

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

**Année 2020**

**N° 2020 - 96.**

**Etude de la fonction autonome cardiaque  
chez les patients avec épilepsie**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)**

**SPECIALITE NEUROLOGIE**

**PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

**LE 11 SEPTEMBRE 2020**

**PAR**

**Mélodie MERCIER-BRYCZMAN**

**PRESIDENT DU JURY:**

**Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY**

**MEMBRES DU JURY :**

**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

**Monsieur le Professeur William SZURHAJ**

**Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL**

**Madame le Docteur Bertille PERIN**

**DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur William SZURHAJ**



**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE**  
**FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

**Année 2020**

**N° 2020 - 96.**

**Etude de la fonction autonome cardiaque  
chez les patients avec épilepsie**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

SPECIALITE NEUROLOGIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 11 SEPTEMBRE 2020

PAR

Mélodie MERCIER-BRYCZMAN

PRESIDENT DU JURY:

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Monsieur le Professeur William SZURHAJ

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Madame le Docteur Bertille PERIN

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur William SZURHAJ



*A mon Maître*

**Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Neurologie)

Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559).

Chef du Service de Neurologie

Pôle "Autonomie"

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, je vous en remercie.*

*Je vous suis reconnaissante de m'avoir m'accompagné durant ces quatre dernières années.*

*Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.*



*A mon Maître*

**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine interne

*Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.*

*Votre savoir et votre calme sont un modèle à suivre.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.*





*A mon Maître*

**Monsieur le Professeur William SZURHAJ**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Physiologie)

Chef du Service de Neurophysiologie Clinique

*Je vous remercie de m'avoir confié ce travail, de m'avoir accompagnée dans sa réalisation et de votre disponibilité.*

*Je vous suis reconnaissante de l'ensemble des connaissances que vous m'avez apportées dans le domaine de l'épileptologie.*

*Vous trouverez ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.*



*A mon Maître*

**Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Explorations fonctionnelles du système nerveux de l'enfant

*Merci de participer à ce jury et de juger mon travail. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.*



*A mon Maître*

**Madame le Docteur Bertille PERIN**

Praticien Hospitalier

Neurologie

*Je te remercie de faire partie de ce jury.*

*Ton savoir, ton raisonnement clinique et ton professionnalisme sont pour moi des exemples à suivre.*

*J'espère pouvoir apprendre encore beaucoup à tes côtés.*



*A mes parents,*

A Emmanuelle et David, merci de m'avoir accompagnée, de m'avoir soutenue pendant ces longues années, pour votre amour donné au quotidien, merci d'avoir affronté parfois le « dragon ». Je vous en serai éternellement reconnaissante.

A Emmanuel et Sophie, merci de m'avoir toujours soutenue au cours de ces années, de tous ces petits moments si précieux où on a pu se retrouver, merci pour votre amour.

*A Clément,*

Merci mon amour de m'avoir supporté pendant la rédaction de cette thèse, et d'avoir su commander japonais quand il le fallait, de m'offrir ton amour au quotidien et de sublimer mes journées.

*A mes frères et sœurs,*

A Este ma moitié, ma Marie-Sarah, ma Nanoush adorée, merci pour ces moments exceptionnels que l'on a passés ensemble, que ce soit à Oulins, au bout du monde ou bien en train de regarder Grey's anatomy. Merci également à Grégoire et Béné qui ont passé l'épreuve de la journée de canoë.

A Amélie, Paul, Louis, mes frères et ma sœur adorée, merci pour ces fous-rires lors des joutes oratoires à table, de tous ces moments où je suis si contente de vous retrouver.

*A mes grands-parents*

A Papi chou et à Mamoune, pour votre bonne humeur, votre sens de l'humour, pour toutes ces années à avoir pris soin de nous.

A Martine et Philippe, merci pour votre amour.

A Mamie-chou et Papoune, j'aurai aimé que vous soyez là pour partager ce moment avec nous. A mamie tatie pour son amour.

*A mes oncles et tantes et cousins,* Ingrid et Christophe, Benjamin et Carole, Corinne et Nicolas, Antoine . Merci de votre soutien et de votre amour.

Ingrid et Christophe, merci pour tous ces moments dans la région, notamment les petits restaurants au bord de l'eau, la ballade en pirogue. J'espère que vous continuerez à venir nous voir.

*A ma belle famille*, Catherine, Emmanuelle, Estelle, Antoine et Louis. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour votre soutien.

*A mes amis*,

A Ondine, Anne-Laure, Marion et Caroline. Je remercie la fanfare de nous avoir réunies.

A Plantin, Ophélie, Juliette et Aurianne. Merci pour toutes ces vacances de folie. Merci ma Plantin pour ces super années de colocation.

A mes copines de toujours Claire et Mathilde. Merci de m'avoir toujours soutenue durant ces années.

A Lucile, Ludovic, Anouck, Jean-Philippe, Côme, Laura, Amaury, Hélène K, Hélène B, Marion, Godefroy, Lucien, Marine, Joséphine, Marie, Inès. Merci pour ces bons moments qui rendent la vie à Amiens si agréable.

A Agathe, Jackie et Elisa. Merci d'avoir rendu si joyeux les débuts de mon internat.

*A mes co-internes actuels ou passés*,

A William, Buron, Elisa, Mathilde, Carole, Fred, Mickaël, Jeanne, Clara, Julia, Eva, Lydia, Alexis, les deux Alex, Ines. Merci de m'avoir accompagnée lors de ces années à Saint-Vincent.

A Maud, ma co-interne de médecine interne. J'ai été contente de tomber sur toi pendant ces 5 mois.

*A Mélanie, ma partenaire de Badminton*, j'espère que l'on pourra continuer encore longtemps.

*A Simone, Bertille, Philippe, Yacine*

Philippe merci de m'avoir transmis ton amour pour les neuropathies périphériques. Bertille ton amour pour l'épileptologie, Simone d'avoir été là dès le début de mon internat et tout le long. Yacine pour ta gentillesse et de ta sagesse. J'ai hâte de continuer ma route à vos côtés.

*Aux Médecins*,

- Du service de neurologie d'Amiens, Dr ARNOUX, Dr LAMY, Dr CANAPLE, Dr ANDRIUTA, Dr Al KHEDR et Dr LECLERCQ, pour tout ce que vous m'avez enseigné toutes ces années. Merci au Dr ARNOUX pour son calme à tout épreuve.
- Du service de neurologie et de rééducation de Compiègne, Dr GARCIA, Dr POL, Dr



ROSS WEIL, Dr SUCEVEANU, Dr ELINANI,, Dr HUSSEIN et Dr DURU, pour votre gentillesse et l'ambiance Compiégnoise.

- Du service des pathologies du sommeil, Dr BASILLE et le Dr FLAMAND, pour votre sympathie. Mathilde je vais essayer de moins manger de viande, promis.
- Du service de Saint-Quentin, le Dr MEJIAS, le Dr BOURGOL, Dr BOUFFETEAU, Dr EL KHOULI.
- Du service de médecine interne, Dr BOULU, Dr KARAM, Dr SALLE, Pr SCHMIDT, Pr DUHAUT. Merci de votre gentillesse. Merci au Dr BOULU qui a particulièrement été présent au cours de ces derniers mois.

A l'équipe des EFSN,

Merci à cette super équipe. Je suis contente de pouvoir continuer ma route à vos côtés.

Aux infirmières et secrétaires du service de neurologie du CH de Saint-Quentin, de neurologie du CHU d'Amiens, du service de Médecine interne

Un grand merci pour votre aide quotidienne afin de traiter au mieux nos patients.

A Julien, ingénieur au CIC-IT qui m'a beaucoup aidée pour la rédaction de cette thèse, et pour sa disponibilité à tout épreuve.

Enfin, merci à tous ceux que j'ai pu oublier mais qui me soutiennent au quotidien.



# TABLE DES MATIERES

<b>1. Introduction.....</b>	<b>21</b>
1.1. Atteinte du système nerveux autonome en période inter-ictale et SUDEP.....	21
1.2. Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte dysautonomique dans l'épilepsie.....	25
1.3. Variabilité de la fréquence cardiaque et son étude.....	27
<b>2. Objectif.....</b>	<b>31</b>
<b>3. Matériel et méthodes</b>	
3.1. Population d'étude.....	31
3.2. Recueil de données.....	31
3.3. Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque.....	32
3.4. Analyse statistique.....	33
3.5 Protocoles d'approbation, et consentements des patients.....	33
<b>4. Résultats</b>	
4.1. Caractéristiques de la population d'étude.....	34
4.2. Mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque.....	36
<b>5. Discussion.....</b>	<b>41</b>
<b>6. Conclusion.....</b>	<b>44</b>
<b>7. Bibliographie.....</b>	<b>45</b>
<b>8. Annexes.....</b>	<b>51</b>
<b>9. Résumé.....</b>	<b>52</b>
<b>10. Abstract.....</b>	<b>53</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES**

SUDEP : Sudden unexpected death in epilepsy

AAN : Académie Américaine de Neurologie

RMSSD : Root Mean Square of the Successive Differences

PGES : Postictal Generalized EEG Suppression

VFC : Variabilité de la fréquence cardiaque

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

SNA : Système nerveux autonome

EEG : Electroencéphalogramme

NTS : Noyau du tractus solitaire

ECG : Electrocardiogramme

MFC : Moyenne des fréquences cardiaques

SDNN : Standard Deviation Normal to Normal

PNN50 : Pourcentage de différences > 50 millisecondes entre les intervalles R-R successifs.

VLF : Very Low Frequencies

LF : Low Frequencies

HF : High Frequencies

TP : Total power ou puissance spectrale totale

SAOS : Syndrome apnée obstructif du sommeil

HTA : Hypertension artérielle

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

FC : Fréquence cardiaque

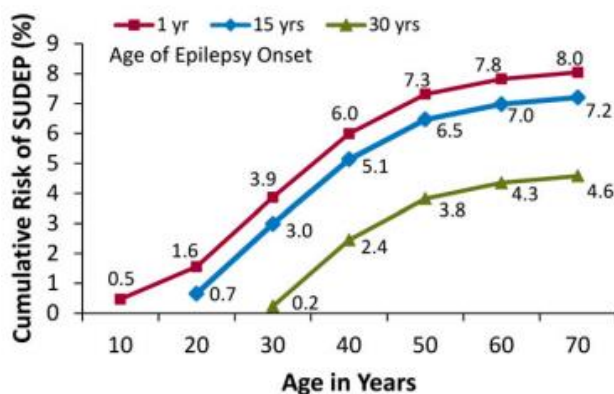
## 1. INTRODUCTION

### 1.1 Atteinte du système nerveux autonome en période inter-ictale et SUDEP

L'épilepsie est une maladie fréquente et invalidante avec une prévalence de l'épilepsie active mondiale estimée à 6,38 pour 1000 personnes (1). Le taux de mortalité est trois fois plus important chez les patients épileptiques comparativement à la population générale (2) (3).

Les principales causes de décès des patients épileptiques sont, chez l'adulte, les pneumopathies, les maladies cérébro-vasculaires, les néoplasies, et chez l'adolescent et le jeune adulte, les morts subites inattendues ou SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy) (2).

Une SUDEP est un décès soudain, inattendu, non traumatique d'un patient épileptique, sans ou avec signe de crise, excluant l'état de mal épileptique et dont l'examen post mortem ne révèle pas de cause toxique ou structurale au décès (4). Les SUDEP représentent 15% de l'ensemble des décès associés à l'épilepsie avec un risque de décès au cours de la vie de 4,6 à 8% selon l'âge de début d'évolution dans la population épileptique (5) (**Figure 1**).



**Figure 1.** Risque de décès cumulé estimé de SUDEP en pourcentage chez les patients épileptiques par âge, selon un âge de début d'épilepsie à 1 an, 15 ans, ou 30 ans. Par exemple, pour un âge de début d'évolution à 1 an, le risque de décès cumulé de SUDEP à l'âge de 70 ans est de 8%. Selon Thurman et coll, *Epilepsia* 2014.

L'incidence des SUDEP varie selon l'âge, la durée de l'épilepsie et sa sévérité. En 2017, des recommandations américaines (6) repartaient une incidence des SUDEP chez les adultes à 1,2 pour 1000 personnes-années (IC 95% 0.64–2.32), et 0,22 pour 1000 personnes années (IC

95% 0.16–0.31) chez les enfants. Néanmoins, deux récentes études (7) (8) ont rapporté une incidence des SUDEP semblable chez l'adulte et chez l'enfant soit 1,11/1000 patients années.

L'incidence des SUDEP est plus élevée chez les adultes avec une épilepsie résistante et ancienne et plus faible dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées (9). En effet, dans l'étude de Mohanraj et coll. (9), l'incidence des SUDEP chez les patients atteints d'épilepsie ancienne était le double de celle des patients ayant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Les patients ayant une épilepsie nouvellement diagnostiquée et ne répondant pas initialement au traitement avaient une augmentation de la mortalité de 42% (SMR 1,42 ; IC 95% 1,16–1,72) comparé à la population générale. Il n'y avait pas de surrisque de mortalité chez les patients ayant une épilepsie nouvellement diagnostiquée et étant libres de crise par la suite. Il n'y avait pas de surrisque de mortalité chez les patients ayant débuté leur épilepsie après l'âge de 70 ans.

Dix facteurs de risque principaux de SUDEP ont été rapportés par une méta analyse récente (10) en s'appuyant sur de nombreuses études de cohorte et de population (11) (12) (13) (14). Parmi ceux-ci, les trois principaux facteurs de risque de SUDEP étaient la survenue de trois crises généralisées tonico-cloniques ou plus la dernière année, la survenue de plus de 13 crises la dernière année, et l'absence de traitement antiépileptique. L'Académie Américaine de Neurologie (AAN) et la Société Américaine d'Epileptologie ont élaboré des recommandations pratiques sur les SUDEP (6) et ont identifié 4 facteurs de risque de SUDEP : la présence de crises généralisées tonico-cloniques, la présence de plus de trois crises généralisées tonico-cloniques, l'absence d'ajout d'un traitement antiépileptique dans une épilepsie pharmaco-résistante et la présence de crises dans les 1 à 5 dernières années. Seule la supervision nocturne, par une personne présente dans la pièce ou via un système de surveillance à distance (babyphone,...), était associée à un risque moindre de SUDEP. D'autres facteurs de risque de SUDEP ont également été retrouvés dans certaines études comme l'âge précoce du début de l'épilepsie, une longue durée d'évolution de l'épilepsie (12) (13) (11) (15) ou bien encore le sommeil, ou la survenue de crise nocturnes (16). Cependant ces facteurs de risque restent encore débattus.

A partir de ces facteurs de risque cliniques identifiés, un score a été proposé :Le SUDEP-7, destiné à pondérer le risque individuel de SUDEP (17), celui-ci est détaillé dans le **Tableau 1**. Très utilisé comme potentiel biomarqueur de SUDEP, il a été associé à d'autres biomarqueurs potentiels comme le RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences, une mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque fortement corrélée à l'activité parasympathique, et anormalement bas dans les épilepsies pharmaco-résistantes) (18), la survenue de PGES

(Postictal Generalized EEG Suppression) (19) ou bien l'oxygénation cérébrale péri-ictale (20). Dans les suites d'une crise généralisée tonico-clonique, la survenue de PGES était souvent observée, traduisant l'absence d'activité cérébrale détectable sur les EEG (électroencéphalogrammes) de scalp ( $<10 \mu\text{V}$ ) (19). Une étude comparant 10 patients décédés de SUDEP dans une unité de vidéo EEG avec 30 patients épileptiques contrôles, avait retrouvé une durée des PGES significativement plus longue dans le groupe SUDEP comparé au groupe contrôle, avec un risque de SUDEP multiplié par 4 lorsque la durée était  $>80$  secondes (21).

La valeur prédictive du score SUDEP-7 et des principaux facteurs de risque identifiés de SUDEP (RMSSD, présence de PGES, dysfonction cardiorespiratoire péri-ictale) a été testée dans une étude rétrospective cas-témoin récente chez 16 SUDEP et 48 patients épileptiques contrôles (22). Devant l'absence de différence significative entre les deux groupes, les auteurs avaient conclu que ni le score révisé de SUDEP-7, ni le cumul des facteurs indépendants de risque de SUDEP ne permettaient de prédire actuellement le risque de SUDEP, avec cependant comme facteur limitant le faible effectif de l'étude. Au contraire, une étude rétrospective étudiant la variabilité de fréquence cardiaque (VFC) chez 80 patients pharmaco-résistants dont 40 avaient une mutation d'un gène SCN (gène codant pour une sous-unité des canaux sodiques) et dont 10 étaient décédés de SUDEP, avait trouvé une dysrégulation autonome plus sévère chez les patients atteints de SUDEP (23). Les patients de l'étude décédés de SUDEP avaient une variabilité de la fréquence cardiaque réduite durant la veille et des ratios HRV sommeil/veille extrêmement faibles ou élevés, mais cette étude portait sur une population très spécifique, porteur d'une mutation génétique. Cette étude montrait également l'intérêt d'évaluer la VFC, non seulement durant la veille, mais aussi durant le sommeil.

SUDEP risk factor definition	Score
1 More than 3 tonic-clonic seizures in past year	0 or 2
2 1 or more tonic-clonic seizures in past year (if risk factor 1 selected, score as 0)	0 or 1
3 1 or more seizures of any type over the past 12 months (if risk factor 4 selected, score as 0)	0 or 1
4 >50 seizures of any type per month over the past 12 months	0 or 2
5 Duration of epilepsy $\geq$ 30 y	0 or 3
6 Current use of 3 or more antiepileptic drugs	0 or 1
7 Mental retardation, IQ < 70, or too impaired to test	0 or 2

Adapted from Novak et al.<sup>5</sup>

IQ, intelligence quotient; SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy.

**Tableau 1** : Le SUDEP-7 score. Selon Novak et coll, *Frontiers in Neurology* 2015.

Le mécanisme physiopathologique des SUDEP reste incertain. Néanmoins, l'étude MORTEMUS (24), étude rétrospective observationnelle sur la survenue d'arrêts cardiorespiratoires dans 147 unités de vidéo EEG avait permis de décrire et d'étudier les différents phénomènes conduisant aux SUDEP. Dans 10 des 16 cas de SUDEP pour lesquelles les données cardiorespiratoires étaient disponibles, une crise généralisée tonico-clonique était suivie d'une courte période de tachycardie et tachypnée, suivie de la combinaison d'une apnée centrale et d'une sévère bradycardie puis d'une asystolie transitoire associée à la survenue de PGES, typiquement entre 1 et 3 minutes après la crise. Cet arrêt cardiorespiratoire était terminal dans un tiers des cas. Pour les deux tiers restants, l'arrêt cardiorespiratoire était suivi d'une restauration transitoire de la fonction cardiaque associée à une respiration anormale et possiblement inefficace, aggravée par la position en décubitus ventral. La respiration se détériorait ensuite progressivement jusqu'à une apnée terminale, précédant toujours une asystolie terminale. Cette étude suggérait donc que le mécanisme des SUDEP commençait par une altération sévère, précoce et d'origine centrale des mécanismes cardiaques et respiratoires après une crise généralisée tonico-clonique. Les auteurs avaient émis l'hypothèse que cette défaillance cardio-respiratoire était en lien avec une atteinte neurovégétative post-ictale précoce.



## **1.2 Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte dysautonomique dans l'épilepsie**

Il a été montré qu'une atrophie excessive de certaines régions du tronc cérébral impliquées dans le contrôle du système nerveux autonome était corrélée à une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque chez 18 patients épileptiques atteints d'une épilepsie focale (25). L'atrophie de la substance grise péri-aqueducale et des noyaux autonomiques du bulbe rachidien était la plus corrélée à la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque. Cela suggérait que la répétition de crises focales pouvait entraîner une altération structurelle du tronc cérébral et que cette altération du tronc cérébral pouvait être responsable d'une dysrégulation autonome. Une deuxième partie de cette étude a étudié les IRM cérébrales réalisées dans les 10 ans précédant le décès de 26 patients épileptiques décédés de SUDEP. Celles-ci montraient une atrophie étendue du tronc cérébral. Le degré de perte du volume des noyaux du raphé et du bulbe rachidien était inversement et hautement associé au risque de SUDEP dans le temps. De plus, en cas d'atrophie du mésencéphale, le risque de SUDEP était accru et le temps de survenue de SUDEP était plus court. Les auteurs concluaient que l'épilepsie était responsable d'une dysrégulation autonome et que le risque de SUDEP était augmenté en cas d'atrophie du mésencéphale.

Par ailleurs, une autre étude avait montré une atteinte sévère de la connectivité entre le thalamus, le tronc cérébral, la région cingulaire antérieure, le putamen et l'amygdale, régions participant au « réseau autonome central » chez les patients à haut risque de SUDEP (26).

Ce « réseau autonome central » est un réseau complexe de régions du tronc cérébral et de structures cérébrales antérieures impliquées à la fois dans la fonction de base du système nerveux autonome (SNA), ainsi que dans la modulation de la fonction du SNA, en réponse à des environnements changeants. Les régions cérébrales et médullaires les plus impliquées sont l'insula, l'amygdale, l'hypothalamus, la substance grise périaqueducale, le complexe para brachial, le noyau du tractus solitaire (NTS) et les parties ventrolatérales de la moelle.

Chez les patients épileptiques, les crises peuvent survenir ou se propager rapidement vers les structures impliquées dans le réseau autonome central, notamment au sein du système limbique et pourraient ainsi entraîner une perturbation des structures contrôlant le SNA (27). Ainsi la localisation de la zone épileptogène, et plus largement le type d'épilepsie, pourraient avoir un impact différent sur le SNA.

La plupart des SUDEP sont donc associées à des détresses cardiorespiratoires post ictales. La nature de la relation entre ces anomalies reste incertaine, mais implique probablement une dysfonction du SNA, via l'implication du réseau autonome central. Cette dysfonction du SNA pourrait persister après la période post-ictale, rendant intéressante l'étude du système nerveux en période inter-ictale.

De nombreuses études ont étudié le système nerveux autonome en période inter-ictale chez les patients épileptiques. L'altération autonome semblait plus importante dans les épilepsies anciennes (28). Certaines études rapportaient également une tendance à l'hypertonie sympathique dans les épilepsies focales droites et dans les épilepsies focales temporales, une augmentation du tonus vagal avec bradycardie dans les épilepsies focales gauches (29) (30) (30) ou bien une altération autonome plus importante dans les épilepsies focales droites versus gauche (31) (32). Néanmoins, toutes ces questions restent encore débattues. Le **Tableau 2**, décrit en 2010 (33), montre la disparité des résultats concernant l'étude du SNA en période inter-ictale.

Table 1. Interictal condition of the autonomic control revealed by HRV evaluation in epilepsy patients			
Interictal condition of the autonomic control	Observed interictal HRV effects	Seizure and epilepsy type	Authors
Sympathetic dominance	Decreased HF power, RMSSD and pNN50, increased LF/HF ratio	Simple and complex partial	Ferri et al., 2002
	Increased LF power and LF/HF ratio, decreased HF power	Generalized tonic-clonic	Evrengul et al., 2005
	Increased LF power and LF/HF ratio, decreased HF power	TLE	Dutsch et al., 2006
	Increased LF power and LF/HF ratio	TLE	Li et al., 2006
	Decreased RMSSD and pNN50	Idiopathic	El-Sayed et al., 2007
	Decreased RMSSD	Refractory complex partial	Shobha et al., 2007
Parasympathetic dominance	Decreased LF power and LF/HF ratio	TLE	Tomson et al., 1998
	Increased Valsalva ratio	TLE	Druschky et al., 2001
Suppressed sympathetic and parasympathetic functions	Decreased LF and HF powers	TLE	Ansakorpi et al., 2002; Harnod et al., 2008; Massetani et al., 1997
	Decreased SDNN	Generalized tonic-clonic, TLE, refractory complex partial, idiopathic	Ansakorpi et al., 2002; Isojarvi et al., 1998; Shobha et al., 2007; Tomson et al., 1998

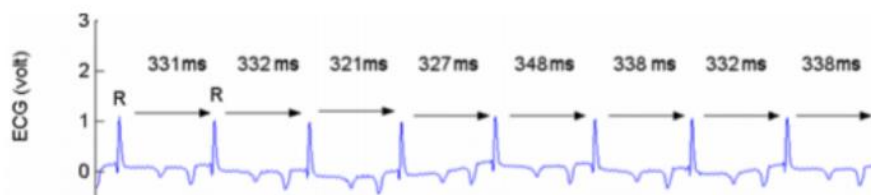
HRV measures are HF, high frequency power; LF, low frequency power; pNN50, number of RR interval differences >50 ms divided by the total number of RR intervals; RMSSD, square root of the mean squared differences of successive RR intervals; SDNN, standard deviation of all RR intervals; TLE, temporal lobe epilepsy. LF is an index for sympathetic functions and HF, RMSSD, pNN50, and Valsalva ratio are measures for the parasympathetic control. SDNN is a general estimate of the sympathoparasympathetic balance (Evrengul et al., 2005; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

**Tableau 2** : Etude de l'HRV en période interictale. Selon Sevcencu et coll. *Epilepsia* 2010.

L'ensemble de ces études utilise les mesures temporelles et fréquentielles de la variabilité de la fréquence cardiaque afin d'étudier le système nerveux autonome.

### 1. 3 Variabilité de la fréquence cardiaque et son étude

Un électrocardiogramme (ECG) est la représentation graphique de l'acquisition d'un signal électrique émis par le cœur lors de sa contraction et de son relâchement. Chaque contraction et le relâchement des muscles cardiaques représentent des phases de dépolarisation et repolarisation se traduisant par les différentes ondes PQRST. L'intervalle RR définit l'intervalle entre deux battements cardiaques en millisecondes. Les intervalles RR du rythme cardiaque ne sont pas réguliers mais varient de quelques millisecondes, il s'agit de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) (**Figure 2.**)



*Figure 2 : Exemple de la succession d'espaces RR sur un ECG.*

La VFC est modulée par les influences hormonales et par le SNA via des branches sympathiques et parasympathiques innervant le cœur.

La composante sympathique sous-tend la survenue d'une tachycardie (activité cardio-accélétratrice) alors que la composante parasympathique sous-tend 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.

L'action sympathique-parasympathique est constante, dynamique, et ces composantes fonctionnent simultanément, responsables d'un certain équilibre entre leurs activités respectives .. C'est la proportion de la stimulation de chaque composante par rapport à l'autre qui varie (**Figure 3**).



**Figure 3:** Relation entre la VFC (HRV pour Heart Related Variability) et le système sympathico-vagal, selon Myers et coll. *Epilepsia* 2018

Il existe différentes mesures de la VFC :

- **Des mesures temporelles :**

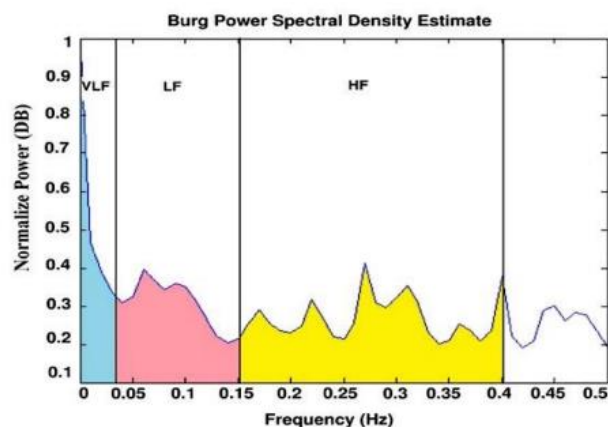
- **MFC** (moyenne des fréquences cardiaques) calculée sur une fenêtre temporelle définie de l'enregistrement complet du signal R-R.
- **SDNN** (Standard Deviation Normal to Normal) : paramètre représentant la déviation standard des R-R normaux, ou dispersion (statistique) de la valeur des RR autour de la moyenne. Cet indice est la mesure de référence pour la mesure des risques cardiaques (34). Le SDNN traduit aussi bien l'activité parasympathique que sympathique du SNA. Il s'agit d'un marqueur à long terme, il est fortement corrélé avec les basses fréquences (35). Ce paramètre a montré son importance dans l'évolution de la mortalité suite à un infarctus aigu du myocarde (36).
- **RMSSD** (Root Mean Square of the Successive Differences) soit la moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque. Il représente la variabilité à court terme, donc la variabilité haute fréquence. Il est fortement corrélé aux hautes fréquences de la densité spectrale du signal des R-R et donc au système parasympathique
- **PNN50** : Pourcentage de différences > 50 millisecondes entre les intervalles R-R successifs.

- **Des mesures fréquentielles de la VFC :**

L'analyse fréquentielle ou spectrale de la VFC consiste à décomposer les séries de R-R en une somme de fonctions sinusoïdales de différentes amplitudes et fréquences. L'amplitude de fluctuation du rythme cardiaque est exprimée à différentes fréquences d'oscillation. L'outil le plus fréquemment utilisé pour ce type d'analyse est la transformée de Fourier Rapide.

La densité spectrale totale chez l'adulte est répartie en 3 composantes comme ceci (**Figure 4**):

- **VLF** (Very Low Frequencies)  $> 0.001$  Hz et  $< 0.04$  Hz : concerne les mécanismes physiologiques lents comme le cycle circadien, la régulation de température du corps, l'activité métabolique (activité cellulaire). La littérature ne permet pas de trancher quant à la façon dont les systèmes parasympathique ou sympathique participent à cette bande de fréquence (37).
- **LF** (Low Frequencies)  $> 0.04$  Hz et  $< 0.15$  Hz : la bande de basses fréquences (LF) est associée à la fois au tonus sympathique et parasympathique (38) (39) (40). Elle aide l'appréciation de la participation du baroréflexe.
- **HF** (High Frequencies)  $> 0.15$  Hz et  $< 0.4$  Hz : la bande des hautes fréquences est associée à l'arythmie sinusale respiratoire (modulation du rythme cardiaque par la respiration), influencée par les variations du tonus vagal (parasympathique) induites par les différents cycles respiratoires (41). L'impact des cycles respiratoires sur les intervalles R-R mesurés reflète le tonus parasympathique.
- **Le TP** (VLF + LF + HF) : représente la puissance spectrale totale.



**Figure 4:** Exemple de la représentation spectrale en valeur absolue d'un enregistrement Holter ECG de 24 heures.

Les différentes mesures de la VFC sont résumées dans le **Tableau 2**.

<b>Mesures de la VFC</b>		
	<b>Temporelles</b>	<b>Fréquentielles</b>
<b>Sympathique et parasympathique</b>	MRR SDNN	VLF LF TP
<b>Sympathique</b>		
<b>Parasympathique</b>	RMSDD PNN50	HF

*Tableau 2 : Les différentes mesures de la VFC*

Ces divers paramètres peuvent être calculés aux repos, lors de manœuvres de sensibilisation (respiration ample, orthostatisme,..) et également durant le sommeil. L'étude des ratio sommeil/veille des différentes mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque, notamment du RMSSD a été proposée afin de s'affranchir des variations diurnes de la variabilité de la fréquence cardiaque et détecter de façon plus sensible une altération dysautonomique (42).

Les SUDEP semblent être associées à une dysfonction précoce post-ictale du SNA. Un travail de thèse réalisé en 2019 par Alexandre Leclancher sous la direction du Pr Szurhaj a mis en évidence une réaction autonome anormale lors d'une stimulation sympathique par hyperventilation en période inter-ictale chez les patients décédés de SUDEP, avec une réponse anormale touchant à la fois le contingent sympathique et parasympathique. Cette dysfonction du SNA chez les patients décédés de SUDEP pourrait donc également être présente au décours d'une stimulation, et de façon plus générale en période inter-ictale. Partant du constat d'une atteinte dysautonomique plus sévère chez les patients SUDEP, et les SUDEP étant plus fréquentes dans les épilepsies pharmaco-résistantes et anciennes, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'atteinte dysautonomique s'aggraverait avec la durée d'évolution et la sévérité de l'épilepsie, créant ainsi en quelque sorte une « fragilité » du SNA, ne permettant plus à l'organisme de réagir correctement en cas d'hyperstimulation sympathique, telle qu'elle survient au cours des crises d'épilepsie.

## **2. OBJECTIF**

L'objectif de notre travail est d'étudier les liens entre l'importance de l'atteinte dysautonomique interictale, chez les patients avec épilepsie et la durée d'évolution, la pharmacorésistance et le type d'épilepsie. L'évaluation de la fonction autonome cardiaque s'est faite via l'étude de la VFC en période inter-ictale lors de la veille et lors du sommeil de stade 2.

## **3. MATERIELS ET METHODES**

### **3.1 Population d'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique, portant sur les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'un enregistrement EEG et ECG prolongés dans le cadre de la cohorte EPICARD au centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens et de Lille entre janvier 2017 à mars 2020 ou dans le cadre d'un EEG de sieste effectué au CHU d'Amiens de septembre 2018 au 12 mars 2020.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients ayant une maladie épileptique clairement identifiée.
- Présence d'un enregistrement ECG et EEG de 5 minutes en période de repos à distance de 2 h du dernier repas (soit entre 10h–12h ou entre 16h-18h),
- Présence d'un enregistrement ECG et EEG de 5 minutes de sommeil de stade 2, à plus de 15 minutes d'une manœuvre d'activation (hyperpnée ou stimulation lumineuse intermittente), à plus de 6 heures d'une crise d'épilepsie focale ou convulsive, à plus d'une heure d'une crise électroencéphalographique et n'étant pas suivi dans l'heure qui suivait d'une crise focale ou convulsive.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Rythme cardiaque non sinusal.
- Enregistrement de l'EEG et de l'ECG de qualité insuffisante.

### **3.2 Recueil de données**

#### Les données cliniques

Les données étaient recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux du CHU d'Amiens et CHU de Lille de façon standardisée.

Les variables suivantes étaient recueillies :

- Les caractéristiques démographiques : le sexe, la date de naissance, l'âge lors de la réalisation de l'EEG.
- Les variables cliniques : les facteurs de risque d'altération du système nerveux autonome (consommation chronique d'alcool, HTA, diabète, obésité, dyslipidémie, insuffisance cardiaque chronique, syndrome d'apnée obstructif du sommeil), la présence d'un syndrome anxiodépressif, la présence d'un tabagisme actif, la prise de certains traitements susceptible d'altérer le système nerveux autonome (cardiotropes, psychotropes, antidépresseurs), la prise des traitements antiépileptiques seuls, la réponse au traitement, le type d'épilepsie, sa latéralisation, sa durée d'évolution, sa cause (et notamment la présence d'une sclérose hippocampique, susceptible d'altérer le système nerveux parasympathique (43)). La durée d'évolution de l'épilepsie a été classée en 2 groupes : récentes ( $\leq$  à 10 ans) et anciennes ( $>$  10 ans) pour l'étude.
- L'ECG et l'EEG : Pour tous les patients, l'enregistrement du tracé ECG avait été réalisé avec deux électrodes collées sur le thorax. Les tracés EEG des patients ont été importés dans le logiciel SystemPlus (Micromed®, Italy) et Neurowork (NATUS, Etats-Unis), avec une fréquence d'échantillonnage à 256 ou 512 Hz. Pour chaque patient, nous avons extrait le tracé ECG correspondant aux deux périodes d'intérêt (cf critères d'inclusion et d'exclusion).

-

### **3.3 Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque**

L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque a été effectuée par Mr DE JONCKHEERE Julien, chercheur dans l'unité INSERM CIC-IT 1403 du Pr LOGIER au CHRU de Lille. A partir d'ECG des patients épileptiques, une détection semi-automatique des ondes R a été effectuée, puis différentes mesures explorant la VFC ont été calculées :

- La fréquence cardiaque moyenne (FC)
- Des mesures dans le domaine temporel : la SDNN, RMSSD, PNN50
- Des mesures dans le domaine fréquentiel : la puissance du signal dans les basses fréquences (LF) (entre 0.04 et 0.15 Hz), dans les hautes fréquences (HF) entre 0.15 et 0.4 Hz, le rapport LF/HF, et la puissance spectrale totale ou TP



- Ces paramètres ont été calculés durant la veille, durant le sommeil de stade 2, ainsi que leur ratio sommeil/veille.

### **3.4 Analyse statistique**

Les variables quantitatives ont été décrites sous forme de médianes (1er - 3ème quartile). Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de fréquences et de pourcentages.

Un test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé pour comparer les valeurs des différents paramètres numériques selon les variables binaires :

- Pharmaco-résistance (oui, non)
- Durée d'évolution ( $\leq 10$  ans ;  $> 10$  ans)

Un test non paramétrique de Kruskal-Wallis suivi d'un test non paramétrique de Mann-Whitney en cas de significativité ont été utilisés pour comparer les valeurs des différents paramètres numériques selon la variable à plus de deux modalités :

- Type d'épilepsie (Généralisée, temporales, extra-temporales, autres).

Ensuite, pour chaque critère, un test du Chi-2 (ou Fisher exact si nécessaire) a été utilisé pour étudier la répartition homogène des différents facteurs confondants entre les groupes (HTA, dyslipidémie, SAOS, insuffisance cardiaque, tabagisme actif, obésité, syndrome anxio-dépressif, âge, type d'épilepsie, présence d'une lésion cérébrale).

En cas de répartition non homogène, une régression linéaire intégrant les facteurs confondants a été effectuée. Pour chaque test, un seuil de 0.05 était retenu pour établir la significativité.

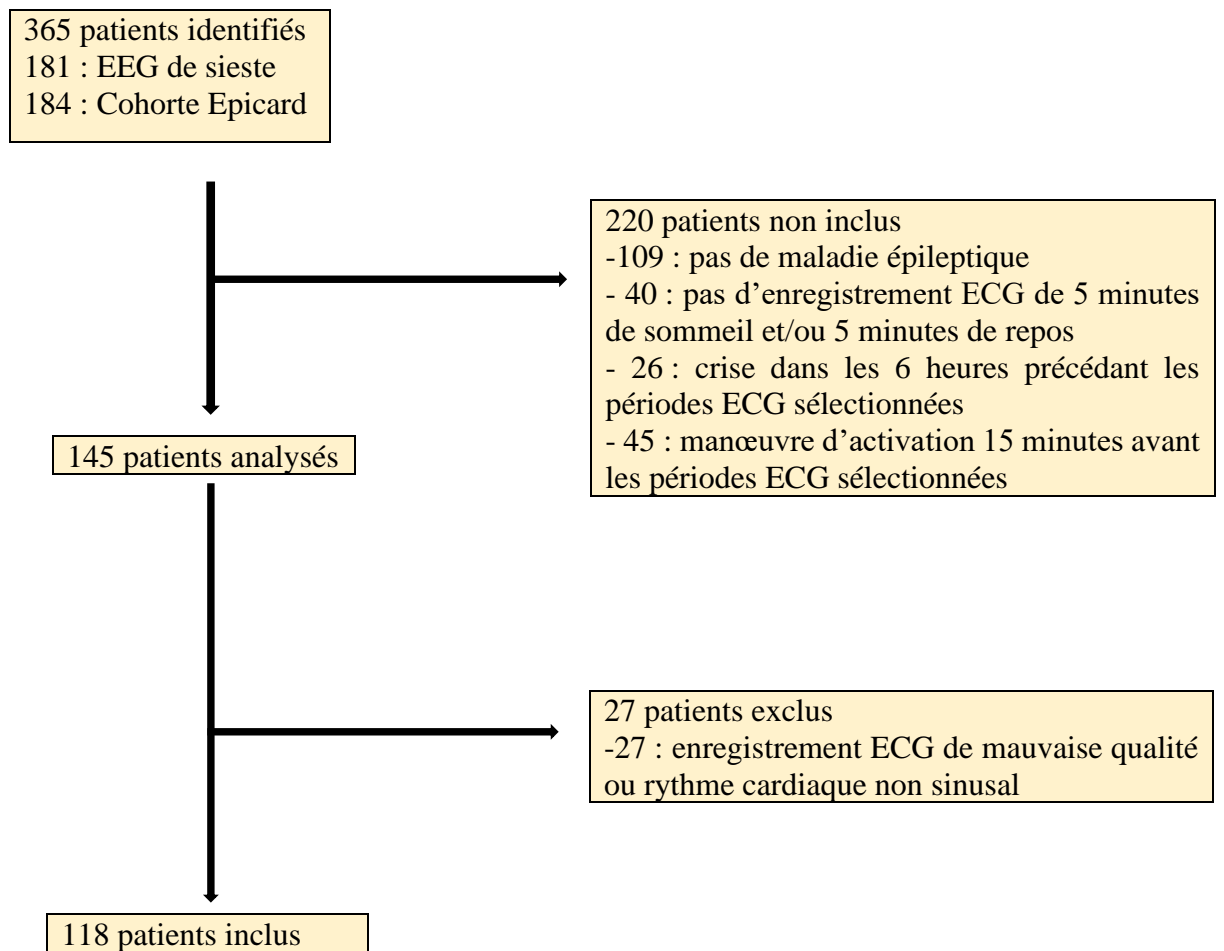
### **3.5 Protocoles d'approbation, et consentements des patients.**

Les patients de la cohorte EPICARD ont donné leur accord écrit pour participer à l'étude (numéro de déclaration CPP : 2017-A00114-49 ; numéro déclaration CNIL 917091). Les patients inclus à la suite de leur enregistrement de sieste ont été informés de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche.

## 4. RESULTATS

### 4.1 Caractéristiques de la population d'étude.

Trois cent soixante-cinq patients ont été initialement identifiés de janvier 2017 à mars 2020. Après application de nos critères d'inclusion et d'exclusion à cette population, 118 patients ont été finalement inclus. Ces résultats sont rapportés dans la **Figure 5**.



*Figure 5 : Diagramme de flux*

Les caractéristiques de notre population sont détaillées **dans le Tableau 3.**

	<b>n = 118</b>
<b>Sexe féminin (n,%)</b>	62 (52,5%)
<b>Age lors de l'enregistrement EEG (année, médiane, IQR)</b>	35 [25,46]
<b>Facteurs de risque cardiovasculaires</b> (OH, HTA, diabète, SAOS, IC, dyslipidémie, obésité)	36 (30%)
<b>Syndrome anxiodépressif</b>	22 (19%)
<b>Tabagisme actif ou sévère &lt; 3ans</b>	22 (19%)
<b>Traitements</b>	
- Donnée manquante	1
- Susceptibles d'altérer le SNA : Antihypertenseurs, BB, psychotropes (n, %)	19 (16%)
- Antiépileptiques seuls (n, %)	85 (72%)
- Autres (n, %)	13 (11%)
<b>Type d'épilepsie</b>	
- Epilepsies généralisées (n, %)	10 (9%)
- Epilepsies focales temporales (n, %)	60 (51%)
- Epilepsies focales extra-temporales (n, %)	26 (22%)
- Autres (n, %)	22 (18%)
<b>Pharmacorésistance</b>	
- Données manquantes	2
- Epilepsies pharmacorésistantes (n, %)	96 (81%)
- Epilepsie pharmaco-sensibles (n, %)	22 (19%)
<b>Latéralisation</b>	
- Droite (n, %)	38 (32%)
- Gauche (n, %)	42 (35%)
- Indéterminée (n, %)	19 (16%)
- Droite et gauche (n, %)	5 (4%)
- Non applicable dans le cadre des épilepsies généralisées (n, %)	14 (12%)
<b>Présence d'une lésion cérébrale</b>	
- Données manquantes	11
- Non (n,%)	49 (41%)
- Sclérose hippocampiques (n,%)	14 (12%)
- Autres (n,%)	44 (37%)
<b>Durée d'évolution ((année, médiane, IQR)</b>	12 [5,5 ; 22,9]
- Données manquantes	5

**Tableau 3.** Caractéristiques de la population. EEG : Electroencéphalogramme ; OH : consommation d'alcool ; HTA : hypertension artérielle ; SAOS : syndrome d'apnée obstructif du sommeil ; IC : Insuffisance cardiaque ; BB : Bêtabloquants ;

## 4.2 Mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque

- **Pharmacorésistance**

Les résultats sont résumés dans le **Tableau 4**.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant les mesures temporelles (RMSSD, PNN50) et fréquentielles (LF, HF, LF/HF) entre le groupe des épilepsies pharmacorésistantes et non pharmacorésistantes lors de la veille. En revanche, durant le sommeil, le SDNN était significativement plus faible dans le groupe des épilepsies pharmacorésistantes comparativement au groupe des épilepsies pharmacosensibles.

Le ratio du pNN50 était significativement plus faible dans le groupe pharmacorésistant. La durée d'évolution était significativement plus élevée dans le groupe pharmacorésistant 13(7 ; 25.5 versus 3(0.73 ; 15).

Deux autres possibles facteurs de confusion ont été identifiés : le type d'épilepsie ( $p=0,01$ ) et la présence d'une lésion cérébrale ( $p=0,01$ ).

Après régression linéaire intégrant la durée d'évolution, le type d'épilepsie et la présence d'une lésion cérébrale, le SDNN lors du sommeil stade 2 restait significativement plus faible ( $p=0,008$ ) dans les épilepsies pharmacorésistantes comparativement aux épilepsies non pharmacorésistantes. En revanche, le ratio du pNN50 n'était plus significatif ( $p=0.326$ ).

Notre étude met donc en évidence une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque lors du sommeil de stade 2, indépendamment de la durée d'évolution, du type d'épilepsie et de la présence d'une lésion cérébrale.

Pharmacorésistance									
	Pharmacoresistant			Non Pharmacoresistant			p		
	Veille	sommeil	ratio	Veille	sommeil	ratio	Veille	sommeil	ratio
<b>FC</b> (médián, IQR) bpm	73,8 (64,1;80,2)	62,9 (54,7 ; 67,8)	0,86 (0,79; 0,94)	69.69 (65.27;78.43 )	62.07 (54.33;66.8 6)	0.90 (0.84;0.93)	0,388	0,569	0,443
<b>SDNN</b> (médián, IQR) ms	43,3 (28,97 ; 58,2)	43,0 (29,14 ; 63,4)	0.98 (0.79 ; 1.43)	43.67 (31.26;70.36 )	56.58 (36.65;80.1 8)	1.22 (0.89;1.46)	0,401	<b>0,037</b>	0.263
<b>RMSSD</b> (médián, IQR) ms	28,9 (20,3 ; 43,0)	37,4 (24,9 ; 61,1)	1.3 (0.92 ; 1.91)	29.71 (19.8;50.63)	51.61 (32.9;85.01)	1.50 (1.30;1.82)	0,624	0,075	0.120
<b>pNN50</b> (médián, IQR) ms	7,59 (2,0 ; 24,7)	16,1 (2,48 ; 38,6)	1.26 (0.13 ; 2.32)	9.57 (1.88;31.12)	34.24 (11.9;49.53)	2.39 (1.17;3.62)	0,536	0,052	<b>0.027</b>
<b>LF</b> (médián, IQR)	2,0 (1,8 ; 2,3)	2,0 (1,7 ; 2,2)	1,0 (0,9 ; 1,1)	1.88 (1.69;2.31)	2.07 (1.64;2.24)	1.03 (0.91;1.20)	0,346	0,438	0,123
<b>HF</b> (médián, IQR)	1,9 (1,5 ; 2,25)	2,3 (1,8 ; 2,6)	1,2 (0,9 ; 1,5)	1.87 (1.32;2.38)	2.25 (1.93;2.97)	1.25 (1.03;1.58)	0,682	0,656	0,380
<b>TP</b> (médián, IQR)	5,1 (4,8 ; 5,3)	5,2 (4,9 ; 5,4)	1,03 (0,96 ; 1,08)	5.03 (4.72;5.26)	5.28 (5.01;5.42)	1.05 (1.01;1.13)	0,635	0,478	0,198
<b>LF/HF</b> (médián, IQR)	1,15 (0,92;1,50)	0,91 (0,72 ; 1,20)	0,78 (0,62 ; 1,10)	1.16 (0.87;1.54)	0.94 (0.63; 1.29)	0.80 (0.67;1.04)	0,838	0,918	0,918

**Tableau 4.** Comparaison des mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque en fonction de la pharmacorésistance

- **Durée d'évolution**

Les résultats sont résumés dans le **Tableau 5**.

Dans le groupe des épilepsies anciennes, datant de plus de 10 ans, comparativement au groupe des épilepsies récentes, datant de moins de 10 ans : le SDNN, RMSSD, PNN50 et TP étaient significativement plus faibles dans le sommeil ; le LF lors de la veille était moins élevé, le SDNN ratio et le RMSSD ratio étaient plus faibles. L'âge était logiquement significativement plus élevé dans le groupe de durée d'évolution supérieure à 10 ans ( $p < 0.0001$ ) et constituait un facteur de confusion.

Les analyses chi2 identifiaient un autre possible facteur de confusion : la pharmacorésistance ( $p = 0,010$ ).

Après régression linéaire intégrant l'âge et la pharmacorésistance, le TP dans le sommeil, SDNN ratio et RMSSD ratio restaient significativement plus faibles dans le groupe

des épilepsies anciennes (respectivement  $p=0.010$ ,  $p=0.006$  et  $p=0.016$ ). Dans le groupe des épilepsies anciennes, le SDNN ratio devenait inférieur à 1 en rapport avec une forte diminution du SDNN lors du sommeil stade 2 comparé au SDNN lors de la veille. Le SDNN, RMSSD, le pNN50 et le LF lors de la veille perdaient leur significativité (respectivement  $p=0.424$ ,  $p=0,107$ ,  $p=0.197$ , et  $p=0.331$ ).

Notre étude met donc en évidence une diminution globale de la variabilité de la fréquence cardiaque lors sommeil stade 2 (représentée par la diminution de la puissance spectrale totale (TP) et du SDNN ratio sommeil/veille), associée à une moindre augmentation de l'hypertonie parasympathique nocturne (représentée par la diminution du RMSSD ratio) dans les épilepsies de plus de 10 ans.

Durée d'évolution									
	Groupe 1 (< ou = 10 ans)			Groupe 2 (>10 ans)			p		
	Veille	sommeil	Ratio	Veille	sommeil	ratio	Veille	sommeil	ratio
<b>FC</b> (médiann, IQR) bpm	75,74 (65,4 ; 80,7)	62,7 (54,4 ; 68,9)	0,85 (0,79 ; 0,91)	71,0 (62,3 ; 78,0)	62,6 (55,1 ; 68,6)	0,87 (0,81 ; 0,96)	0,068	0,842	0,084
<b>SDNN</b> (médiann, IQR) ms	40,3 (27,5 ; 65,7)	55,7 (32,5 ; 84,5)	1,27 (0,93 ; 1,65)	45,1 (30,1 ; 57,0)	39,7 (31,3 ; 60,0)	0,94 (0,78 ; 1,35)	0,849	<b>0,024</b>	<b>0,005</b>
<b>RMSSD</b> (médiann, IQR) ms	29,6 (18,1 ; 47,9)	53,4 (25,7 ; 85,9)	1,51 (1,17 ; 2,05)	29,1 (21,0 ; 44,8)	36,3 (24,4 ; 48,1)	1,25 (0,82 ; 1,77)	0,904	<b>0,039</b>	<b>0,014</b>
<b>pNN50</b> (médiann, IQR) ms	9,0 (1,16 ; 25,6)	32,7 (5,04 ; 50,5)	1,48 (0,43 ; 2,96)	8,2 (2,3 ; 25,4)	14,4 (2,5 ; 31,0)	1,28 (0,33 ; 2,20)	0,993	<b>0,050</b>	0,510
<b>LF</b> (médiann, IQR)	2,1 (1,8 ; 2,4)	2,1 (1,7 ; 2,2)	0,92 (0,86 ; 1,10)	1,96 (1,72 ; 2,21)	1,95 (1,65 ; 2,20)	0,99 (0,84 ; 1,10)	<b>0,042</b>	0,294	0,451
<b>HF</b> (médiann, IQR)	1,9 (1,6 ; 2,4)	2,3 (1,95 ; 2,8)	1,21 (1,01 ; 1,51)	1,95 (1,39 ; 2,26)	2,2 (1,7 ; 2,5)	1,14 (0,88 ; 1,53)	0,628	0,117	0,472
<b>TP</b> (médiann, IQR)	5,1 (4,9 ; 5,4)	5,3 (5,1 ; 5,5)	1,04 (0,97 ; 1,11)	5,0 (4,6 ; 5,2)	5,1 (4,9 ; 5,3)	1,03 (0,94 ; 1,09)	0,158	<b>0,014</b>	0,377
<b>LF/HF</b> (médiann, IQR)	1,22 (0,92 ; 1,51)	0,94 (0,68 ; 1,14)	0,77 (0,58 ; 1,00)	1,09 (0,90 ; 1,53)	0,92 (0,75 ; 1,27)	0,88 (0,62 ; 1,10)	0,649	0,253	0,226

**Tableau 5.** Comparaison des mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque en fonction de la durée d'évolution

- **Type d'épilepsie**

Les résultats sont résumés dans le **tableau 6**.

Le RMSSD était statistiquement plus faible dans les épilepsies temporales lors de la veille comparativement aux épilepsies extra temporales ( $p=0,013$ ). HF était statistiquement diminué dans les épilepsies temporales comparativement aux épilepsies généralisées, extra-temporales et autres ( $p=0,039$ ,  $p=0,012$  et  $p=0,042$  respectivement). Une diminution du rapport LF/HF dans les épilepsies temporales comparativement aux épilepsies généralisées et extra-temporales était également observée. L'âge et la durée d'évolution n'étaient pas différents selon le type d'épilepsie.

L'analyse complémentaire mettait en évidence une association significative entre le type d'épilepsie et trois autres variables cliniques : l'obésité ( $p=0,012$ ), la pharmacorésistance ( $p < 0,001$ ) et la présence d'une lésion cérébrale ( $p < 0,001$ ).

Après régression linéaire sur les différents facteurs de confusion retrouvés, le RMSSD, HF, LF/HF perdaient leur significativité (respectivement  $p=0,427$ ,  $p=0,137$ ,  $p=0,245$ ).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant les mesures temporelles et fréquentielles (LF, HF, LF/HF) lors du sommeil et leur ratio entre les différents types d'épilepsie. Ces résultats figurent en annexe (Annexe 1).

Au total, on ne retient donc pas de différence significative entre les mesures de la VFC selon le type d'épilepsie.

TYPE D'ÉPILEPSIE											
	Epilepsies généralisées Groupe 1 N=10	Epilepsies temporales Groupe 2 N=60	Epilepsies extra-temporales Groupe 3 N=26	Autres Groupe 4 N=22	Test de Kruskal-Wallis	1 vs 2	1 vs 3	1 vs 4	2 vs 3	2 vs 4	3 vs 4
	veille	veille	veille	veille	veille	veille	veille	veille	veille	veille	veille
<b>FC</b> (médián, IQR)	69,8 (63,4;78,9)	74,2 (63,5;84,1)	72,6 (60,0 ; 80,4)	72,8 (67,3 ; 77,5)	0,870						
<b>SDNN</b> (médián, IQR) ms	38,2 (30,1;80,8)	43,7 (27,9 ;57,0)	47,2 (30,3;65,1)	38,7 (32,4 ; 55,3)	0,537						
<b>RMSSD</b> (médián, IQR) ms	33,2 (24,8;59,2)	25,3 (16,4 ; 40,2)	40,1 (23,5;63,5)	31,7 (21,8 ; 42,6)	<b>0,036</b>	0,81	0,88	0,54	<b>0,013</b>	0,127	0,273
<b>pNN50</b> (médián, IQR) ms	13,12 (5,15 ; 33,68)	4,79 (1,14 ; 40,34)	19,37 (3,59; 34,05)	9,16 (2,64; 24,97)	0,08						
<b>LF</b> (médián, IQR)	1,89 (1,72 ; 2,3)	2,06 (1,82 ; 2,3)	2,0 (1,76 ; 2,3)	2,0 (1,8 ; 2,3)	0,440						
<b>HF</b> (médián, IQR)	1,89 (1,70 ; 2,6)	1,62 (1,35 ; 2,03)	2,0 (1,76 ;2,30)	2,2 (1,55 ; 2,6)	<b>0,020</b>	<b>0,039</b>	0,95	0,97	<b>0,012</b>	<b>0,042</b>	0,649
<b>TP</b> (médián, IQR)	5,4 (4,8 ; 5,3)	4,9 (4,6 ; 5,2)	5,1 (4,9 ; 5,3)	5,2 (4,9 ; 5,4)	0,103						
<b>LF/HF</b> (médián, IQR)	1,03 (0,78 ; 1,26)	1,31 (1,03 ;1,66)	1,04 (0,9 ; 1,26)	0,96 (0,77 ; 1,57)	<b>0,025</b>	<b>0,039</b>	0,75	0,71	<b>0,015</b>	0,060	0,77

**Tableau 6.** Comparaison des mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque lors de la veille en fonction du type d'épilepsie



## 5. DISCUSSION

Notre étude identifie la pharmacorésistance et la durée d'évolution de l'épilepsie comme facteurs de risque indépendants d'altération de la fonction autonome cardiaque nocturne.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant l'ensemble des mesures temporelles (SDNN, RSSMD, PNN50) et fréquentielles (LF, HF, TP, LF/HF) lors de la veille entre les groupes pharmacorésistants et non pharmacorésistants après régression logistique multivariée sur les facteurs confondants à savoir la durée d'évolution et le type d'épilepsie.

Quatre études ont étudié le lien entre la pharmacorésistance et les mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque mais uniquement lors de la veille (44) (45) (46) (47). Parmi celles-ci, comme dans notre étude, deux études (44) (45) n'avaient pu mettre en évidence de différences significatives concernant l'ensemble des mesures temporelles (SDNN, RSSMD, PNN50) et fréquentielles (LF, HF, TP, LF/HF) lors de la veille entre les groupes d'épilepsies pharmaco-résistantes et non pharmacorésistantes. La première étude (44) avait comparé les mesures SDNN, VLF, LF, HF entre 25 épilepsies temporales bien contrôlées et 9 épilepsies temporales pharmacorésistantes. La deuxième (45) avait comparé 18 épilepsies temporales bien contrôlée à 18 épilepsies temporales pharmacorésistantes au début du suivi et après 6,1 ans et n'avait retrouvé qu'une tendance à la diminution de l'ensemble des paramètres HRV (SDNN, LF, HF, VLF). Néanmoins, ces deux premières études avaient un faible effectif. De plus, dans l'étude de Suorsa et coll (45), les patients sélectionnés présentaient une grande hétérogénéité, et la durée d'évolution de l'épilepsie était très différente entre les épilepsies temporales bien contrôlées et les épilepsies pharmacorésistantes.

Les deux autres études (46) (47), contrairement à la nôtre retrouvaient des résultats significatifs. Yildiz et coll (46) avaient mis en évidence une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque globale (SDNN, RMSSD, HF) et une augmentation du tonus sympathique lors de la veille (augmentation de LF, et du rapport LF/HF lors de la veille) en comparant 17 épilepsies réfractaires à 20 patients épileptiques bien contrôlés. La forte diminution du SDNN était pour eux plutôt associée à une durée d'évolution supérieure à 10 ans plutôt qu'à la pharmacorésistance en elle-même. Mukherjee et coll (47) avaient montré, en comparant 31 épilepsies pharmacorésistantes avec 30 patients épileptiques bien contrôlés une augmentation de LF (52.0 vs. 37.6,  $p=0.047$ ) en faveur d'une hypertonie sympathique associée à une baisse du HF témoignant d'une diminution du tonus parasympathique (114 vs. 397,  $p=0.013$ ) dans les

épilepsies pharmacorésistantes. Il n'y avait pas de différence statistique significative entre le SDNN des deux groupes lors de la veille.

Nos résultats sont donc partiellement concordants avec les données de la littérature. Il est possible que l'hypertonie sympathique lors de la veille retrouvée lors des précédentes études (46) (47) soit finalement liée à la durée d'évolution de l'épilepsie puisque celle-ci n'avait pas été considérée comme un facteur de confusion dans ces études. Néanmoins, on ne peut exclure que, malgré des effectifs beaucoup plus importants que les précédentes études (46) (47) nous n'ayons pu mettre en évidence une différence significative concernant les mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque lors de la veille entre nos deux groupes d'épilepsies pharmacorésistantes et non pharmacorésistantes à cause d'un manque de puissance lié à un trop faible effectif ou en raison de la présence de facteurs de confusion lors de la veille non identifiés.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistique significative entre les deux groupes (épilepsie  $\leq 10$  ans ; épilepsie  $> 10$  ans) concernant les autres mesures temporelles (SDNN, PNN50) et fréquentielles (LF, HF, LF/HF) lors de la veille après régression logistique sur l'âge et la pharmacorésistance. Ces résultats diffèrent de deux études précédemment retrouvées dans la littérature (46) (48). En effet, une étude lors de la veille (46) avait retrouvé une diminution globale de la variabilité de la fréquence cardiaque associée à une augmentation du tonus sympathique lors de la veille chez 21 patients épileptiques ayant une durée d'évolution de plus de 10 ans comparativement à 16 patients ayant une épilepsie datant de moins de 10 ans. Cette étude avait trouvé que la durée d'évolution supérieure à 10 ans et la polythérapie étaient des facteurs majeurs de la diminution du SDNN. Néanmoins, l'effet seul de la durée d'évolution sur la diminution du SDNN n'avait pu être étudié puisque s'y ajoutait l'effet de la polythérapie. Une autre étude du système nerveux autonome (48) lors de la veille, basée sur l'étude de la fréquence cardiaque et la pression artérielle de base et lors d'une manœuvre d'activation sur 73 patients suivis pour une épilepsie pharmacorésistante, avait montré que les patients avec une plus longue durée d'épilepsie (23.2ans) avaient une dysfonction autonome plus sévère que les patients avec une plus courte durée d'évolution de l'épilepsie (17.5ans) ( $p < 0.05$ ). Néanmoins, cette étude n'avait pas pris en compte l'effet de la pharmacorésistance sur la fonction autonome. Notre étude diffère donc de l'étude précédente puisqu'elle a pu prendre en compte la pharmacorésistance, qui était un possible facteur de confusion.

Notre étude a mis également en évidence une diminution de l'hypertonie parasympathique nocturne dans les épilepsies de plus de dix ans. Or l'hypertonie parasympathique nocturne, décrite de façon physiologique (49) (50) (51) (52) a pour but de réduire le travail cardiaque nocturne, les résistances artérielles, les stimuli de croissance du muscle cardiaque et l'agrégation plaquettaire (50). Nous pourrions donc faire l'hypothèse que la diminution de l'hypertonie parasympathique nocturne dans les épilepsies anciennes soit responsable d'une augmentation du travail cardiaque nocturne, et puisse contribuer dans un sens aux SUDEP.

Une diminution de l'hypertonie parasympathique lors du sommeil de stade 2 et de la variabilité de la fréquence cardiaque lors de la veille avait déjà été mis en évidence chez des patients épileptiques décédés de SUDEP mais il s'agissait d'une étude portant sur une population particulière de patients présentant un syndrome de Dravet en rapport avec une mutation d'un gène codant pour une sous-unité d'un canal sodique (23). En comparant les paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque chez 10 patients épileptiques avec mutation des gènes du canal sodium étant décédés de SUDEP avec 70 patients non SUDEP épileptiques, l'étude avait mis en évidence un RMSSD et un PNN50 lors de la veille plus faibles dans le groupe des SUDEP comparé au groupe non SUDEP. Toutefois, la présence d'une mutation génétique rendait difficile l'extrapolation de ces données à la population épileptique générale.

Il se pourrait donc que l'altération de la variabilité fréquence cardiaque au cours du sommeil de stade 2 contrastant avec une veille relativement préservée et la diminution de l'hypertonie parasympathique nocturne dans épilepsies anciennes, puisse avoir un lien avec la prédominance nocturne des SUDEP.

Les épilepsies temporales, en raison de l'abondance de leurs manifestations autonomes et de leur fréquence, ont été les plus explorées (33) (29) . Alors qu'il est largement admis qu'elles puissent avoir une dysfonction autonome importante, notamment du fait de l'atteinte de l'amygdale, et de la fréquence de la participation insulaire associée (26), peu d'études ont été effectuées sur la dysfonction des autres types d'épilepsies avec néanmoins la mise en évidence d'une baisse du tonus parasympathique dans les épilepsies absences chez l'enfant (53) (54) et dans les épilepsies frontales (55) ainsi une dysfonction autonome globale dans les épilepsies réflexes (56) . Décrites comme un groupe à haut risque de SUDEP, nous aurions pu nous attendre à une dysfonction autonome cardiaque plus sévère dans les épilepsies temporales comparativement aux autres types d'épilepsies. Cependant notre étude

n'a pas mis en évidence d'atteinte dysautonomique cardiaque différentes selon les types d'épilepsie.

Notre étude a quelques limitations. Le caractère rétrospectif de l'étude rend plus difficile le recueil des données. De plus, nous n'avons pas pris en compte l'impact des traitements antiépileptiques. Or certaines molécules, notamment la carbamazépine ou la lamotrigine, ont été suspectées de pouvoir modifier certains paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque, notamment en augmentant le tonus sympathique et parasympathique (33) (29). Toutefois, cela reste à ce jour très controversé. Bien que les effectifs de notre population soient bien supérieurs à la majorité des études s'étant intéressées à ce sujet, nous ne pouvons tout de même exclure que des tailles supérieures d'effectifs auraient permis de mettre en évidence des différences significatives dans les différents types d'épilepsie.

## **6. CONCLUSION**

Notre étude met en évidence une altération franche de la fonction autonome cardiaque nocturne dans les épilepsies pharmacorésistantes et anciennes et ce indépendamment l'une de l'autre. Ces résultats sont originaux et permettent de suggérer l'hypothèse d'un lien entre cette altération de la fonction autonome cardiaque prédominante durant la nuit et la prédominance nocturne de survenue des SUDEP. Cette hypothèse devra être plus étudiée dans l'avenir. Ce travail renforce également la nécessité de plus s'intéresser à la fonction autonome cardiaque durant la veille et le sommeil des patients avec épilepsie.

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 17 janv 2017;88(3):296-303.
2. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW a. S, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 11:18-27.
3. Behr C, Goltzene MA, Kosmalski G, Hirsch E, Ryvlin P. Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2016;172(1):27-36.
4. Nashef L. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Terminology and Definitions. *Epilepsia*. nov 1997;38:S6-8.
5. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia*. oct 2014;55(10):1479-85.
6. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, 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*. 25 avr 2017;88(17):1674-80.
7. Keller AE, Whitney R, Li S-A, Pollanen MS, Donner EJ. Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in children is similar to adults. *Neurology*. 10 2018;91(2):e107-11.
8. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 11 juill 2017;89(2):170-7.
9. Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, Kelly K, Hitiris N, Brodie MJ. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurol*. juin 2006;5(6):481-7.
10. DeGiorgio CM, Markovic D, Mazumder R, Moseley BD. Ranking the Leading Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*. 21 sept 2017;8:473.

11. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: A prospective cohort study. *Neurology*. 27 févr 2001;56(4):519-25.
12. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP: Combined SUDEP Analysis. *Epilepsia*. juin 2011;52(6):1150-9.
13. Nilsson L, Farahmand B, Persson P-G, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case control study. *The Lancet*. mars 1999;353(9156):888-93.
14. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology*. 12 avr 2005;64(7):1131-3.
15. Hitiris N, Suratman S, Kelly K, Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Sudden unexpected death in epilepsy: A search for risk factors. *Epilepsy Behav*. févr 2007;10(1):138-41.
16. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: People with nocturnal seizures may be at highest risk: Nocturnal Seizures as a Risk for SUDEP. *Epilepsia*. févr 2012;53(2):253-7.
17. Novak JL, Miller PR, Markovic D, Meymandi SK, DeGiorgio CM. Risk Assessment for Sudden Death in Epilepsy: The SUDEP-7 Inventory. *Front Neurol* [Internet]. 9 déc 2015 [cité 23 mai 2020];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fneur.2015.00252/abstract>
18. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Chin A, Epps J, Gordon S, et al. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy Behav*. sept 2010;19(1):78-81.
19. Moseley BD, DeGiorgio CM. The SUDEP Risk Inventory: Association with postictal generalized EEG suppression. *Epilepsy Res*. nov 2015;117:82-4.
20. Szurhaj W, Troussière A-C, Logier R, Derambure P, Tyvaert L, Semah F, et al. Ictal changes in parasympathetic tone: Prediction of postictal oxygen desaturation. *Neurology*. 6 oct 2015;85(14):1233-9.

21. 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.* déc 2010;68(6):787-96.
22. Odom N, Bateman LM. Sudden unexpected death in epilepsy, periictal physiology, and the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsia.* oct 2018;59(10):e157-60.
23. Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symonds JD, Zuberi SM, Clegg R, Sadleir LG, et al. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia.* juill 2018;59(7):1372-80.
24. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.* oct 2013;12(10):966-77.
25. Mueller SG, Nei M, Bateman LM, Knowlton R, Laxer KD, Friedman D, et al. Brainstem network disruption: A pathway to sudden unexplained death in epilepsy? *Hum Brain Mapp.* déc 2018;39(12):4820-30.
26. Allen LA, Harper RM, Kumar R, Guye M, Ogren JA, Lhatoo SD, et al. Dysfunctional Brain Networking among Autonomic Regulatory Structures in Temporal Lobe Epilepsy Patients at High Risk of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol.* 16 oct 2017;8:544.
27. Sklerov M, Dayan E, Browner N. Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res.* déc 2019;29(6):555-66.
28. Sathyaprabha TN, Satishchandra P, Netravathi K, Sinha S, Thennarasu K, Raju TR. Cardiac autonomic dysfunctions in chronic refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* nov 2006;72(1):49-56.
29. 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.* févr 2012;53(2):272-82.
30. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology.* 1 sept 1992;42(9):1727-1727.

31. Massetani R, Strata G, Galli R, Gori S, Gneri C, Limbruno U, et al. Alteration of Cardiac Function in Patients with Temporal Lobe Epilepsy: Different Roles of EEG-ECG Monitoring and Spectral Analysis of RR Variability. *Epilepsia*. mars 1997;38(3):363-9.
32. Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. mars 1998;30(1):77-83.
33. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy: Cardiac Effects in Epilepsy. *Epilepsia*. mai 2010;51(5):725-37.
34. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1 mars 1996;93(5):1043-65.
35. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *J Am Coll Cardiol*. mars 1998;31(3):593-601.
36. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. févr 1987;59(4):256-62.
37. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 28 sept 2017;5:258.
38. 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*. 10 juill 1981;213(4504):220-2.
39. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 janv 1985;248(1):H151-3.
40. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 mars 1990;258(3):H713-21.



41. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol.* 1 nov 1975;39(5):801-5.
42. Myers KA, Sivathamboo S, Perucca P. Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? *Epilepsia.* déc 2018;59(12):2169-78.
43. Koseoglu E, Kucuk S, Arman F, Ersoy AO. Factors that affect interictal cardiovascular autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy: Role of hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav.* déc 2009;16(4):617-21.
44. Ansakorpi H. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 janv 2002;72(1):26-30.
45. Suorsa E, Korpelainen JT, Ansakorpi H, Huikuri HV, Suorsa V, Myllylä VV, et al. Heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy—A long-term follow-up study. *Epilepsy Res.* janv 2011;93(1):80-3.
46. Yıldız GU, Dogan EA, Dogan U, Tokgoz OS, Ozdemir K, Genc BO, et al. Analysis of 24-hour heart rate variations in patients with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* févr 2011;20(2):349-54.
47. Mukherjee S, Tripathi M, Chandra PS, Yadav R, Choudhary N, Sagar R, et al. Cardiovascular autonomic functions in well-controlled and intractable partial epilepsies. *Epilepsy Res.* août 2009;85(2-3):261-9.
48. Sathyaprabha TN, Satishchandra P, Netravathi K, Sinha S, Thennarasu K, Raju TR. Cardiac autonomic dysfunctions in chronic refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* nov 2006;72(1):49-56.
49. Blasi A, Jo JA, Valladares E, Juarez R, Baydur A, Khoo MCK. Autonomic Cardiovascular Control Following Transient Arousal From Sleep: A Time-Varying Closed-Loop Model. *IEEE Trans Biomed Eng.* janv 2006;53(1):74-82.
50. Mancia G. Autonomic Modulation of the Cardiovascular System during Sleep. *N Engl J Med.* 4 févr 1993;328(5):347-9.
51. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-Nerve Activity during Sleep in Normal Subjects. *N Engl J Med.* 4 févr 1993;328(5):303-7.

52. Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, Rubin BK, Pratt G, Karin J, et al. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology*. 1 juin 1995;45(6):1183-7.
53. Harnod T, Yang CCH, Hsin Y-L, Shieh K-R, Wang P-J, Kuo TBJ. Heart rate variability in children with refractory generalized epilepsy. *Seizure*. juin 2008;17(4):297-301.
54. Jansen K, Van Huffel S, Lagae L. Ictal and interictal respiratory changes in temporal lobe and absence epilepsy in childhood. *Epilepsy Res*. oct 2013;106(3):410-6.
55. Harnod T, Yang CCH, Hsin Y-L, Wang P-J, Shieh K-R, Kuo TBJ. Heart rate variability in patients with frontal lobe epilepsy. *Seizure*. janv 2009;18(1):21-5.
56. Meghana A, Sriranjini SJ, Sathyaprabha T, Sanjib S, Prathyusha V, Satishchandra P. Autonomic function in reflex and non-reflex epilepsy - an exploratory study. *Acta Neurol Scand*. juin 2016;133(6):459-65.

## 8-ANNEXES

TYPE D'ÉPILEPSIE										
	Epilepsies généralisées Groupe 1 N=10	Epilepsies temporales Groupe 2 N=60	Epilepsies extra-temporales Groupe 3 N=26	Autres Groupe 4 N=22	Test de Kruskal-Wallis	Epilepsies généralisées Groupe 1 N=10	Epilepsies temporales Groupe 2 N=60	Epilepsies extra-temporales Groupe 3 N=26	Autres Groupe 4 N=22	Test de Kruskal-Wallis
	sommeil	sommeil	sommeil	sommeil	sommeil	Sommeil/veille	Sommeil/veille	Sommeil/veille	Sommeil/veille	Sommeil/veille
<b>FC</b> (médián, IQR)	62,8 (54,3 ; 68,0)	62,1 (54,1 ; 68,6)	64,4 (53,4 ; 68,9)	63,4 (57,3 ; 68,3)	0,897	0,92 (0,83 ; 0,95)	0,85 (0,79 ; 0,91)	0,88 (0,77 ; 0,94)	0,89 (0,84 ; 0,95)	0,297
<b>SDNN</b> (médián, IQR) ms	50,8 (48,0 ; 75,8)	42,9 (26,9 ; 63,4)	44,9 (31,0 ; 81,4)	43,0 (34,5 ; 62,3)	0,246	2,0 (0,96 ; 1,45)	0,99 (0,78 ; 1,52)	1,02 (0,82 ; 1,31)	0,98 (0,76 ; 1,40)	0,717
<b>RMSSD</b> (médián, IQR) ms	56,4 (37,5 ; 86,2)	37,2 (21,1 ; 60,7)	43,2 (21,1 ; 87,5)	35,3 (26,7 ; 54,1)	0,156	1,48 (1,27 ; 1,76)	1,45 (1,07 ; 2,02)	1,25 (0,83 ; 1,81)	1,14 (0,81 ; 1,63)	0,175
<b>pNN50</b> (médián, IQR) ms	5,91 (14,93 ; 54,06)	14,05 (2,31 ; 37,37)	24,56 (1,68 ; 54,44)	14,04 (5,34 ; 34,90)	0,138	1,76 (1,30 ; 4,4)	1,44 (0,11 ; 4,00)	1,18 (0,05 ; 1,90)	0,98 (0,20 ; 2,6)	0,147
<b>LF</b> (médián, IQR)	2,0 (1,8 ; 2,2)	1,98 (1,70 ; 2,2)	1,80 (1,64 ; 2,02)	2,0 (1,6 ; 2,3)	0,170	1,00 (0,90 ; 1,10)	0,96 (0,86 ; 1,10)	0,90 (0,85 ; 1,08)	0,97 (0,85 ; 1,24)	0,794
<b>HF</b> (médián, IQR)	2,3 (2,2 ; 3,0)	2,2 (1,83 ; 2,53)	2,3 (1,79 ; 2,7)	2,1 (1,59 ; 2,6)	0,238	1,22 (1,01 ; 1,38)	1,28 (1,00 ; 1,58)	1,10 (0,93 ; 1,49)	1,03 (0,87 ; 1,31)	0,110
<b>TP</b> (médián, IQR)	5,4 (5,3 ; 5,4)	5,2 (5,0 ; 5,4)	5,0 (4,9 ; 5,4)	5,1 (4,9 ; 5,3)	0,92	1,05 (1,00 ; 1,12)	1,04 (1,00 ; 1,11)	0,99 (0,95 ; 1,12)	1,00 (0,92 ; 1,07)	0,084
<b>LF/HF</b> (médián, IQR)	0,88 (0,64 ; 1,00)	0,95 (0,72 ; 1,3)	0,83 (0,67 ; 1,04)	1,0 (0,75 ; 1,39)	0,288	0,82 (0,72 ; 1,09)	0,74 (0,57 ; 1,10)	0,81 (0,62 ; 1,00)	0,88 (0,73 ; 1,21)	0,213

**Annexe 1 :** Comparaison des mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque lors du sommeil en fonction du type d'épilepsie

## 9. RESUME

### **Etude de la fonction autonome cardiaque chez les patients avec épilepsie.**

**Introduction** : Les patients avec épilepsie présentent une altération du système nerveux autonome, notamment cardiaque. Cette atteinte pourrait représenter un facteur de risque de SUDEP, principale cause de décès chez les patients adultes épileptiques. L'objectif de notre étude était d'identifier le rôle de la durée d'évolution, de la pharmacorésistance et du type d'épilepsie dans l'atteinte dysautonomique des patients épileptiques, via l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque en période inter-ictale.

**Matériels et méthode** : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique de janvier 2017 à mars 2020 au CHU d'Amiens et de Lille portant sur des patients avec épilepsie ayant bénéficié d'un enregistrement EEG et ECG prolongé de veille et de sommeil. Les indices temporels et fréquentiels de la variabilité de la fréquence cardiaque ont été calculés au repos et lors du sommeil de stade 2, à distance d'une crise focale ou généralisée, clinique ou électrique, d'une stimulation ou d'un repas. Nous avons analysé les liens entre ces différents indices et les caractéristiques des épilepsies des patients.

**Résultats** : Cent-dix-huit patients ont été inclus. Nous avons mis en évidence une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque globale lors du sommeil stade 2 dans les épilepsies pharmacorésistantes indépendamment de la durée d'évolution et du type d'épilepsie, une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque globale nocturne associée à une moindre hypertonie parasympathique nocturne dans les épilepsies de plus de 10 ans indépendamment de l'âge et de la pharmacorésistance. Il n'a pas été mis en évidence de différences significatives concernant les mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque entre les différents types d'épilepsie après régression linéaire sur les facteurs de confusion à savoir l'obésité, la pharmacorésistance, et la présence d'une lésion cérébrale.

**Conclusion** : L'altération de la fonction autonome cardiaque est plus importante dans les épilepsies pharmacorésistantes et dans les épilepsies de longue durée d'évolution. Cette altération prédomine durant le sommeil. La prédominance nocturne de l'altération de la fonction autonome cardiaque dans les épilepsies anciennes et pharmacorésistantes renforce l'hypothèse du lien entre dysfonction autonome cardiaque et SUDEP.

**Mots clés** : Epilepsie, SUDEP, Pharmacorésistance, Système nerveux autonome, Variabilité de la fréquence cardiaque

## 10. ABSTRACT

### **Study of cardiac autonomic function in patients with epilepsy.**

**Objective:** Patients with epilepsy present an autonomic nervous system dysfunction, especially cardiac. This dysfunction could be a risk factor of SUDEP, main cause of death in adult epileptic patients. The aim of our study was to identify the role of duration of progression, drug resistance and type of epilepsy in the dysautonomic impairment of patients with epilepsy, through the study of heart rate variability in the inter-ictal period.

**Material and Methods:** We performed a retrospective multicenter study from January 2017 to March 2020 at the University Hospitals of Amiens and Lille, France, on patients with epilepsy who benefited from prolonged sleep and wakefulness EEG and ECG recording. Time and frequency indices of heart rate variability were calculated at rest and during stage 2 sleep, away from focal or generalized, clinical or electrical seizures, a stimulation or a meal. We analyzed the links between these different indices and the characteristics of patients' epilepsy.

**Results:** One hundred and eighteen patients were included. We demonstrated a decrease in global heart rate variability during stage 2 sleep in drug-resistant epilepsies independently of the duration of the course and the type of epilepsy, a decrease in the variability of the overall nighttime heart rate associated with reduced nocturnal parasympathetic hypertonia in epilepsy over 10 years of age independently of age and drug resistance. No significant difference was found in heart rate variability measures between the different types of epilepsy after linear regression on the confounding factors of obesity, drug resistance, and presence of brain injury.

**Conclusion:** Impairment of cardiac autonomic function is more important in drug-resistant epilepsy and in epilepsy of long course. This alteration predominates during sleep. The nocturnal predominance of impaired cardiac autonomic function in long-standing and drug-resistant epilepsy strengthens the hypothesis of the link between cardiac autonomic dysfunction and SUDEP.

**Keywords:** Epilepsy, SUDEP, Drug resistance, Autonomic nervous system, Heart rate variability





## **Etude de la fonction autonome cardiaque chez les patients avec épilepsie.**

**Introduction** : Les patients avec épilepsie présentent une altération du système nerveux autonome, notamment cardiaque. Cette atteinte pourrait représenter un facteur de risque de SUDEP, principale cause de décès chez les patients adultes épileptiques. L'objectif de notre étude était d'identifier le rôle de la durée d'évolution, de la pharmacorésistance et du type d'épilepsie dans l'atteinte dysautonomique des patients épileptiques, via l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque en période inter-ictale.

**Matériels et méthode** : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique de janvier 2017 à mars 2020 au CHU d'Amiens et de Lille portant sur des patients avec épilepsie ayant bénéficié d'un enregistrement EEG et ECG prolongé de veille et de sommeil. Les indices temporels et fréquentiels de la variabilité de la fréquence cardiaque ont été calculés au repos et lors du sommeil de stade 2, à distance d'une crise focale ou généralisée, clinique ou électrique, d'une stimulation ou d'un repas. Nous avons analysé les liens entre ces différents indices et les caractéristiques des épilepsies des patients.

**Résultats** : Cent-dix huit patients ont été inclus. Nous avons mis en évidence une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque globale lors du sommeil stade 2 dans les épilepsies pharmacorésistantes indépendamment de la durée d'évolution et du type d'épilepsie, une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque globale nocturne associée à une moindre hypertonie parasympathique nocturne dans les épilepsies de plus de 10 ans indépendamment de l'âge et de la pharmacorésistance. Il n'a pas été mis en évidence de différences significatives concernant les mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque entre les différents types d'épilepsie après régression linéaire sur les facteurs de confusion à savoir l'obésité, la pharmacorésistance, et la présence d'une lésion cérébrale.

**Conclusion** : L'altération de la fonction autonome cardiaque est plus importante dans les épilepsies pharmacorésistantes et dans les épilepsies de longue durée d'évolution. Cette altération prédomine durant le sommeil. La prédominance nocturne de l'altération de la fonction autonome cardiaque dans les épilepsies anciennes et pharmacorésistantes renforce l'hypothèse du lien entre dysfonction autonome cardiaque et SUDEP.

**Mots clés** : Epilepsie, SUDEP, Pharmacorésistance, Système nerveux autonome, Variabilité de la fréquence cardiaque

## **Study of cardiac autonomic function in patients with epilepsy.**

**Objective** : Patients with epilepsy present an autonomic nervous system dysfunction, especially cardiac. This dysfunction could be a risk factor of SUDEP, main cause of death in adult epileptic patients. The aim of our study was to identify the role of duration of progression, drug resistance and type of epilepsy in the dysautonomic impairment of patients with epilepsy, through the study of heart rate variability in the inter-ictal period.

**Material and Methods** : We performed a retrospective multicenter study from January 2017 to March 2020 at the University Hospitals of Amiens and Lille, France, on patients with epilepsy who benefited from prolonged sleep and wakefulness EEG and ECG recording. Time and frequency indices of heart rate variability were calculated at rest and during stage 2 sleep, away from focal or generalized, clinical or electrical seizures, a stimulation or a meal. We analyzed links between these different indices and characteristics of patients' epilepsies.

**Results** : One hundred and eighteen patients were included. We demonstrated a decrease in global heart rate variability during stage 2 sleep in drug-resistant epilepsies independently of the duration of the course and the type of epilepsy, a decrease in the variability of the overall nighttime heart rate variability associated with reduced nocturnal parasympathetic hypertonia in epilepsies over 10 years of age independently of age and drug resistance. No significant difference was found in heart rate variability measures between the different types of epilepsy after linear regression on the confounding factors of obesity, drug resistance, and presence of 'brain injury.

**Conclusion** : Impairment of cardiac autonomic function is more important in drug-resistant and in long-lived epilepsies. This alteration predominates during sleep. The nocturnal predominance of impaired cardiac autonomic function in old and drug-resistant epilepsies strengthens the hypothesis of the link between cardiac autonomic dysfunction and SUDEP.

**Keywords** : Epilepsy, SUDEP, Drug resistance, Autonomic nervous system, Heart rate variability