.162)	0.089 (0.103)	0,083 (0,171)
	<i>p</i>	0.550	0.827	0.133	0.439
LF/HF	SUDEP	5.560 (5.572)	5.439 (8.127)	7.197 (3.366)	6.416 (3.666)
	TEMOIN	5.011 (2.956)	5.064 (5.118)	5.114 (5.274)	4.974 (3.271)
	<i>p</i>	0.988	0.804	0.672	0.148
CSI	SUDEP	160.71 (166.39)	122.14 (218.22)	148.14 (162.75)	104.15 (95.51)
	TEMOIN	154.73 (80.55)	182.17 (181.15)	187.64 (257.09)	104.92 (82.66)
	<i>p</i>	0.530	0.942	0.402	0.827

Tableau 4 : Comparaison des variations paramètres de la VFC à chaque temps par rapport au début de l'HPN. Résultats significatifs en gras.

Paramètre VFC	Population	Delta HPN0_FINHPN	Delta HPN0_FINHPN+2	Delta HPN0_FINHPN+4
FC	SUDEP	-0,19 (6,40)	-0.46 (4.35)	-1.66 (6.85)
	TEMOIN	6,10 (8,10)	0,22 (3,97)	-2,17 (4,25)
	<i>p</i>	< 0,001	0,525	0,470
HFVI	SUDEP	6.61 (39.52)	2.26 (37.14)	12.66 (12.47)
	TEMOIN	18,04 (34,11)	-7,66 (54,98)	-5,49 (50,40)
	<i>p</i>	0,457	0,708	0,284
SDNN	SUDEP	-2.20 (22.09)	-7.38 (25.66)	-9.34 (17.18)
	TEMOIN	-4,93 (17,85)	-4,32 (27,09)	-13,85 (24,39)
	<i>p</i>	0,389	0,402	0,863
RMSSD	SUDEP	-2.42 (14.94)	-7.65 (11.77)	-6.21(12.35)
	TEMOIN	-7,04 (8,09)	-7,31 (12,69)	-2,77 (17,48)
	<i>p</i>	0,530	0,422	0,201
LF	SUDEP	0.038 (0.594)	-0.005 (0.552)	-0.011 (0.442)
	TEMOIN	-0,071 (0,430)	-0,0953 (0,7738)	0,0035 (0,6002)
	<i>p</i>	0,88	0,988	0,751
HF	SUDEP	-0.003 (0.069)	-0.029 (0.164)	-0.013 (0.075)
	TEMOIN	-0,019 (0,044)	-0,0347 (0,0749)	-0,0057 (0,1176)
	<i>p</i>	0,161	0,988	0,325
LF/HF	SUDEP	1.101 (3.982)	1.529 (2.316)	1.603 (3.978)
	TEMOIN	0,094 (5,111)	1,293 (5,677)	0,011 (3,483)
	<i>p</i>	0,474	0,895	0,525
CSI	SUDEP	5,05 (187,31)	-5,08 (173,37)	-31,55 (151,06)
	TEMOIN	-34,95 (189,82)	17,78 (245,08)	-64,89 (110,80)
	<i>p</i>	0,693	0,385	0,773

d. Synthèse des résultats

Alors que dans le groupe contrôle, la FC augmente au cours de l'HPN puis décroît progressivement, comme attendu, nous n'observons pas de variation de la FC au décours de l'HPN dans le groupe SUDEP. Les variations des autres paramètres ne sont pas significatives. Ces résultats sont compatibles avec une dysfonction sympathique et parasympathique.

e. Courbe ROC

Devant la forte significativité de la variation de la FC entre le début et la fin de l'hyperpnée, nous avons réalisé une courbe ROC afin d'étudier le pouvoir discriminant de cette variable pour l'identification des patients à risque de SUDEP. (Figure 11)

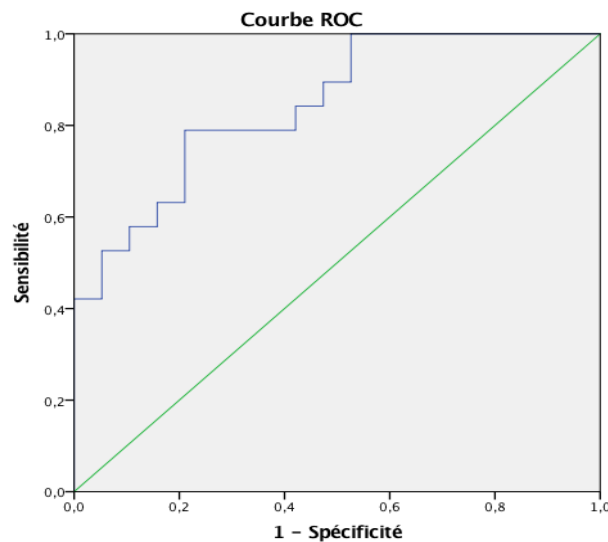


Figure 11 : Courbe ROC de la variation de la FC au cours de l'HPN. L'aire sous la courbe est à 0.845

L'aire sous la courbe est à 0.845. Un seuil de variation de la fréquence cardiaque de 3 battements ou moins permet de sélectionner les patients avec une sensibilité et une spécificité de 78%. Un seuil de 7.5 battements augmente la Sensibilité à 100%, mais au prix d'une spécificité de 47% avec une VPP à 67%.

IV. DISCUSSION

Nos résultats montrent une moindre variation de la fréquence cardiaque pendant et au décours d'une épreuve de stimulation par hyperventilation et une baisse significative des paramètres de la VFC chez des patients décédés de SUDEP dans les années qui suivent, comparativement à des patients épileptiques, appariés sur le type d'épilepsie, le caractère pharmacorésistant, l'âge de début, la durée d'évolution et l'âge au moment de l'EEG, et toujours en vie après une durée d'évolution de l'épilepsie comparable. Il s'agit d'un résultat original car nous mettons en évidence pour la 1^{ère} fois un biomarqueur de risque de SUDEP chez les patients épileptiques.

Nous n'observons pas de différences des paramètres de la VFC au repos entre les deux groupes. La réponse anormale du SNA n'apparaît qu'après stimulation 'sympathique'. Nous savons que les patients souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante ont une moindre VFC comparativement à des sujets non épileptiques.⁴⁸ Le fait d'avoir apparié sur le caractère pharmacorésistant a évité ce facteur confondant. Surges & al, en étudiant les paramètres de VFC entre 7 patients décédés de SUDEP et des témoins épileptiques pharmacorésistants, n'avaient également pas trouvé de différence.²⁹ Cependant, une étude récente portant sur une population de patients avec syndrome de Dravet, porteurs de la mutation SCN a retrouvé une baisse de la RMSSD au repos chez des patients décédés de SUDEP comparativement à des patients souffrant de Dravet et pharmacorésistants.³⁰ Cette étude a comparé 10 SUDEP à 30 patients témoins, ce qui a pu contribuer à mettre en évidence les différences entre les groupes, alors que dans l'étude de Surges & al²⁹ et dans notre travail un appariement 1:1 a été effectué. Toutefois, cette étude³⁰ portait sur une population épileptique particulière et rare, dont on sait qu'elle présente un risque de SUDEP plus important que le reste de la population épileptique (incidence à 9,32/1000 patients années).⁴⁴ Ce risque accru de SUDEP pourrait s'expliquer en partie par le caractère pharmacorésistant de ce syndrome mais également par une importante atteinte du SNA. La baisse importante de la RMSSD pourrait constituer un marqueur spécifique de risque de SUDEP dans cette population particulière.

Les paramètres de la VFC de repos ne semblent donc pas être un bon biomarqueur de risque de SUDEP dans l'ensemble de la population épileptique. En revanche, l'étude de la variation de la FC au cours et au décours de l'HPN semble être un biomarqueur intéressant pour identifier les patients à risque de SUDEP. Une variation de 3 battements ou moins par minute au cours de l'hyperpnée permet une sensibilité et une spécificité de 78%. D'autres travaux ont tenté de mettre en évidence d'éventuels biomarqueurs. De récentes études morphologiques supposent

des modifications structurelles de certaines zones cérébrales impliquées dans le SNA chez les patients SUDEP, mais leurs applications restent à prouver.³¹ Un score de risque de SUDEP, le SUDEP-7 inventory a été défini à travers une étude rétrospective observationnelle et devait permettre d'individualiser les patients à risque.⁴⁹ Plusieurs études ont montré une relation entre un score SUDEP-7 et une baisse de la VFC^{29,35,48,49} Cependant, la validité de ce score n'est pas bien définie.^{29,50} Les précédentes études portant sur la VFC n'ont pas montré de potentiels biomarqueurs prédictifs du risque de SUDEP,^{29,35,50} sauf peut-être pour les patients souffrant d'un syndrome de Dravet.³⁰ L'effet de l'hyperpnée sur la VFC chez les patients épileptiques a déjà été étudié. Asenza & al²⁵ ont étudié l'effet de l'HPN sur la VFC chez 40 patients souffrant d'une épilepsie temporale, en les comparant à des sujets sains. Ils ont retrouvé chez les patients épileptiques une baisse de la HF entre le début et 2 minutes après la fin de l'hyperpnée chez les patients épileptiques, témoignant d'une baisse du tonus vagal. Nous n'avons pas mis en évidence cette baisse du tonus vagal après l'hyperventilation chez les témoins. En revanche, nous avons mis en évidence une baisse du tonus sympathique et parasympathique pendant et après l'hyperpnée chez les patients SUDEP témoignant d'une dysautonomie globale. A ce jour, nous sommes la première étude à étudier le SNA après manœuvre de stimulation chez des patients décédés de SUDEP. Si nos résultats se confirment à travers d'autres travaux, l'étude de la variation de la FC au cours de l'HPN pourrait être le premier biomarqueur spécifique du risque de SUDEP dans la population épileptique, toute épilepsie confondue.

Bien que nous mettions en évidence une dysautonomie chez les patients décédés de SUDEP, nous ne savons pas si cette dysautonomie est constitutionnelle ou acquise. Il est possible que chez un même patient, la VFC décroît progressivement au cours de l'évolution.⁵¹ Si c'est le cas, cela a pu contribuer à baisser la spécificité et sensibilité de notre biomarqueur, puisque dans notre étude le temps entre l'enregistrement et le décès différait selon les patients. Deux études de cas ont décrit une dégradation de la VFC chez des patients épileptiques. L'une concernait un patient de 33 ans porteur d'une épilepsie bitemporale qui a bénéficié d'une étude de la VFC à 9, 5 et 1 mois avant le décès.⁵² Les auteurs ont reporté une chute de la RMSSD et de l'HF entre le 5^{ème} mois et le mois précédent le décès. Cette observation est critiquable puisque le patient était porteur d'un stimulateur du nerf vague, et il n'est pas précisé son état de marche entre les différentes mesures. Pour la seconde étude, elle présentait les cas de deux patients souffrant d'une épilepsie réfractaire temporo-insulaire gauche malgré une prise en charge chirurgicale, décédés d'une SUDEP.⁵³ Ces patients avaient bénéficié de plusieurs enregistrements EEG permettant une mesure des paramètres de la VFC. Pour le premier patient, il a été décrit une

augmentation de la SDNN, RMSSD et de l'HF, alors que l'index LF et le rapport LF/HF ont diminué après une résection temporale et pour le deuxième patient, c'est une réduction de la SDNN, RMSSD et de l'HF qui a été retrouvé, et une baisse de la LF et du rapport LF/HF suite à une résection chirurgicale du lobe operculaire et de l'insula postérieure. Les auteurs formulent l'hypothèse que pour le premier patient, la présence d'une insula endommagée aurait induit une augmentation du tonus vagal, et inversement, l'absence d'insula chez le deuxième patient aurait entraîné une hyperactivité sympathique. Ces deux études de cas montrent bien une modification de la VFC à différents temps chez un même patient, mais avec des évolutions différentes. Si la dysautonomie apparaît au cours de l'évolution, peut-être que pour certains de nos cas, la dysautonomie n'a pas pu être mise en évidence car l'EEG était réalisé trop longtemps avant le décès, diminuant ainsi la sensibilité de notre biomarqueur. Il serait intéressant de réaliser des analyses sur une plus grande population, afin d'évaluer l'évolution de la VFC chez les patients décédés de SUDEP au cours du temps, et d'évaluer notre biomarqueur chez ces patients.

La dysfonction cardio-respiratoire responsable de la SUDEP a été, au moins en partie, reliée à une dysrégulation du SNA.^{25,54} Chez les cas de SUDEP colligés dans l'étude MORTEMUS,³ cette dysfonction survenait dans les trois minutes suivant la crise généralisée. Il a été suggéré le rôle de la baisse du tonus vagal post-ictal dans la survenue de SUDEP.^{23,55} Nous avons déjà démontré que la chute du tonus vagal « post-stress » exposerait à un risque de désaturation chez les patients à risque de SUDEP.⁵⁶ L'un des mécanismes supposés serait une dysfonction du tronc cérébral.⁵⁷ Dans notre étude, chez les patients décédés de SUDEP, après une hyperventilation, nous observons une absence d'activation sympathique et parasympathique (caractérisé par l'absence de variation de la fréquence cardiaque). Nous montrons ainsi dans notre travail que les patients décédés de SUDEP ont une baisse de leur tonus parasympathique, comme précédemment décrit dans la littérature, mais également sympathique, témoignant d'une dysautonomie globale. Ce qui est original, c'est que cette dysautonomie globale n'apparaisse pas au repos mais après une épreuve de stimulation 'sympathique'. Il est donc possible que cette réponse anormale du SNA lors d'une stimulation 'sympathique' (comme on l'observe au cours d'une crise épileptique) favorise la défaillance cardio-respiratoire postcritique. Une réponse anormale du SNA chez ces patients est cohérente avec les anomalies structurelles et fonctionnelles des régions impliquant les centres autonomes du tronc cérébrale observées sur de récentes études morphologiques.³¹

Les mécanismes supposés conduisant au décès pourraient donc être les suivants : les patients à risque de SUDEP ont une dysfonction autonome, acquise ou constitutionnelle, à l'état basal.

La survenue d'une crise engendre une dépolarisation touchant des structures impliquées dans la régulation de la respiration, et un 'shutdown' cérébral induit par les PGES, entraînant une dysfonction des centres respiratoires. Cette dysfonction survenant sur un terrain fragilisé, aucune réponse adéquate du SNA n'apparaît malgré une hyperstimulation sympathique induite par la crise et l'hypoxie. Cette défaillance du SNA engendre une défaillance cardio-respiratoire conduisant au décès.

Notre travail présente plusieurs limites :

- Il s'agit d'une étude rétrospective. Cependant les SUDEP sont relativement peu fréquentes (1/200 patients/an) et surtout imprévisibles. Dans notre population, la durée médiane d'évolution de la maladie épileptique avant la SUDEP était de 19 ans. Cela rend difficile la réalisation d'études prospectives de ce type, et par ailleurs explique leur absence dans la littérature internationale. Cela rend d'autant plus important l'identification de biomarqueurs afin de cibler des populations à risque, de réduire ainsi la taille des échantillons à suivre de façon prospective, et de pouvoir évaluer des mesures protectrices de SUDEP.
- Le nombre de patient avec un enregistrement complet lors de l'épreuve d'hyperpnée est relativement peu élevé, mais là encore, la faible incidence de la SUDEP rend difficile la constitution des échantillons importants, ce d'autant que la nécessité d'un ECG de bonne qualité, récent, avec une hyperventilation bien effectuée et une période post-hyperventilation relativement prolongée étaient très contraignants. Malgré cela, notre population d'étude est comparable avec la plupart des différentes études ayant pour objectif d'étudier un potentiel biomarqueur ou un d'étudier des facteurs de risques. La population d'étude la plus importante est celle du registre Nord-Américain, comportant 237 cas de SUDEP.⁵

V. CONCLUSION

Notre travail montre de façon originale que les patients décédés de SUDEP ont une réaction autonome anormale lors d'une stimulation sympathique, avec une dysautonomie touchant à la fois le contingent sympathique et parasympathique (par une absence de variation de la FC).

L'analyse de la variation de la FC au cours et au décours de l'HPN pourrait constituer un biomarqueur intéressant de risque de SUDEP, et facilement réalisable en pratique courante. Cela est d'autant plus intéressant qu'à ce jour, il n'existe pas de biomarqueur spécifique pour différencier ces patients de la population épileptique.^{30,58}

Il est admis que le fait d'avoir une supervision nocturne diminue le risque de mort subite.^{4,59} La réalisation d'une stimulation du patient pourrait suffire à limiter les PGES,^{16,17} tout comme l'administration rapide d'oxygène,²⁸ et donc probablement d'empêcher l'évolution vers le décès. Mieux individualiser ces patients à risques nous permettrait de mettre en place des mesures de prévention, comme la supervision nocturne ou des systèmes de détection des crises, pour éviter la survenue de cette issue fatale. Elle permettrait aussi de favoriser les études prospectives, en ciblant mieux les patients à risque, et en diminuant ainsi la taille des échantillons, afin d'évaluer les mesures supposées préventives de SUDEP.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Behr C, Goltzene MA, Kosmalki G, Hirsch E, Ryvlin P. Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:27–36.
2. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014;55:1479–1485.
3. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;12:966–977.
4. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017;88:1674–1680.
5. Verducci C, Hussain F, Donner E, et al. SUDEP in the North American SUDEP Registry: The full spectrum of epilepsies. *Neurology*. 2019;93:e227–e236.
6. Donner EJ, Smith CR, Snead OC. Sudden unexplained death in children with epilepsy. *Neurology*. 2001;57:430–434.
7. Lhatoo SD, Nei M, Raghavan M, et al. Nonseizure SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy without preceding epileptic seizures. *Epilepsia*. 2016;57:1161–1168.
8. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:297–300.
9. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol*. 1984;57:59–67.
10. Buchanan GF. Impaired CO₂-Induced Arousal in SIDS and SUDEP. *Trends Neurosci*. 2019;42:242–250.
11. Sowers LP, Massey CA, Gehlbach BK, Granner MA, Richerson GB. Sudden unexpected death in epilepsy: Fatal post-ictal respiratory and arousal mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189:315–323.
12. Zhan Q, Buchanan GF, Motelow JE, et al. Impaired Serotonergic Brainstem Function during and after Seizures. *J Neurosci*. 2016;36:2711–2722.
13. Ali A, Wu S, Issa NP, et al. Association of sleep with sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;76:1–6.
14. Bozorgi A, Lhatoo SD. Seizures, Cerebral Shutdown, and SUDEP: SUDEP – A Perfect Storm. *Epilepsy Curr*. 2013;13:236–240.
15. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*. 2010;68:787–796.

16. Kuo J, Zhao W, Li C-S, Kennedy JD, Seyal M. Postictal immobility and generalized EEG suppression are associated with the severity of respiratory dysfunction. *Epilepsia*. 2016;57:412–417.
17. Rajakulendran S, Nashef L. Postictal Generalized EEG Suppression and SUDEP: A Review. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32:7.
18. Meyer JS, Portnoy HD. POST-EPILEPTIC PARALYSIS A CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY. *Brain*. 1959;82:162–185.
19. Alexandre V, Mercedes B, Valton L, et al. Risk factors of postictal generalized EEG suppression in generalized convulsive seizures. *Neurology*. 2015;85:1598–1603.
20. Meyer S, Strittmatter M. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression. *Neurology*. 2013;80:1538–1539.
21. Poh M-Z, Loddenkemper T, Reinsberger C, et al. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression. *Neurology*. 2012;78:1868–1876.
22. Lamberts RJ, Laranjo S, Kalitzin SN, et al. Postictal generalized EEG suppression is not associated with periictal cardiac autonomic instability in people with convulsive seizures: *PGES and Cardiac Autonomic Instability*. *Epilepsia*. 2013;54:523–529.
23. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy: Cardiac Effects in Epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:725–737.
24. Moseley B, Bateman L, Millichap JJ, Wirrell E, Panayiotopoulos CP. Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP. *Epilepsy Behav*. 2013;26:375–385.
25. Stewart M. An explanation for sudden death in epilepsy (SUDEP). *J Physiol Sci*. 2018;68:307–320.
26. Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs: HRV in Epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53:272–282.
27. Goit RK, Jha SK, Pant BN. Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy. *Physiol Rep*. 2016;4:e12826.
28. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10:88–101.
29. Surges R, Henneberger C, Adjei P, Scott CA, Sander JW, Walker MC. Do alterations in inter-ictal heart rate variability predict sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Res*. 2009;87:277–280.
30. Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symonds JD, et al. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia*. 2018;59:1372–1380.
31. Allen LA, Vos SB, Kumar R, et al. Cerebellar, limbic, and midbrain volume alterations in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2019;60:718–729.
32. Somani A, Zborovschi A-B, Liu Y, et al. Hippocampal morphometry in sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*. Epub 2019 Jul 25.:10.1212/WNL.0000000000007969.

33. Allen LA, Harper RM, Lhatoo S, Lemieux L, Diehl B. Neuroimaging of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): Insights From Structural and Resting-State Functional MRI Studies. *Front Neurol.* 2019;10:185.
34. Aiba I, Noebels JL. Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci Transl Med.* 2015;7:282ra46-282ra46.
35. Myers KA, Sivathamboo S, Perucca P. Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? *Epilepsia.* 2018;59:2169–2178.
36. Novak V, Reeves AL, Novak P, Low PA, Sharbrough FW. Time-frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin. *J Auton Nerv Syst.* 1999;77:195–202.
37. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. 2009 Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc [online]. Minneapolis, MN: IEEE; 2009. p. 1840–1843. Accessed at: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5332598/>. Accessed May 20, 2019.
38. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;17:28.
39. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8:491–498.
40. Assenza G, Mecarelli O, Tombini M, et al. Hyperventilation induces sympathetic overactivation in mesial temporal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015;110:221–227.
41. Saetre E, Abdelnoor M. Incidence rate of sudden death in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2018;86:193–199.
42. Nashef L, Fish DR, Sander JW, Shorvon SD. Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58:462–464.
43. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15:1075–1088.
44. Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016;128:43–47.
45. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy: Unifying the Definitions of SUDEP. *Epilepsia.* 2012;53:227–233.
46. Akselrod S, Gordon D, Ubel F, Shannon D, Berger A, Cohen R. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981;213:220–222.
47. Toichi M, Sugiura T, Murai T, Sengoku A. A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R–R interval. *J Auton Nerv Syst.* 1997;62:79–84.

48. Baysal-Kirac L, Serbest NG, Şahin E, et al. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;71:60–64.
49. Novak JL, Miller PR, Markovic D, Meymandi SK, DeGiorgio CM. Risk Assessment for Sudden Death in Epilepsy: The SUDEP-7 Inventory. *Front Neurol* [online serial]. 2015;6. Accessed at: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fneur.2015.00252/abstract>. Accessed April 22, 2019.
50. Odom N, Bateman LM. Sudden unexpected death in epilepsy, periictal physiology, and the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsia.* 2018;59:e157–e160.
51. Galli A, Lombardi F. Heart rate variability regression and risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Med Hypotheses.* 2017;99:49–52.
52. Rauscher G, DeGiorgio AC, Miller PR, DeGiorgio CM. Sudden unexpected death in epilepsy associated with progressive deterioration in heart rate variability. *Epilepsy Behav.* 2011;21:103–105.
53. Lacuey N, Zonjy B, Theerannaew W, et al. Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;55:170–173.
54. Barot N, Nei M. Autonomic aspects of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Clin Auton Res.* 2019;29:151–160.
55. Cheshire WP. Highlights in clinical autonomic neurosciences: Sudden unexpected death in epilepsy. *Auton Neurosci.* 2013;179:5–8.
56. Szurhaj W, Troussière A-C, Logier R, et al. Ictal changes in parasympathetic tone: Prediction of postictal oxygen desaturation. *Neurology.* 2015;85:1233–1239.
57. Bateman LM, Li C-S, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain.* 2008;131:3239–3245.
58. Tomson T, Surges R, Delamont R, Haywood S, Hesdorffer DC. Who to target in sudden unexpected death in epilepsy prevention and how? Risk factors, biomarkers, and intervention study designs. *Epilepsia.* 2016;57:4–16.
59. Schulz R, Bien CG, May TW. Decreasing SUDEP incidence in a tertiary epilepsy center between 1981 and 2016: Effects of better patient supervision. *Epilepsy Behav.* 2019;92:1–4.

VII. LISTE DES ABREVIATIONS

- **CSI** : Cardiac Sympathetic Index
- **CTCG** : Crise Tonico-clonique Généralisée
- **ECG** : Electro-Encéphalogramme
- **EEG** : Electro-Cardiogramme
- **FC** : Fréquence Cardiaque
- **GRENAT** : Groupe du Registre Epilepsie National
- **HF** : High Frequencies
- **HFVI** : High Frequencies Variability Index
- **HPN** : Hyperpnée
- **ILAE** : International League Against Epilepsy
- **LF** : Low Frequencies
- **PGES** : Postictal Generalized EEG suppression
- **RMSSD** : Root Mean Square of the Successive Differences
- **ROC** : Receiver Operating Characteristic
- **RSME** : Réseau Sentinelle Mortalité Epilepsie
- **SDNN** : Standard Deviation Normal to Normal
- **SNA** : Système Nerveux Autonome
- **SNV** : Stimulateur du Nerf Vague
- **SUDEP** : Sudden unexpected Death in Epileptic Patient
- **VFC** : Variabilité de la Fréquence Cardiaque
- **VLF** : Very Low Frequencies

Fonction autonome cardiaque chez les patients épileptiques décédés de SUDEP, une étude cas-témoin

Résumé

Mots-clés : Rythme cardiaque, Système Nerveux Autonome, Epilepsie Pharmacoresistante, Biomarqueur, Mort Subite, Hyperventilation

Introduction : La SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epileptic Patient) est une complication tragique dans la population épileptique. Le mécanisme supposé est une dysautonomie postcritique importante conduisant à une défaillance cardio-respiratoire. Nous supposons que les patients décédés de SUDEP présentent une altération de leur réponse autonome. Nous avons étudié l'activité autonome cardiaque chez ces patients au repos et au décours d'une stimulation sympathique par hyperventilation comparativement à une population cible appariée.

Matériel et Méthodes : Nous avons mené une étude cas témoin rétrospective, multicentrique, faisant intervenir les CHU d'Amiens, Lille, Rennes, Saint-Etienne et Limoges. Les patients inclus devaient être décédés d'une SUDEP définie ou probable et avoir un tracé EEG disponible récent avec un ECG interprétable, comprenant deux minutes de repos en dehors de toute stimulation et une épreuve d'hyperpnée (HPN). Les témoins étaient appariés sur le type d'épilepsie, la pharmacorésistance, l'âge de début, la durée d'évolution et l'âge au moment de l'EEG. Les paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) ont été mesurés au repos et au décours de l'HPN.

Résultats : Les patients décédés de SUDEP ne présentaient pas de variation de la fréquence cardiaque au cours de l'HPN, à la différence des patients contrôles.

Conclusion : Nous avons mis en évidence une perturbation anormale et prolongée de la fonction autonome après stimulation chez des patients qui ont évolué vers une SUDEP. Cette réponse autonome anormale pourrait devenir un biomarqueur de risque de SUDEP.

Cardiac autonomic function in patients with epilepsy who have died from SUDEP, a case-control study

Abstract

Keywords : Heart Rate, Autonomic Nervous System, Drug Resistant Epilepsy, Biomarker, Sudden Death, Hyperventilation

Introduction : SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epileptic Patient) is a tragic complication in the epileptic population. The supposed mechanism is a significant postcritical dysautonomy leading to cardiorespiratory failure. We assume that patients who die from SUDEP have an impaired autonomic response. We studied cardiac autonomic activity in these patients at rest and after sympathetic hyperventilation stimulation compared to a matched target population.

Patients and Methods : We conducted a retrospective, multicentre, case-control study involving the University Hospitals of Amiens, Lille, Rennes, Saint-Etienne and Limoges. The patients included had to have died from a defined or probable SUDEP and have a recent available EEG trace with an interpretable ECG, including two minutes of rest without any stimulation and an hyperpnea test (HPN). Controls were matched on type of epilepsy, drug resistance, onset age, duration of progression and age at time of EEG. Heart rate variability (HRV) parameters were measured at rest and during the HPN.

Results : Patients who died of SUDEP did not have a change in heart rate during HPN, unlike control patients.

Conclusion : We have demonstrated an abnormal and prolonged disruption of autonomic function after stimulation in patients who have progressed to SUDEP. This abnormal autonomic response could become a biomarker of SUDEP risk.