Étude de l'altération de la fonction autonomique cardiaque au cours des crises d'épilepsie

Carole Nouboue

▶ **To cite this version:**

Carole Nouboue. Étude de l'altération de la fonction autonomique cardiaque au cours des crises d'épilepsie. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03038251

HAL Id: dumas-03038251

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03038251

Submitted on 3 Dec 2020

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.

Université de Picardie Jules Verne

UFR de Médecine d'Amiens

Année universitaire 2019 - 2020

Thèse numéro 2020 - 135

THESE

ETUDE DE L'ALTERATION DE LA FONCTION AUTONOMIQUE CARDIAQUE AU COURS DES CRISES D'EPILEPSIE

Présentée et soutenue publiquement le 06 Octobre 2020

Par **Carole NOUBOUE**

En vue de l'obtention du

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Spécialité : Neurologie

Devant le Jury composé de :

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY	**Président du Jury**
Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN	**Rapporteur**
Monsieur le Professeur Michel LEFRANC	**Rapporteur**
Madame le Docteur Bertille PERIN	**Rapporteur**
Monsieur le Professeur William SZURHAJ	**Directeur de thèse**

Université de Picardie Jules Verne

UFR de Médecine d'Amiens

Année universitaire 2019 - 2020

Thèse numéro 2020 - 135

THESE

ETUDE DE L'ALTERATION DE LA FONCTION AUTONOMIQUE CARDIAQUE AU COURS DES CRISES D'EPILEPSIE

Présentée et soutenue publiquement le 06 Octobre 2020

Par **Carole NOUBOUE**

En vue de l'obtention du

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Spécialité : Neurologie

Devant le Jury composé de :

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY	**Président du Jury**
Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN	**Rapporteur**
Monsieur le Professeur Michel LEFRANC	**Rapporteur**
Madame le Docteur Bertille PERIN	**Rapporteur**
Monsieur le Professeur William SZURHAJ	**Directeur de thèse**

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

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce Jury, pour votre relecture et vos suggestions.

Je vous exprime ma profonde gratitude pour votre accompagnement au cours de l'internat, votre disponibilité, ainsi que pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. C'est un honneur de continuer à me former auprès de vous.

Veuillez recevoir le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Pédiatrie)
Responsable du centre d'activité "Neurologie pédiatrique"
Chef du Pôle "Femme - Couple - enfant"

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de mon Jury, et d'évaluer mon travail de thèse.

Veuillez croire en ma sincère gratitude et 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 sujet qui vous tenait à cœur, et de m'avoir accompagnée avec bienveillance et bonne humeur dans la réalisation de ce travail.

Je vous suis profondément reconnaissante pour m'avoir transmis votre passion pour l'épileptologie et la neurophysiologie clinique.

C'est un réel honneur pour moi de continuer de me former à vos côtés.

Veuillez croire en mon profond respect et ma sincère gratitude.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Michel LEFRANC

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Neurochirurgie)
Directeur du GRECO (groupement de recherche et d'études en chirurgie robotisée) UPJV

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce Jury, et de critiquer mon travail de thèse.

Pour les connaissances que vous m'avez transmises notamment lors des staffs pluridisciplinaires d'épileptologie.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A mon Maître

Madame le Docteur Bertille PERIN

Praticien Hospitalier Neurologie

Service de Neurophysiologie Clinique

Merci de me faire l'honneur d'être membre de ce Jury, et de critiquer mon travail de thèse.

Je suis très reconnaissante d'avoir pu apprendre à tes côtés, pour ton sérieux mais aussi ta sympathie, pour les notions que tu m'as transmises en épileptologie et plus globalement en Neurologie.

J'espère pouvoir continuer ma formation à tes côtés.

A mes parents,

Pour m'avoir inculqué très tôt la recherche de l'excellence, pour avoir toujours cru en moi, pour n'avoir ménagé aucun effort pour que je puisse atteindre mes objectifs, pour votre amour et votre accompagnement sans faille. Cette thèse est avant tout la vôtre.

A mon Maxime,

Pour m'avoir suivie dans cette aventure amiénoise (tu vois, ce n'est pas si mal la Picardie finalement), pour être un véritable pilier au quotidien, parce qu'avec toi tout est tellement plus facile, pour toutes tes attentions. Tu as tout mon amour.

A mes frères,

Christian, Charles et Cyrille, pour avoir toujours été des modèles à suivre, pour être venus passer Noël avec moi quand je ne pouvais pas vous rejoindre à cause des examens, pour m'avoir logée et nourrie lors des congrès et DIU, pour votre protection en toute situation. Je bénis le ciel pour vous avoir.

A Arsène ma « Jumelle »,

Pour tous les week-ends passés ensemble à Amiens ou à Lille où il faisait toujours bon de rire ensemble et de déguster tes délicieux plats, pour ta présence, ta disponibilité tes encouragements.

A ma grand – mère,

Toi qui aurais tant souhaité voir ce jour … Tu vois, j'y suis arrivée. Tu me manques beaucoup, je ne t'oublie pas.

A toutes mes Mamans et Papas, mes cousins et cousines,

Parce qu'« il faut tout un village pour élever un enfant », pour votre amour et vos attentions, vos encouragements, vos conseils, pour avoir toujours cru en moi.

A ma belle-famille,

Pour m'avoir accueillie chaleureusement, pour votre aide, votre présence, vos encouragements, pour tous ces bons moments partagés ainsi que ceux à venir.

A mes amies de la Faculté de Médecine de Dijon,

Alexandra, Anne-Clémence, Aurélie, Léa, Marion et Mathilde, pour toutes ces années et souvenirs partagés ensemble. Vous êtes chacune devenues de super médecins ! Une mention toute particulière pour Mathilde mon binôme, pour m'avoir toujours tirée vers le haut, pour avoir partagé tes « tips » avec moi et pour ta bonne humeur.

A mes amies devenues des sœurs,

Audrey, Binetou, Murielle, Roxane, Sarah, pour avoir été la famille que je me suis créée en arrivant à Dijon, pour tous ces moments partagés ici et là. Votre présence m'a toujours fait du bien, et je compte continuer de rendre visite à chacune de vous aux quatre coins du monde.

A mes amis d'enfance,

Nathan pour m'avoir toujours challengé pendant toutes ces années de collège et lycée ; Philicia pour m'avoir suivie dans tous mes travers (quoique, c'est plutôt moi qui te suis) depuis le CP ; pour ta loyauté, la garantie d'un fou rire chaque fois qu'on s'appelle ; Landry, Olivia, mes amis de toujours.

A mes cointernes,

Alexis, Cherifa, Claire, Clara, Elisa, Eva, Frédéric, Jeanne, Julia, Lydia, Mickaël, Mélodie, William et Yann ; parce que l'internat c'est quand même nettement mieux quand on a les meilleurs cointernes ! Pour votre bonne humeur, les soirées mais aussi parce que j'ai beaucoup appris de chacun d'entre vous. Une mention particulière pour Eva (mon frère ! Merci pour les gardes reprises, ta bonne humeur), Jeanne (mon acolyte de ce jour), Mélodie (parce que ça rapproche, l'épreuve de la thèse), Mickaël (parce que tu voles toujours au secours d'une cointerne dans la détresse).

Mais aussi à Camille, Pia, Justine, ça fait toujours du bien d'être accompagnée quand on termine les courriers à 23h !

Aux Neurologues :

- Les Docteurs AL KHEDR, ANDRIUTA, ARNOUX-COURSELLE, BARBAY CANAPLE, CHEN, LAMY, LECLERCQ, MASMOUDI, PERRON, POTTECHER, TIR et WIENER, pour tout ce que vous m'avez appris tout au long de ces années, en Neurologie mais pas que, pour votre professionnalisme mais aussi votre humanité. Un Merci particulier à Audrey pour ta présence toujours chaleureuse qui a illuminé bien des journées, à Emmanuel pour avoir revu avec moi les bases de la biostatistique, à Inès pour ta disponibilité et ta bonne humeur ; à Mélanie pour les connaissances partagées avec légèreté mais que je n'oublierai pas.
- Le Professeur Jean – Michel MACRON et les Docteurs CHEN, FARHAT, MERLE, PERIN, pour m'avoir fait découvrir et aimer la Neurophysiologie Clinique, mais aussi l'Epileptologie et les Neuropathies Périphériques. Pour votre patience et votre bonne humeur.
- Les Docteurs BASILLE–FANTINATO et FLAMAND pour m'avoir accueillie à l'Unité des Pathologies du Sommeil et de la Vigilance et initiée avec patience et bienveillance aux bases de la polysomnographie.
- Les Docteurs ELINANI, FLAMENT, GARCIA, HUSEIN, POL, ROOS WEIL et SUCEVEANU pour le superbe semestre passé en votre compagnie à Compiègne, pour tout ce que vous m'avez appris et la bonne ambiance de travail.

Aux Neuroradiologues,

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS et Monsieur le Docteur Serge METANBOU pour m'avoir accueillie avec bienveillance dans votre service et appris les bases de la Neuroradiologie.

Au Docteur Julien DE JONCKHEERE,

Pour ta précieuse expertise méthodologique et statistique dans le cadre de ce travail de thèse, pour ta disponibilité et ta sympathie.

Aux équipes paramédicales des différents services de Neurologie Vasculaire, Neurologie Générale, EFSN du CHU d'Amiens, ainsi que du service de Neurologie du CH de Compiègne,

Pour avoir également contribué à ma formation, pour votre patience et votre bonne humeur.

A vous qui m’accordez votre confiance, puissé-je vous donner toujours le meilleur de moi-même.

Table des matières

I. Introduction 23
1. Contexte 23
2. Manifestations cliniques végétatives des crises d'épilepsie 23
A. Description globale des signes dysautonomiques ictaux 23
B. Manifestations dysautonomiques cardiaques ictales 25
a) Tachycardie ictale 25
b) Bradycardie ictale 27
c) Asystolie ictale 27
d) Anomalies ictales de la variabilité de la fréquence cardiaque 28
3. Physiopathologie des signes végétatifs ictaux 29
4. Lien entre atteinte dysautonomique et SUDEP 30
II. Matériel et Méthodes 36
1. Population 36
2. Définitions des termes et variables d'intérêt 36
3. Méthodes 36
A. Recueil de données 36
B. Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque 38
4. Analyses statistiques 40
III. Résultats 42
1. Caractéristiques de la population 42
2. Paramètres de variabilité de la fréquence cardiaque 44
A. Effet de la localisation des crises 44
B. Effet de la latéralisation des crises 47
C. Effet de la durée de la crise 47
IV. Discussion 50
V. Conclusion 53
VI. Bibliographie 54
VII. Résumé 60
VIII. Abstract 61

ABREVIATIONS

SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy
ILAE: International Ligue Against Epilepsy
EEG: Electro – encéphalogramme
SNA : Système Nerveux Autonome
FC : Fréquence cardiaque
ELT : Epilepsie lobaire temporale
ELF : Epilepsie lofaire frontale
ECG : Electro - cardiogramme
CTCG : Crise tonico – clonique généralisée
NTS : Noyau du tractus solitaire
RAC : Réseau Autonomique Central
PGES: Postictal generalized EEG suppression / Dépression Généralisée Post - ictale
VFC : Variabilité de la fréquence cardiaque
RAC : Réseau autonome central
HTA : Hypertension artérielle
SDNN : Standard Deviation Normal to Normal
RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences
VLF: Very Low Frequencies
LF: Low Frequencies
HF: High Frequencies
HFVI: High-frequency variability index
SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
CHU : Centre Hospitalo Universitaire
CIC – IT : Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique
AVC : Accident Vasculaire Cérébral

I. Introduction

1. Contexte

L'épilepsie, « mal sacré » comme l'appelaient les grecs bien avant notre ère, est à ce jour la 2ème maladie neurologique la plus fréquente dans le monde(1). Elle concerne près de 70 millions de personnes (2) dont près de 600 000 patients en France(3). Compte tenu de ses nombreuses conséquences socio-économiques et médicales, l'OMS la considère à juste titre comme un problème majeur de santé publique. En effet, les patients atteints d'épilepsie ont un taux de mortalité trois fois supérieur à celui de la population générale(4). Cette surmortalité s'explique principalement par les accidents de la vie quotidienne (noyades, accidents de la voie publique, traumatismes crâniens)(5), l'évolution des maladies causales de l'épilepsie(4), les suicides(6) et les morts soudaines inexpliquées du patient atteint d'épilepsie (SUDEP : Sudden Unexpected Death in Epilepsy)(7) sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

En dépit du développement de nombreux outils paracliniques, le diagnostic d'épilepsie reste avant tout clinique ; d'où l'intérêt de s'intéresser à la sémiologie des crises. Cette-dernière est diverse et riche, selon que la crise soit motrice ou non, généralisée ou partielle, accompagnée ou pas d'une rupture de contact(8). Les signes cliniques varient en fonction des régions cérébrales impliquées dans le départ (zone épileptogène) et la propagation de la décharge épileptique (zones de propagation). Si les manifestations motrices ou comportementales ont été largement décrites(8), les manifestations végétatives ont longtemps été reléguées au second plan car moins « évidentes » pour l'examinateur et générant *a priori* moins de conséquences pour le patient dans sa vie quotidienne. Elles sont pourtant extrêmement fréquentes et peuvent avoir un retentissement non négligeable sur l'évolution de l'épilepsie(9). Ainsi, elles font l'objet depuis une quinzaine d'années d'une attention particulière.

2. Manifestations cliniques végétatives des crises d'épilepsie

A. Description globale des signes dysautonomiques ictaux

Tous les aspects de la fonction autonomique peuvent être altérés lors des crises d'épilepsie. Il peut s'agir de manifestations cardiovasculaires, respiratoires, gastro-intestinales, cutanées, de symptômes pupillaires, ainsi que de manifestations génito-urinaires et sexuelles (10)(9)(**Tableau 1**).

Tableau 1 : Signes et symptômes autonomiques ictaux (9)

Manifestations cardio – vasculaires : • Palpitations ; tachycardie sinusale ; arythmies cardiaques ; bradycardie ; asystolie ; douleur thoracique ; augmentation (ou diminution) de la pression artérielle
Manifestations respiratoires : • Apnée ; hyperventilation ; toux ; soupirs ; hypersécrétion bronchique ; laryngospasme aigu nocturne ; arrêt respiratoire ; œdème pulmonaire neurogénique
Manifestations gastro-intestinales : • Nausées ; vomissements ; auras épigastriques ; crachats ; faim ; borborygmes ; diarrhée ; incontinence fécale
Manifestations génito-urinaires et sexuelles : • Incontinence urinaire ; urgenturies ; augmentation de la pression intravésiculaire; sentiments érotiques et sensations génitales; érection; orgasme
Manifestations pupillaires : • Mydriase, myosis, hippus
Manifestations vasomotrices, pilomotrices et sécrétoires • Rubéfaction ; pâleur ; cyanose ; hyperhidrose ; piloérection, transpiration ; larmoiement ; Hypersalivation
Manifestations thermorégulatrices • Fièvre
Autres manifestations • Auras céphaliques

Ces signes sont le plus souvent associés à d'autres symptômes neurologiques, mais peuvent également survenir seuls, pendant des périodes plus ou moins brèves. Les symptômes dysautonomiques pourraient également être retrouvés lors des crises infra-cliniques (11). Ils

apparaîtraient dès le début ou au cours de l'évolution de la crise. Dans certains cas, notamment dans les crises temporales les patients rapportent des auras dans 62% des cas à type de piloérection, hypersalivation, crachats, frissons, urgenturie, soif (12). Ceci suggérerait que des modifications de l'activité du système nerveux autonome pourraient être utiles pour détecter précocement la survenue des crises d'épilepsie.

Parmi ces signes végétatifs, certains prédomineraient lors de crises focales temporales, notamment les vomissements ictaux qui seraient associés à une localisation temporo-mésiale(13). La mydriase unilatérale elle serait fréquente dans les crises temporo-occipitales ou les crises frontales dans les épilepsies bénignes de l'enfant (14). Concernant la latéralisation, des signes tels que les nausées, crachats, urgenturies ictales(15) et phénomènes orgasmiques (16) seraient plus fréquemment associés à l'hémisphère non dominant. Mais la question de la latéralisation de ces symptômes reste très controversée dans la littérature(17)(18)(19)(20).

Les manifestations dysautonomiques ictales seraient également importantes dans les crises du nouveau-né et du nourrisson(9) où elles peuvent même représenter la seule manifestation clinique. Chez les enfants, lorsqu'ils sont au premier plan, les signes végétatifs pourraient orienter vers un diagnostic syndromique tel que le syndrome de Panayiotopoulos(21).

B. Manifestations dysautonomiques cardiaques ictales

Elles prédominent largement dans les manifestations végétatives ictales, et sont également les mieux étudiées.

a) Tachycardie ictale

Il s'agit de la manifestation autonomique ictale la plus fréquente. Sa définition dans la littérature, lorsque précisée par les auteurs, est assez hétérogène : fréquence cardiaque (FC) > 100 bpm(22)(23), FC > 120 bpm(24)(25), FC > 140 bpm(26), élévation de la FC >10-15 bpm par rapport à l'état pré-critique(27), accélération « significative » de la FC … La définition la plus fréquente est néanmoins celle d'une FC > 100 bpm. Selon une revue de la littérature (28) près de 82% des crises d'épilepsie s'accompagneraient d'une tachycardie, tout type de crise et d'épilepsie confondus. Cette tachycardie est rarement sévère, et le plus souvent asymptomatique. Elle prédominerait dans les crises tonico-cloniques généralisées (73 –

100%) suivie des crises focales (> 71%) et ne serait jamais retrouvée dans les absences. Dans les épilepsies focales, cette tachycardie serait plus fréquente dans les épilepsies temporales (62 – 93% des crises) qu'extra-temporales (11 – 80% des crises) ; et dans les épilepsies temporales, elle semble d'apparition plus précoce lorsque la crise débute à la face mésiale. Le pattern d'accélération de la fréquence cardiaque est également différent selon le type de crise. Dans les crises frontales, l'accélération cardiaque est plus brutale, atteignant son maximum en 23 +/- 26 secondes, mais est moins importante (en moyenne 119 +/-20 bpm) que dans les crises temporales, où le maximum (en moyenne 135 +/- 19 bpm) est atteint en 48 +/- 45s(29).

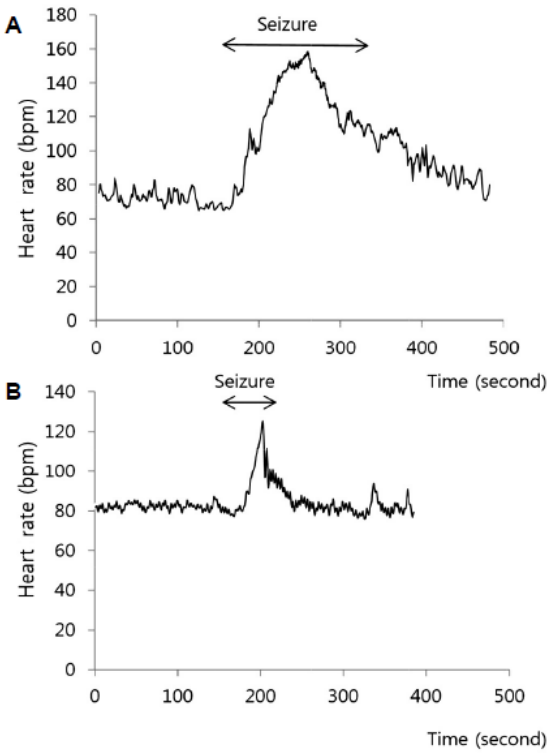

Figure 1 : *Variations de fréquence cardiaque (FC) dans deux groupes d'épilepsie. (A) Variation de la FC dans l'épilepsie lobaire temporale (ELT). (B) Variation de la FC dans l'épilepsie lobaire frontale (ELF). Dans le cas de l'ELT, la tachycardie est plus importante et prolongée que dans l'ELF (29)*

La tachycardie survient habituellement dans les 30 premières secondes de la crise. Pour 23 à 70% des patients, elle pourrait précéder le début de la crise avec un délai moyen de 10 secondes par rapport au début de la crise définie par l'électro-encéphalogramme (EEG). Cela reste cependant difficile à affirmer car les premières modifications sur l'EEG de surface ne reflètent pas toujours le début réel de la crise. Certaines observations avec des enregistrements

de crises par électrodes profondes ont tout de même montré une tachycardie précédant le début de la décharge critique visible(27) posant la question de la relation entre l'augmentation du tonus sympathique et le déclenchement des crises (30). Enfin, selon une étude de Moseley et coll. (9)(76 patients, 218 crises), la survenue d'une tachycardie ictale serait associée de manière significative à une généralisation secondaire des crises, à une pharmacorésistance, une hypoxémie ictale et une imagerie cérébrale normale.

b) Bradycardie ictale

Elle est beaucoup moins fréquente que la tachycardie (1.4% des 145 patients dans la cohorte de Leutmezer et coll.) (20) et moins bien définie dans la littérature. Néanmoins la bradycardie ictale serait principalement rencontrée dans les épilepsies temporales, peu latéralisatrice et surviendrait le plus souvent lorsqu'il y a une association d'activité épileptique bi-hémisphérique(24).

c) Asystolie ictale

Les crises asystoliques sont rares, et concernent 0.27 à 4% des crises (31). Elles s'observent uniquement dans les épilepsies focales, essentiellement temporales (80% des cas), voire frontales (6-10%) ou insulaire (3-5%)(32). Ces crises asystoliques seraient plus souvent observées lors des crises latéralisées à gauche (62% des cas) et apparaîtraient assez tardivement dans l'évolution de l'épilepsie (délai moyen 18+/-13 ans) même si elles étaient présentes dès le début de l'épilepsie dans 27% des cas. Leur présentation clinique peut être trompeuse, évoquant des syncopes. L'asystolie ictale serait significativement associée à une durée de crise plus courte (33).

Son mécanisme reste incertain, même si elle serait probablement la conséquence d'une augmentation du tonus vagal, par propagation de la décharge aux centres respiratoires du tronc cérébral. Ces asystolies sont souvent assez prolongées et dans la revue effectuée par Tényi et al (32), leur durée moyenne était de 18 +/- 14s.

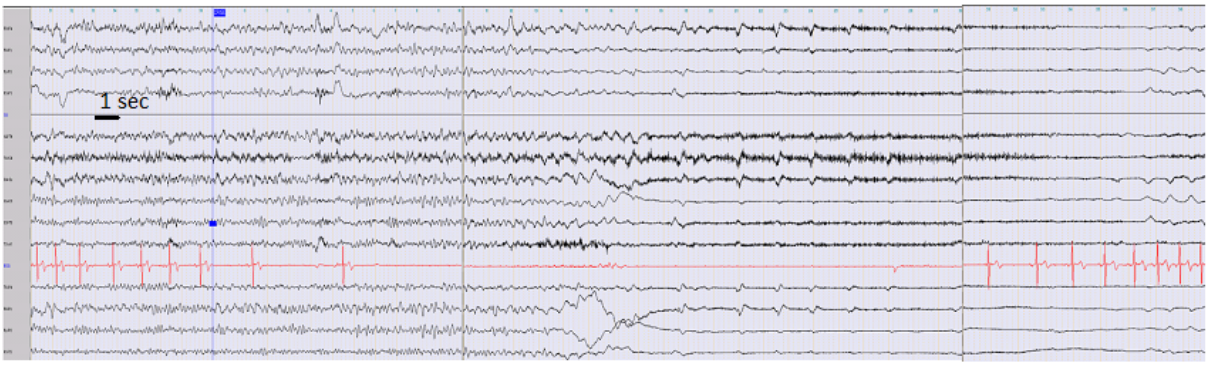

Figure 2 *: Illustration d'une décharge rythmique qui précède l'installation d'une bradycardie sur l'électrocardiogramme (ECG) puis d'une asystolie (Szurhaj 2019)*

d) Anomalies ictales de la variabilité de la fréquence cardiaque

L'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est basée sur l'analyse des intervalles RR (durée en ms séparant 2 pics consécutifs d'ondes R sur l'ECG). En situation physiologique, ces intervalles RR ne sont pas strictement réguliers, et varient de quelques ms, selon les influences hormonales et du système nerveux autonome (SNA) par les branches sympathiques et parasympathiques qui innervent le cœur. Cette double innervation sympathique et parasympathique se fait selon un équilibre dynamique et constamment ajusté. Lorsque la composante sympathique est dominante on observe une tachycardie, et une bradycardie lorsque c'est la composante parasympathique qui prévaut. De l'analyse de cet intervalle RR, découlent différentes mesures dont la FC, des mesures temporelles (36) (37), fréquentielles(38)(39)(40), graphiques(41)(42). Cette méthode a déjà été exploitée par plusieurs équipes, pendant la crise et en période inter-ictale (43)(44)(45)(46). L'étude de la VFC a permis de mettre en évidence l'existence d'une hypertonie sympathique en période pré-ictale immédiate sur une fenêtre de 5 minutes, au moyen de paramètres de VFC (index cardio-sympathique, mesures fréquentielles) (35).

D'autres modifications électrocardiographiques ont également été décrites au cours des crises, notamment des modifications de l'intervalle QT, soit sous forme d'un allongement dans 4,8% des crises(33), soit sous forme d'un raccourcissement. Des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire auraient également été observés au cours des crises temporales(34).

3. Physiopathologie des signes végétatifs ictaux

La plupart des signes végétatifs sus-décrits prédomineraient lors des crises temporales et notamment temporo-mésiales(20) ; ceci suggérerait la place importante du système limbique dans leur physiopathologie. Ainsi les modifications autonomiques ictales seraient probablement dues à une excitation ou à une inhibition directe du système limbique et des systèmes corticaux impliqués dans la genèse de la crise puis la propagation de la décharge épileptique aux structures qui constituent le réseau autonome central (*RAC*).

Le RAC est un circuit étendu allant du cerveau antérieur au tronc cérébral, à travers lequel le cerveau contrôle des réponses généralisées autonomes, viscéromotrices, neuroendocriniennes, douloureuses et comportementales. Anatomiquement, les composantes du RAC sont les suivantes : 1) les structures corticales que sont l'insula, le gyrus cingulaire antérieur et les régions pré-frontales ventro-médiales 2) l'amygdale et le noyau du lit de la strie terminale, 3) l'hypothalamus, 4) la matière grise péri-aqueductale du mésencéphale, 5) le noyau péribrachial de Kölliker - Fuse au sein de la protubérance, 6) le noyau du tractus solitaire, et 7) la zone réticulaire intermédiaire dans la moëlle épinière surtout la moëlle ventrolatérale(47). (**Figure 3**)

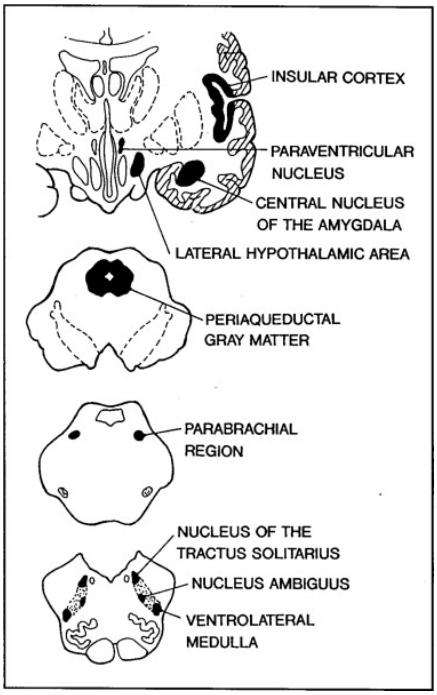

***Figure 3** : Schéma des régions les plus importantes du réseau autonome central (RAC) et leurs localisations au sein du cerveau humain. Les voies ont été retirées par soucis de clarté (47)*

Les cortex insulaire et préfrontal médial, l'hippocampe et l'amygdale sont des voies d'entrée majeures pour le relai de l'activité corticale au RAC dans l'hypothalamus, la protubérance et la moelle épinière.

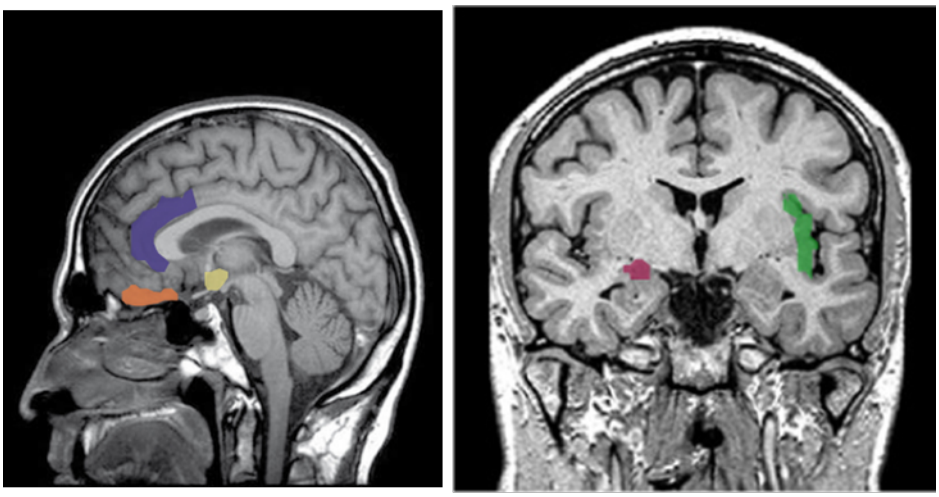

***Figure 4** : Localisations des structures cérébrales impliquées dans le réseau autonome central (RAC). Sur la coupe sagittale (gauche) en orange : le cortex pré-frontal ventro-médial ; en violet : le gyrus cingulaire antérieur ; en jaune : l'hypothalamus. Sur la coupe coronale (droite) en rose : l'amygdale ; en vert : le cortex insulaire.*

Ces différentes structures étant interconnectées les unes aux autres(47)(48)(45), on pourrait imaginer qu'au cours d'une crise d'épilepsie, qu'elle soit focale ou généralisée, la décharge électro-chimique au départ de la zone épileptogène se propage et perturbe entre autres, l'activité des structures corticales, sous-corticales et profondes du RAC notamment du tronc cérébral. Or une altération des centres cardiorespiratoires pourrait entraîner une hypoventilation d'origine centrale, qui elle-même serait responsable d'une hypoxémie ictale et d'une hypercapnie (33). Par ces mécanismes, certaines décharges épileptiques pourraient ainsi être à l'origine de la défaillance cardio-respiratoire survenant dans les SUDEP.

4. Lien entre atteinte dysautonomique et SUDEP

La SUDEP correspond à un décès soudain et inattendu chez un patient atteint d'épilepsie, survenant sans traumatisme ni noyade, ne faisant pas suite à un état de mal épileptique documenté et sans autre cause évidente de décès(49). Elle est responsable de 8 à 17% de

décès des patients atteints d'épilepsie, avec une incidence plus importante chez les 20-45 ans(50).

Cette entité représente un réel enjeu dans la prise en charge des patients atteints d'épilepsie. Bien que de nombreuses équipes se soient intéressées à ce sujet ces dernières décennies(50)(51)(49)(52)(53) le mécanisme des SUDEP reste incomplètement élucidé à ce jour. Les manifestations ictales telles que la brady-arythmie et l'asystolie ont été initialement soupçonnées d'être impliquées dans les mécanismes conduisant à la SUDEP. Cependant dans la plupart des crises, 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.

Au cours de l'étude pilote MORTEMUS, l'analyse de 11 cas de SUDEP survenues au cours d'enregistrements vidéo-EEG dans des unités d'épileptologie a permis d'observer que tous les sujets avaient présenté une crise tonico-clonique généralisée (CTCG) suivie d'une tachypnée et d'une tachycardie en post-ictal immédiat, transitoire, puis une bradycardie. Il en résultait une dysfonction cardiaque se soldant plusieurs minutes plus tard par une asystolie précédée d'une apnée terminale.

Trois principaux mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour tenter d'expliquer la physiopathologie de cette entité(9):

- **Sur le plan cardiaque**, l'hypertonie sympathique ictale associée à une hypotonie parasympathique, lorsqu'elles sont prolongées augmenteraient le risque d'arythmie cardiaque. A l'inverse, une prédominance du tonus parasympathique résulterait en une asystolie. De plus, certains travaux ont illustré l'existence d'une composante génétique dans certaines épilepsies (54) : en appliquant une stratégie de clonage à de grandes familles avec épilepsie de transmission autonomique dominante, plusieurs gènes ont été identifiés dont la majorité coderait pour des canaux ioniques neuronaux (SCN1A, SCN1B, SCN2A, KCNQ2, KCNQ3 …). Certains de ces gènes impliqués sont co-exprimés dans le cerveau et le cœur (55). Cette colocalisation a été incriminée dans le risque accru de SUDEP chez les patients atteints du syndrome de Dravet (syndrome rare dû à une mutation des gènes SCN1A et SCN1B codants pour une sous-unité de canal sodique) présenteraient un surrisque de SUDEP(62). De même, certains gènes liés aux pathologies cardiaques (syndrome du QT long) seraient plus fréquents chez les patients décédés de SUDEP (49)(55).

- **Sur le plan respiratoire**, la propagation de la décharge épileptique aux centres respiratoires du tronc cérébral serait responsable d'une apnée ou d'un laryngospasme. On pourrait raisonnablement émettre l'hypothèse qu'une réduction de la circulation pulmonaire entraîne une diminution des échanges gazeux pulmonaires ou qu'un œdème neurogène se produit. Ce-dernier a été rapporté dans les résultats d'autopsie de cas de SUDEP (56) et pourrait être lié à une hyperstimulation du système sympathique.
- **Au niveau cérébral**, en plus de la propagation de la décharge épileptique aux centres cardio-respiratoires sus-mentionnée, certains neurotransmetteurs pourraient avoir un rôle non négligeable. En effet, la sérotonine joue un rôle clé dans l'augmentation de la fréquence respiratoire en réponse à une hypercapnie. Or certaines crises d'épilepsie s'accompagneraient ou seraient suivies d'une modification du taux de sérotonine, d'adénosine ou d'opiacés. Il en résulterait une réponse centrale inadaptée en cas d'hypoxémie-hypercapnie (57).

Un autre marqueur potentiel de SUDEP est la dépression généralisée post-ictale (PGES) sur l'EEG (voir **Figure 5**). Elle suggère une inhibition des neurones corticaux qui s'étendrait aux structures sous-corticales et du tronc cérébral. La PGES traduit donc un « shutdown » électrique profond(58), associé à une dysfonction respiratoire plus importante, des troubles du réveil et de la régulation autonomique (59). Toutefois la probabilité de survenue de cette PGES serait assez variable d'une CTCG à l'autre y compris chez un même patient(60). Sa durée est également variable, et lorsqu'elle est prolongée (> 20s) serait corrélée à un risque plus élevé de SUDEP(9). Tout ceci explique pourquoi une CTCG peut être fatalement différente de plusieurs autres.

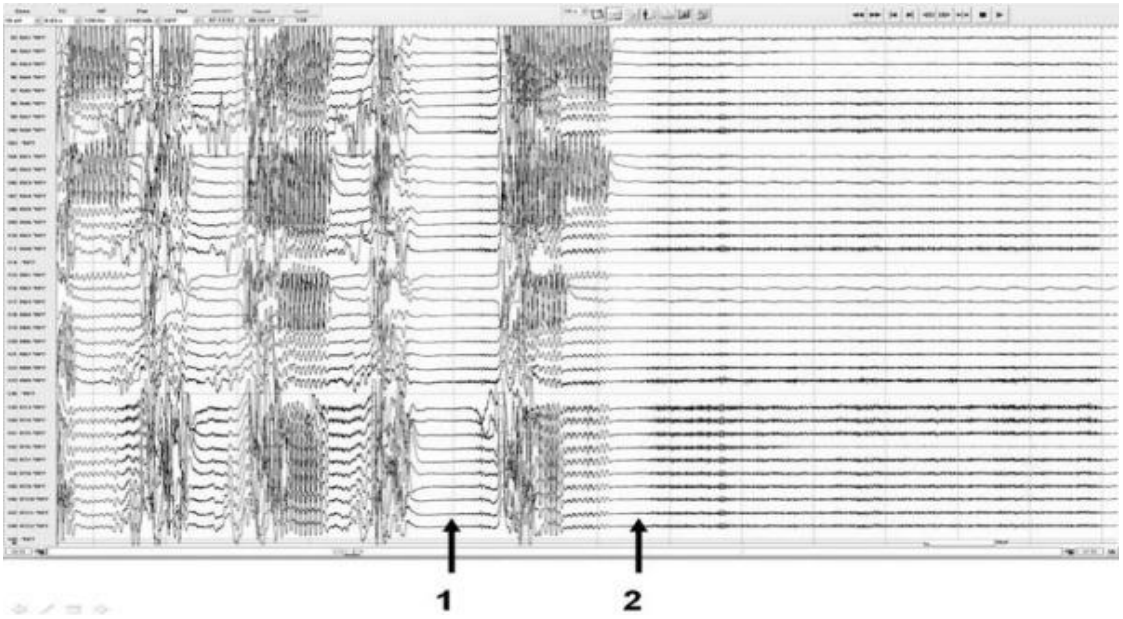

Figure 5 *: Enregistrement d'une crise tonico-clonique généralisée (CTCG) au cours d'une exploration intracrânienne d'un patient présentant une épilepsie temporale cryptogénique. 1. Une première suppression de l'activité cérébrale avant la survenue de la phase tonico-clonique généralisée. 2. Début de la PGES à proprement parler.(61)*

Ainsi, ces données suggèrent que les SUDEP seraient consécutives à une altération dysautonomique post-ictale très importante, survenant chez des patients probablement prédisposés (susceptibilité génétique), dans les suites de crises particulières (CTCG accompagnées de PGES) survenant probablement dans des conditions là encore particulières (période nocturne, décubitus ventral, absence de témoins) (**Figure 6**).

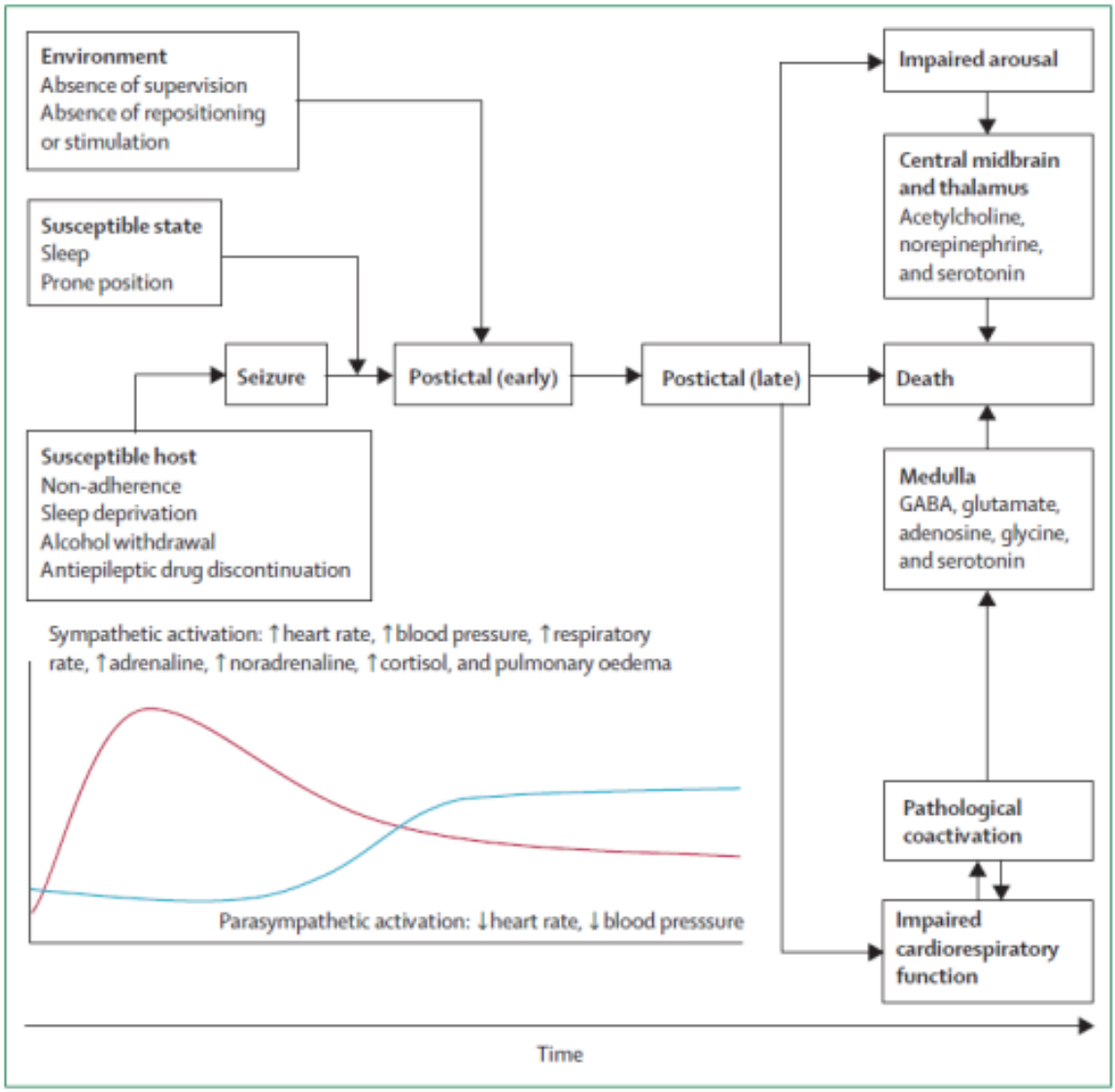

Figure 6 *: Proposition de modèle physiopathologique de SUDEP par Devinsky et coll. (49)*

La mise en place de mesures préventives des SUDEP (49) nécessiterait tout d'abord de bien comprendre leur mécanisme, mais aussi d'identifier les patients, les crises et les situations pouvant favoriser leur survenue.

Dans un précédent travail de l'équipe(63), nous nous sommes intéressés à l'identification de facteurs de risque d'atteinte dysautonomique plus importante en période inter-ictale chez les patients atteints d'épilepsie. Pour cette étude, l'objectif était de caractériser les crises d'épilepsie associées à une atteinte dysautonomique ictale et post-ictale plus importante notamment en termes de localisation, de latéralisation et de durée de la crise.

Nous avons émis l'hypothèse que l'atteinte dysautonomique ictale serait plus importante pour les crises focales temporo péri-sylviennes ; c'est-à-dire impliquant l'insula de façon importante, cette région ayant souvent été incriminée dans les atteintes dysautonomiques. Nos objectifs secondaires étaient d'une part de vérifier si les crises latéralisées à droite entraînent une activation sympathique plus importante, et d'autre part d'évaluer si l'importance de l'atteinte dysautonomique ictale était corrélée à la durée de la crise ; avec l'hypothèse qu'une crise particulièrement prolongée pourrait entraîner une perturbation dysautonomique post-ictale plus importante et donc favoriser la survenue d'une SUDEP.

II. Matériel et Méthodes

1. Population

Nous avons réalisé une étude prospective multicentrique portant sur les patients inclus dans le protocole EPICARD, hospitalisés dans les unités d'exploration des épilepsies des CHU d'Amiens et de Lille entre Octobre 2016 et Juin 2019 pour réalisation d'une vidéo – EEG d'au moins 24H.

Les critères d'inclusion étaient : un âge ≥18 ans ; la nécessité d'un enregistrement continu de l'EEG et de l'ECG décidée par l'équipe médicale prenant en charge le patient à visée de soins du patient ; l'enregistrement d'au moins une crise épileptique parfaitement identifiée sur l'EEG ; la non-opposition du patient à l'exploitation de ses données de vidéo-EEG.

Les critères d'exclusion étaient : une qualité de signal ECG insuffisante pour l'analyse, un rythme cardiaque non sinusal, l'existence d'un Pacemaker, la présence de crises asystoliques, une période basale ou post-crise trop brève (par exemple du fait de la survenue d'une crise rapprochée).

2. Définitions des termes et variables d'intérêt

Le diagnostic de l'épilepsie ainsi que des types d'épilepsie répondent aux dernières recommandations de l'ILAE (64)(8). Nous avons retenu comme seuil de tachycardie celui le plus fréquemment retrouvé dans la littérature, soit une fréquence cardiaque > 100 bpm (Eggleston 2014).

3. Méthodes

A. Recueil de données

Recueil de données électrophysiologiques

Les enregistrements vidéo-EEG ont été réalisés à l'aide de 25 électrodes de scalp (placées sur le cuir chevelu selon le système international 10-20) ou d'électrodes intracérébrales implantées de manière stéréotaxique, placées selon un schéma défini uniquement dans le cadre d'un bilan pré-chirurgical de leur épilepsie. Simultanément, un enregistrement continu de l'ECG par le biais de 2 électrodes autocollantes thoraciques précordiales a été effectué. Les

signaux biologiques ont été acquis avec une fréquence d'échantillonnage de 256 ou 512 Hz, avec le logiciel SystemPlus Evolution (Micromed®, Italy). De façon continue, les patients ont été filmés par 2 caméras selon des angles de vue différents.

Tous les tracés ont été relus par un neurophysiologiste expert. Ces relectures ont été effectuées via le logiciel SystemPlus (Micromed®, Italy) avec une bande passante 0,5-70 Hz pour les EEG de surface et 0,5-200 Hz pour les EEG intracrâniens. Les débuts et fins de crise ont été annotés par 2 médecins (CN et WS, avec une relecture systématique par WS).

Pour chaque crise, nous avons sélectionné une période de 20 minutes autour de la crise : 5 minutes avant le début de la crise + la durée de la crise + 15 minutes après la fin de la crise lorsque c'était possible ; le cas échéant, nous avons extrait la portion de tracé post-critique disponible. Le début de la crise était défini comme le moment du début de la décharge électroencéphalographique au cours d'une crise clinique, ou du premier symptôme clinique visible sur l'enregistrement vidéo, selon l'évènement le plus précoce.

Recueil des données cliniques

Les données cliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux patients des CHU d'Amiens et de Lille. Les variables suivantes ont été recueillies :

- Les caractéristiques démographiques : le sexe, la date de naissance, l'âge au moment du début de l'épilepsie ainsi que lors de la réalisation de la vidéo-EEG.
- Les variables cliniques : les facteurs de risques d'altération du système nerveux autonome(65)(66) (consommation chronique d'alcool, hypertension artérielle (HTA), diabète, obésité, dyslipidémie, insuffisance cardiaque chronique, syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS), présence d'un tabagisme actif), la présence d'un syndrome anxiodépressif (67), la prise de certains traitements susceptibles d'altérer le système nerveux autonome (cardiotropes, psychotropes, antidépresseurs), les traitements antiépileptiques en cours lors de la vidéo-EEG.
- Les variables relatives à l'épilepsie : le type d'épilepsie, la latéralisation du foyer épileptogène, sa durée d'évolution, la fréquence des crises et la présence d'une lésion cérébrale sur la dernière IRM disponible notamment d'une sclérose hippocampique (susceptible d'altérer le système nerveux parasympathique(68)).

Les épilepsies ont été regroupées en différentes catégories, selon qu'elles étaient généralisées ou focales. Nous avons subdivisé les épilepsies focales en 4 principaux groupes : 1)

Epilepsies lobaires temporales ; 2) Epilepsies lobaires frontales ; 3) ; Epilepsies focales temporo-périsylvienne ; 4) Autres épilepsies focales.

Les crises focales étaient latéralisées tantôt à l'hémisphère gauche tantôt à l'hémisphère droit. Un 3ème groupe a été constitué pour les épilepsies multifocales ou dont la latéralisation était indéterminée.

La durée des crises a été classée selon 3 catégories : ≤ 1 min ; > 1 min et ≤ 2 min ; et > 2 min.

La durée d'évolution de l'épilepsie a été séparée en 2 groupes (≤ à 10 ans et > 10 ans) pour l'étude.

La fréquence des crises a été évaluée sur les 3 mois précédant la vidéo – EEG. Nous avons considéré 4 catégories : 1) Quotidienne : ≥ 1 crise par jour ; 2) Hebdomadaire : < 1 crise par jour et ≥ 4 crises /mois ; 3) Mensuelle : ≥ 1 crise par mois et < 4 crises / mois ; 4) < 1 crise / mois.

Enfin, les anomalies présentes sur l'IRM cérébrale et retenues comme telles pour l'étude étaient : l'existence d'une sclérose hippocampique ; autres anomalies congénitales (malformatives) et autres anomalies acquises (post-traumatiques, AVC, etc.).

B. Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque

Elle a été effectuée par le Dr DE JONCKHEERE Julien, chercheur dans l'unité INSERM CIC-IT 1403 du Pr LOGIER au CHRU de Lille. A partir de l'ECG des patients, une détection automatique des ondes R a été effectuée, puis différentes mesures explorant la VFC ont été calculées :

- La **fréquence cardiaque (FC)**, qui est inversement corrélée à l'intervalle RR (ms).
- Mesures temporelles de la VFC :
    - **SDNN** (*Standard Deviation Normal to Normal*) : Il s'agit de l'écart-type de l'intervalle RR sur toute la période d'enregistrement. Il renseigne sur la variabilité globale, reflétant aussi bien l'activité parasympathique que sympathique du SNA(36).

- **RMSSD** (*Root Mean Square of the Successive Differences*) : Il s'agit de la moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque. Il représente la variabilité à court terme, et donc la variabilité dans les hautes fréquences de la densité spectrale du signal des RR, principalement d'origine parasympathique(37).

- Mesure graphique de la VFC : **HFVI** (*High Frequency Variability Index*) : Cet index développé par l'équipe du CIC-IT de Lille(69) permet d'évaluer l'évolution du tonus vagal grâce à la VFC. Le signal ECG acquis est analysé par un algorithme de traitement de signal continu qui détecte automatiquement les pics R(42)(41)(70). Après filtrage, le signal est normalisé pour éviter la variabilité inter-sujets. Ensuite on filtre le signal R-R normalisé pour conserver les fréquences entre 0.15 Hz et 0.4 Hz réflétant l'activité parasympathique. Un calcul d'aire entre minimum et maximum de la courbe est effectué.

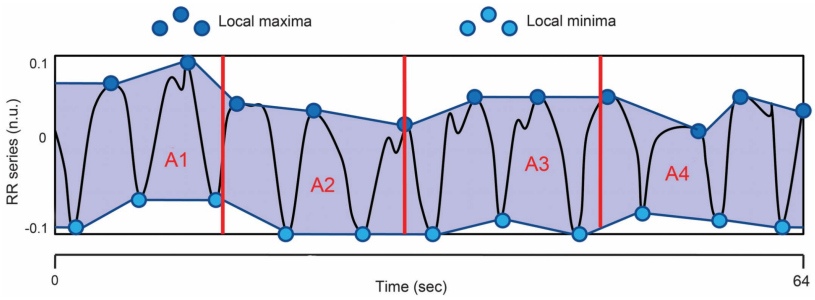

***Figure 7** : Minimum et maximum locaux sur une fenêtre de 64 secondes(71)*

L'aire en dessous de la courbe (AUC) est alors calculée pour les 4 fenêtres de 16 secondes composant la fenêtre totale de 64 secondes. Le minimum de ces aires est alors utilisé pour définir l'indice HFVI compris entre 0 et 100.

Ces différentes mesures ont été extraites 1 minute avant le début de la crise (= valeur basale), à la fin de la crise, puis 2 minutes, 4 minutes, 8 minutes et 15 minutes après la fin de la crise.

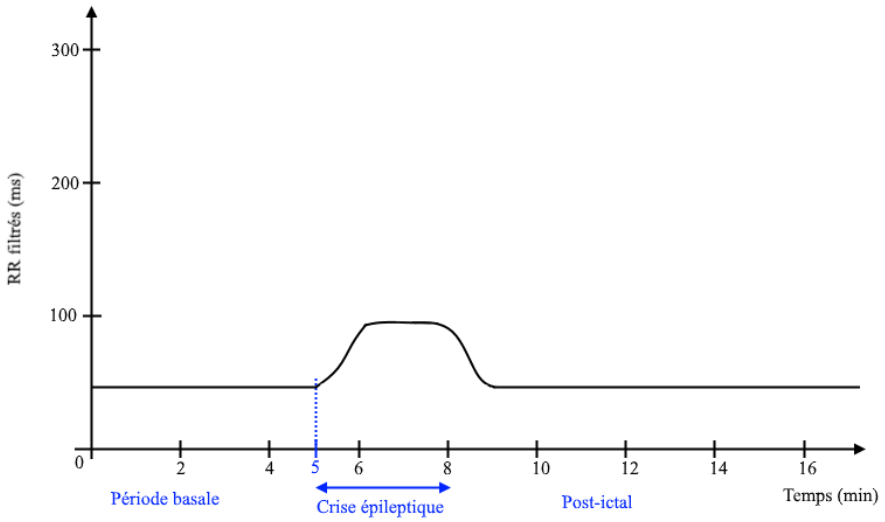

Figure 8 *: Schéma illustrant l'évolution dynamique de l'intervalle RR en période ictale, tel que visualisée sur le logiciel d'analyse des paramètres de VFC. Les 5 premières minutes (en abscisse) représentent la période pré – ictale ; suivie de la crise d'une durée variable (fixée ici de façon arbitraire à 3 minutes pour l'exemple), puis de la période post – ictale immédiate.*

4. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites sous forme de médiane (1^{er} – $3^{ème}$ quartile). Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de fréquences et de pourcentages.

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

- Localisation de la crise (temporales, frontales, temporo-périsylviennes, autres épilepsies focales)
- Latéralisation (Droite, gauche, bilatérales/non connues)
- Durée de la crise d'épilepsie ($\leq$ 1 min ; > 1 min et $\leq$ 2 min ; et > 2 min)

Ensuite, pour chaque critère, un test du χ^2 (ou Fisher exact si nécessaire) a été utilisé pour étudier la répartition homogène des différents facteurs confondants entre les groupes (sexe, facteurs de dysautonomie, anomalies à l'IRM cérébrale, fréquence des crises, localisation et latéralisation des crises).

En cas de répartition non homogène, une régression linéaire intégrant les facteurs confondants a été effectuée afin de vérifier si les paramètres numériques restaient significatifs. Pour

chaque test, un seuil de 0.05 été retenu pour établir la significativité. Dans les cas où c'était nécessaire, une correction de Bonferroni a été appliquée.
Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (version 22.0 ; IBM, Armonk, NY).

Tous les patients ont été informés et ont donné leur consentement écrit pour l'exploitation des données. Ils font partie de la cohorte EPICARD, qui a obtenu l'accord du CPP Nord-Ouest IV: n°2017-A00114-49.

III. Résultats

1. Caractéristiques de la population

Sur la période de Juin 2016 à Octobre 2019, 220 crises d'épilepsie (108 patients) ont été intégrées dans le protocole EPICARD, et ont donc été étudiées selon nos critères d'inclusion et d'exclusion. Finalement seules 98 crises ont pu être retenues pour notre étude, le principal facteur limitant étant le manque de qualité du signal ECG analysable (**Figure 9**).

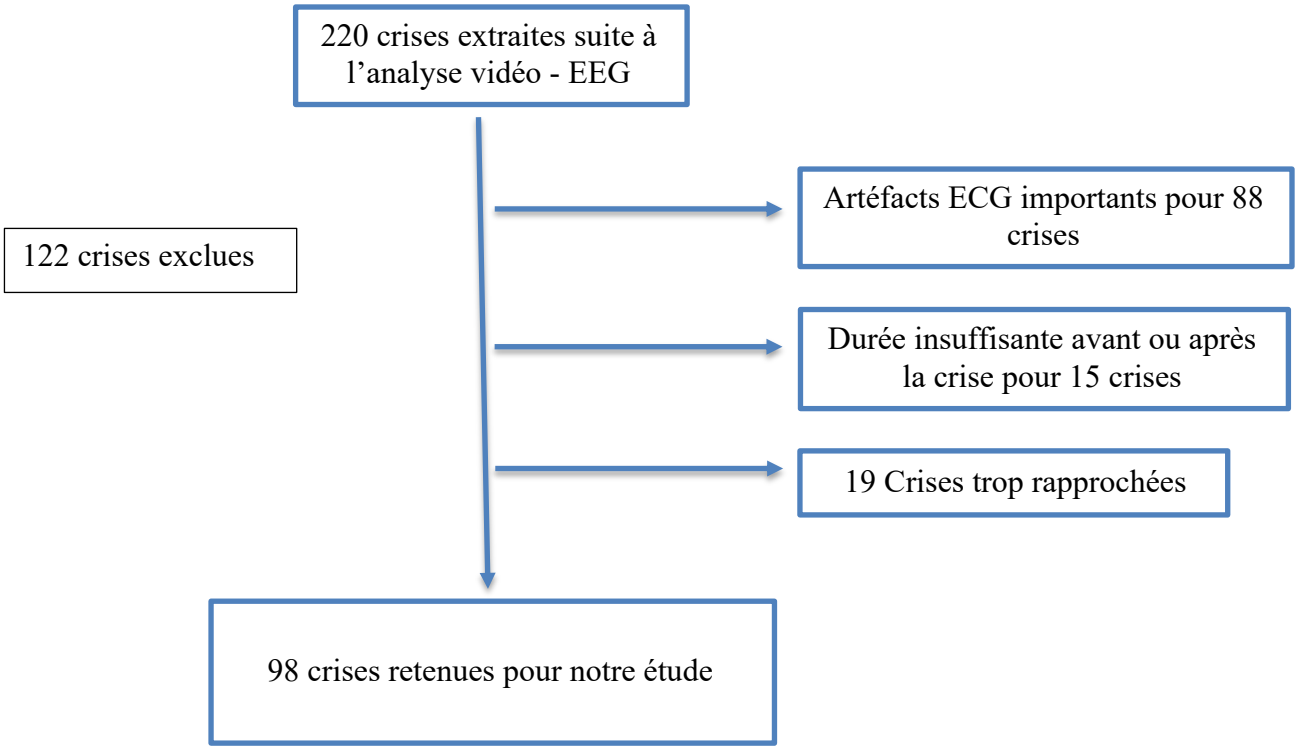

Figure 9 *: Diagramme de Flux*

Ces 98 crises étaient issues de 59 patients (âge moyen 35 ± 13 ans ; 31 femmes) dont 12 (20 %) patients amiénois. Les caractéristiques de notre population sont détaillées dans le **Tableau 1**.

Parmi ces crises, près de 98% étaient des crises focales, dont 35.41% étaient latéralisées à droite, 46.87% latéralisées à gauche, et 17.7% de ces crises étaient de latéralisation bilatérale ou indéterminée. Deux de ces crises ont été recueillies par stéréo-électroencéphalographie (SEEG).

Tableau 1. Descriptif de la population et de ses caractéristiques

Patients (N = 59)		
	Nombre	Fréquence (%)
Sexe (n)		
Homme	28	47.5%
Femme	31	52.5%
Âge de début de l'épilepsie (moy ± SD, années) (Min – Max)	17 ± 12 0 – 66	
Âge au moment de la vidéo – EEG (moy ± SD, années) (Min – Max)	35 ± 13 18 – 77	
Durée moyenne d'évolution (moy ± SD, années) (Min – Max)	17 ± 12 1 – 52	
Patients ayant des facteurs de dysautonomie (n)	9	15.25%
Fréquence des crises (n)		
Quotidienne	14	23.7%
Hebdomadaire	18	30.5%
Mensuelle	19	32.2%
< 1/ mois	6	10.2%
ND	2	3.4%
Anomalies IRM (n)		
Sclérose hippocampique	10	16.9%
Autres anomalies congénitales (lésions malformatives)	12	20.3%
Autres anomalies acquises	15	25.4%
Normale	22	37.3%
Crises (N = 98)		
	Nombre	Fréquence (sur totalité des crises)
Généralisée	1	1.02%
ND	1	1.02%
Focales	96	97.95%

Focale Temporale	55	56.12%
Droite	21	
Gauche	25	
Bilatérale / ND	9	
Focale temporo – périsylvienne	25	25.51%
Droite	8	
Gauche	12	
Bilatérale / ND	5	
Focale frontale	9	9.18%
Droite	4	
Gauche	5	
Autres crises focales	7	7.14%
Droite	1	
Gauche	3	
Bilatérale / ND	3	
Durée des crises		
≤ 1 min	37	37.75%
1 min < durée ≤ 2 min	45	45.91%
>2min	16	16.32 %

2. Paramètres de variabilité de la fréquence cardiaque

A. Effet de la localisation des crises

Les résultats sont synthétisés dans le **Tableau 2**.

Dans le groupe des crises temporales, la tachycardie était significativement plus importante à la fin de la crise que dans les groupes des crises frontales, temporo péri-sylviennes et d'autres localisations. De même dans ce groupe de crises temporales, l'HFVI à la fin de la crise, le SDNN et le RMSSD à 8 et 15 minutes post – ictales étaient significativement plus bas. L'âge au moment de la vidéo – EEG, l'âge au début de l'épilepsie et la durée de la crise étaient significativement différents au sein des différents groupes de crises ($p = 0.003$; $p = 0.003$ et $p = 0.001$), et constituaient donc des facteurs de confusion.

Les tests du χ^2 mettaient en évidence une association significative entre la localisation de la crise et la présence d'anomalies sur l'IRM cérébrale ($p = 0.046$) ainsi que la fréquence des

crises (p = 0.004). Il n'y avait pas d'association significative entre la localisation des crises et le sexe, les facteurs de dysautonomie et la latéralisation des crises.

Après régression linéaire intégrant l'âge au moment de la vidéo-EEG, l'âge au début de l'épilepsie, la présence d'anomalies sur l'IRM cérébrale, la durée et la fréquence de la crise :

- La fréquence cardiaque à la fin de la crise restait significativement plus élevée dans les crises temporales que dans les crises frontales ou temporo péri-sylviennes (p = 0.005)
- L'HFVI à la fin de la crise restait significativement plus bas dans les crises temporales par rapport aux crises frontales ou temporo péri-sylviennes (p = 0.013)
- Le SDNN à la fin de la crise restait significativement plus bas dans les crises temporales comparativement aux crises temporo péri-sylviennes (p = 0.027)
- Le RMSSD à la fin de la crise restait significativement plus bas dans les crises temporales comparativement aux crises temporo péri-sylviennes (p = 0.015)
- L'HFVI 2 minutes après la fin de la crise restait significativement plus bas dans les crises temporales par rapport aux crises frontales en contexte post-critique immédiat (p = 0.012)

Ces résultats suggèrent donc une tachycardie post-ictale plus importante dans les crises temporales, de même qu'une chute du tonus parasympathique et une altération globale de la fonction autonomique cardiaque plus importante dans ce groupe de crises, à la fin de la crise et en contexte post-ictal immédiat.

Tableau 2. Comparaison des paramètres de variabilité de la fréquence cardiaque selon la localisation des crises.

	Localisation des crises Médiane (interquartiles)					**Mann-Whitney avant régression (p)**					
	Temporale *Groupe 1*	**Frontale** *Groupe 2*	**Temporo péri – sylvienne** *Groupe 3*	**Autres** *Groupe 4*	Kruskal - Wallis (p)	Groupe 1 vs 2	Groupe 1 vs 3	Groupe 1 vs 4	Groupe 2 vs 3	Groupe 2 vs 4	Groupe 3 vs 4
FC basale	72 (63 ; 85)	64 (54 ; 77.5)	70 (55 ; 78.5)	80 (72 ; 86)	0.196						
FC fin	111 (85 ; 148)	85 (69.5 ; 107.5)	79 (68 ; 90)	83 (75 ; 100)	**0.001**	**0.031**	**0.000**	0.067	0.673	1.000	0.395
FC 2 min	83 (71 ; 102)	76 (54.5 ; 108)	84 (76.5 ; 98.5)	96 (82 ; 115)	0.475						
FC 4 min	79.5 (65 ; 97.75)	88 (62 ; 108.5)	83 (69.5 ; 97)	90 (83 ; 98)	0.603						
HFVI basale	74 (59 ; 87)	93 (81.5 ; 100)	75 (55.5 ; 97)	80 (66 ; 89)	0.030						
HFVI fin	38 (29 ; 54)	66 (44 ; 83)	60 (41 ; 74.5)	70 (51 ; 82)	**0.000**	**0.026**	**0.002**	**0.001**	0.818	0.536	0.175
HFVI 2 min	56 (45 ; 69)	87 (58.5 ; 90)	64 (51.5 ; 74)	66 (62 ; 86)	**0.014**	**0.018**	0.093	**0.024**	0.114	0.299	0.324
HFVI 4 min	62 (47.5 ; 81)	90 (72.5 ; 99)	74 (56.5 ; 87)	75 (54 ; 95)	**0.009**	**0.004**	0.061	0.154	0.051	0.252	0.789
SDNN basale	33 (19 ; 59)	57 (37.5 ; 71)	43 (36 ; 54)	33 (18 ; 46)	0.156						
SDNN fin	43 (27 ; 73)	53 (31.5 ; 284)	96 (51 ; 178.5)	96 (43 ; 332)	**0.006**	0.301	**0.001**	0.029	0.465	0.470	0.964
SDNN 2 min	47 (26 ; 95)	71 (31.5 ; 151)	54 (26 ; 74)	30 (24 ; 39)	0.333						
SDNN 4 min	44.5 (21.75 ; 68.5)	58 (42.5 ; 94)	36 (24 ; 66)	22 (21 ; 62)	0.178						
RMSSD basale	26 (12 ; 39)	51 (44.5 ; 69)	35 (24.5 ; 44)	20 (15 ; 28)	**0.000**	**0.000**	**0.041**	0.663	**0.008**	**0.001**	0.030
RMSSD fin	20 (14 ; 39)	33 (20.5 ; 292)	31 (25 ; 92.5)	81 (18 ; 485)	**0.006**	0.072	**0.005**	0.024	0.907	0.606	0.370
RMSSD 2 min	27 (13 ; 47)	47 (16 ; 162.5)	29 (19 ; 42.5)	20 (18 ; 23)	0.292						
RMSSD 4 min	23 (12.75 ; 41)	43 (25.5 ; 93)	27 (16 ; 43)	17 (14 ; 25)	0.123						

FC : Fréquence cardiaque ; HFVI : Index de variabilité de la fréquence cardiaque dans les hautes fréquences, reflet de l'activité parasympathique ; SDNN : Standard Deviation Normal to Normal, reflet des activités sympathique et parasympathique ; RMSSD : Root Mean Square of the Successive Differences, reflet de l'activité parasympathique

B. Effet de la latéralisation des crises

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistique significative concernant les paramètres numériques de VFC entre les crises latéralisées à droite, à gauche ou bilatérales (**Tableau 3**).

Tableau 3. Comparaison des paramètres de variabilité de la fréquence cardiaque selon la latéralisation des crises.

	Latéralisation Médiane (interquartiles)			**Kruskal-Wallis (p)**
	Gauche	Droite	Bilatérale ou Inconnue	
FC basale	73 (62 ; 89.5)	68.5 (55 ; 76.5)	77 (65.25 ; 87.25)	0.035
FC fin	100 (76.5 ; 137)	95 (74 ; 111.75)	91.5 (74.75 ; 131)	0.528
FC 4 min	88 (67.5 ; 100.5)	74 (66.5 ; 86.5)	92 (72.25 ; 110.5)	0.040
FC 15 min	81 (66.5 ; 97.25)	74.5 (61.25 ; 90.25)	82 (74.75 ; 101.25)	0.162
HFVI basale	77 (63.5 ; 92.5)	77.5 (58.5 ; 96.25)	64.5 (56.25 ; 93)	0.453
HFVI fin	54 (36.5 ; 67)	49.5 (35.5 ; 68.25)	38.5 (25 ; 61.25)	0.322
HFVI 4 min	63 (48.5 ; 88.5)	69 (59.5 ; 89)	66 (53.5 ; 76)	0.484
HFVI 15 min	65.5 (54.75 ; 84.5)	68 (55.5 ; 80.5)	65 (55 ; 83)	0.997
SDNN basale	42 (17.5 ; 59.5)	39.5 (23 ; 55.5)	39 (25.5 ; 58.75)	0.936
SDNN fin	51 (33 ; 88)	56.5 (33.25 ; 137.5)	63 (22.5 ; 237.5)	0.671
SDNN 4 min	43 (21.5 ; 63)	49 (24.5 ; 72.5)	31 (19.25 ; 60)	0.277
SDNN 15 min	38.5 (19.75 ; 61.5)	33.5 (12.25 ; 65.75)	35 (15.25 ; 42.75)	0.640
RMSSD basale	31 (14 ; 40)	29.5 (17.75 ; 44)	26 (12.75 ; 34.25)	0.420
RMSSD fin	27 (16.5 ; 39)	31 (16.5 ; 104.75)	32 (15.75 ; 177.25)	0.385
RMSSD 4 min	25 (16 ; 41)	31 (16 ; 56)	17.5 (10 ; 29.5)	0.054
RMSSD 15 min	24.5 (8.75 ; 44.75)	23.5 (7 ; 47.75)	20.5 (9.25 ; 28)	0.349

FC : Fréquence cardiaque ; HFVI : Index de variabilité de la fréquence cardiaque dans les hautes fréquences, reflet de l'activité parasympathique ; SDNN : Standard Deviation Normal to Normal, reflet des activités sympathique et parasympathique ; RMSSD : Root Mean Square of the Successive Differences, reflet de l'activité parasympathique

C. Effet de la durée de la crise

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

Tableau 4. Comparaison des paramètres de variabilité de la fréquence cardiaque selon la durée des crises.

	Durée de la crise (Médiane +/- interquartiles)				Mann Whitney avant régression (p)		
	≤ 1 min Groupe 1	**1min < Durée ≤ 2 min Groupe 2**	**>2 min Groupe 3**	**Kruskal-wallis (p)**	**Groupe 1 vs 2**	**Groupe 1 vs 3**	**Groupe 2 vs 3**
FC basale	74 (60 ;86)	70 (61.5 ; 83)	68.5 (63 ;76)	0.591			
FC fin	80 (69 ;100)	111 (81 ;141)	120.5 (78.25 ;151.75)	**0.000**	**0.000**	**0.003**	0.476
FC 8 min	78 (69 ;87.5)	82 (66.5 ; 106.25)	79 (69.5 ; 105.5)	0.367			
FC 15 min post	78 (62.75 ; 85.25)	81 (68 ;111)	81 (70 ;109)	0.139			
HFVI basale	83 (70.5 ; 95.5)	71 (55 ;92)	77 (59 ;88.75)	0.05			
HFVI fin	60 (44.5 ; 77)	42 (25 ;57.5)	42 (31.25 ;66,75)	**0.001**	**0.001**	**0.014**	0.491
HFVI 8 min	70 (57.25 ;79.5)	59.5 (51.25 ; 76.25)	72 (57.75 ; 87)	0.086			
HFVI 15 min post	70.5 (61.75 ;89)	66 (54 ;83)	55 (33 ;70)	**0.006**	0.121	0.002	0.026
SDNN basale	39 (28.5 ; 51)	42 (23 ; 59)	38 (16.75 ; 66.75)	0.887			
SDNN fin	67 (44.5 ; 188)	51 (27 ; 115)	41.5 (26.25 ; 85.75)	0.033			
SDNN 8 min	45 (31.25 ; 56.75)	28 (14 ; 48.5)	25.5 (15.25 ; 63.75)	**0.024**	**0.009**	0.094	0.664
SDNN 15 min	44 (29.75 ; 62.75)	24 (12 ; 51)	51 (17 ; 81)	**0.015**	**0.003**	0.753	0.180
RMSSD basale	31 (22 ; 44)	27 (14.5 ; 42)	19.5 (14 ; 39)	0.316			
RMSSD fin	35 (17.5 ; 124)	26 (14.5 ; 46)	21 (17.5 ; 38.75)	0.198			
RMSSD 8 min	32 (18.25 ;47.25)	17.5 (7.25 ; 34.75)	16 (11.25 ; 32.5)	**0.010**	**0.004**	**0.043**	0.732
RMSSD 15 min	28.5 (17.25 ; 49.25)	15 (5 ; 34)	23 (8 ; 43)	**0.023**	**0.006**	0.345	0.270

FC : Fréquence cardiaque ; HFVI : Index de variabilité de la fréquence cardiaque dans les hautes fréquences, reflet de l'activité parasympathique ; SDNN : Standard Deviation Normal to Normal, reflet des activités sympathique et parasympathique ; RMSSD : Root Mean Square of the Successive Differences, reflet de l'activité parasympathique

Dans le groupe des crises de durée prolongée (> 2 min), la tachycardie post-ictale était plus importante que dans les autres groupes, tandis que l'HFVI post-ictal, le SDNN et le RMSSD à 8 min étaient significativement plus bas. L'âge au moment de la vidéo–EEG, l'âge au début de l'épilepsie et la durée d'évolution de l'épilepsie étaient significativement différents au sein des différents groupes de durée de crises ($p = 0.000$; $p = 0.003$ et $p = 0.011$), et constituaient donc des facteurs de confusion. Les tests du χ^2 mettaient en évidence une association significative entre la durée de la crise et la présence d'anomalies sur l'IRM cérébrale ($p = 0.027$), l'existence de facteurs de dysautonomie ($p = 0.010$), la fréquence ($p = 0.007$) et la localisation des crises ($p = 0.017$). Il n'y avait pas d'association significative entre la durée des crises, leur latéralisation ou le sexe des patients.

Après régression linéaire intégrant l'âge au moment de la vidéo – EEG, l'âge au début de l'épilepsie, la durée d'évolution de l'épilepsie, la présence d'anomalies sur l'IRM cérébrale, l'existence de facteurs de dysautonomie, la fréquence et la localisation des crises :

- La FC à la fin de la crise restait significativement plus élevée dans le groupe de durée de crise prolongée comparativement aux 2 autres groupes ($p = 0.002$)
- L'HFVI 15 minutes après la fin de la crise restait significativement plus bas dans le groupe de durée de crise prolongée comparativement aux 2 autres groupes ($p = 0.013$)

Par conséquent, la tachycardie post–ictale restait significativement plus importante lors des crises prolongées (> 2 min). *A contrario* lorsque la durée de la crise était prolongée, l'HFVI tendait à être plus bas, traduisant une chute plus importante et plus prolongée du tonus parasympathique.

IV. Discussion

Nos résultats soulignent l'existence d'une altération du SNA pendant la crise d'épilepsie et en post–ictal immédiat. Nous avons mis en évidence que 1) l'altération dysautonomique est plus importante au cours des crises temporales que lors des crises frontales, temporo-périsylviennes et autres crises focales. 2) Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'atteinte autonomique ictale et la latéralisation des crises. 3) Enfin, l'atteinte dysautonomique est d'autant plus importante et prolongée que la durée de la crise est longue. Cette dysautonomie persiste jusque 15 minutes après la fin de la crise.

Différents travaux s'intéressant à l'atteinte dysautonomique cardiaque pendant les crises d'épilepsie rapportaient déjà la prédominance du tonus sympathique pendant la crise(72)(20) et donc une chute du tonus parasympathique pendant et après les crises temporales(72)(45)(71). Toutefois l'originalité de notre étude est de montrer que cette altération autonomique se prolonge plusieurs minutes après la fin de la crise ; de comparer la dysautonomie ictale entre différentes localisations des crises focales, et enfin d'évaluer l'impact de la durée de la crise sur cette dysautonomie ictale.

Nos résultats concernant la localisation de la zone épileptogène semblent concordants avec un certain nombre de travaux(28)(30)(53) qui rapportent une prédominance de la dysautonomie lors des crises temporales notamment temporo-mésiale(20). Ceci pourrait s'expliquer par l'implication de l'insula dans les crises temporales ; il entraînerait une altération du SNA plus importante que d'autres structures du RAC, notamment le cortex orbito-frontal(29). Seulement, ces études n'évaluaient pas spécifiquement les crises temporo-périsylviennes. Nous avions émis l'hypothèse que les crises temporo-périsylviennes entraîneraient une dysautonomie ictale plus importante que les crises temporales du fait de l'implication de l'insula. En effet, l'implication de l'insula dans la décharge épileptique a souvent été avancée comme hypothèse pour expliquer les perturbations du rythme cardiaque au cours des crises. Cette hypothèse repose notamment sur de nombreuses études sur l'animal(73)(74)(75) ainsi que sur l'étude princeps d'Oppenheimer et coll.(17) qui reposait sur des stimulations électriques intra-cérébrales chez l'humain. Elle montrait que la stimulation insulaire droite entraînait plus fréquemment une tachycardie tandis qu'une bradycardie était plus souvent observée après stimulation insulaire gauche. Toutefois, ces observations n'avaient été effectuées que chez 5 patients. Dans notre travail, ces perturbations du rythme cardiaque étaient plus importantes dans les crises temporales que temporo-sylviennes et ne plaident donc pas en faveur du rôle central de l'insula dans l'importance de la dysautonomie ictale. Ces résultats sont à

mettre en relation avec une étude lyonnaise qui a analysé la corrélation entre la tachycardie ictale et différentes régions anatomiques chez 9 patients explorés par SEEG dans un contexte de bilan intracérébral d'épilepsies temporales pharmaco-résistantes : les décharges épileptiques au sein de l'hippocampe antérieur et de l'amygdale déclenchaient une tachycardie ictale, ce qui n'était pas le cas lorsque les décharges épileptiques atteignaient l'insula(76).

La latéralisation de l'atteinte autonomique en période ictale reste très controversée dans la littérature. Certaines études évoquaient une régulation cardiovasculaire sympathique dans l'hémisphère droit, suite à des stimulations électriques chez l'animal(73)(74)(75) ou même chez l'humain(17)(27)(18). Mais de nombreuses autres études ne validaient pas cette hypothèse(19)(20)(22). De même dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative de l'atteinte dysautonomique cardiaque selon que les crises soient latéralisées à droite ou à gauche. Certes, la plupart des crises étudiées dans notre travail relevaient d'un enregistrement de surface, et il est donc difficile d'éliminer une participation controlatérale des structures temporo-sylviennes ; ce qui représente bien sûr une limite à notre travail. Toutefois, ces résultats sont cohérents avec des données récentes provenant d'une autre étude de la même équipe lyonnaise (77) qui mettait en évidence non pas un gradient droit-gauche de la commande autonomique, mais davantage un gradient antéro-postérieur avec un contrôle sympathique prédominant au niveau de l'insula postérieur, tandis que le contrôle parasympathique serait plutôt assuré par l'insula antérieur.

L'originalité de notre travail est l'évaluation de l'impact de la durée de la crise sur la dysautonomie cardiaque ictale. A notre connaissance, cela n'avait pas encore été évalué à ce jour. De même la corrélation entre la durée de la crise et le risque de SUDEP a été peu étudiée. On sait que les crises avec asystolie ictale ont été identifiées comme ayant une durée significativement plus courte(33). En effet, l'hypoperfusion cérébrale induite par l'asystolie mettrait fin à la décharge épileptique et donc à la crise. Cette observation laisserait penser que la durée de la crise, si elle était à envisager comme facteur de risque de SUDEP, serait plutôt prolongée. Mais d'autres marqueurs de dysautonomie ictale ne vont pas dans ce sens : l'hypercapnie ictale, qui accompagne l'hypoxémie, ne serait pas corrélée à la durée de la crise(78). De même, il n'y aurait pas de corrélation entre la durée de la crise et la présence ou non d'une PGES (79). Ceci souligne une fois de plus la complexité des mécanismes qui sous-tendent ces phénomènes, et la nécessité d'études ultérieures afin évaluer l'impact de la durée de la crise sur le risque de SUDEP.

Il n'a pas été démontré à ce jour d'association significative entre la latéralisation des crises et le risque de SUDEP. Dans la cohorte MORTEMUS notamment (50), 52% des crises étaient

latéralisées à droite, 24 % à gauche et généralisées dans 20% des crises ; mais sans qu'il y ait de différence significative. La localisation des crises en revanche pourrait s'avérer intéressante. Il a été rapporté dans plusieurs revues de la littérature sur le sujet que la plupart des SUDEP surviendraient au décours d'une CTCG. Toutefois, toujours dans cette même cohorte, le foyer de l'épilepsie était majoritairement temporal (64%) (50), suggérant que les crises temporales puissent être un facteur de risque de SUDEP. De plus, cette localisation serait associée de manière significative à l'existence d'une hypoxémie ictale (80); or de précédents travaux(71) ont montré que dans ces crises temporales, l'hypoxémie ictale était corrélée à la chute du tonus parasympathique dans les 30 premières secondes, et au score SUDEP-7. Ceci renforce l'hypothèse selon laquelle la localisation temporale du foyer de l'épilepsie puisse être un facteur de risque de SUDEP, et nécessite d'être explorée par d'autres études.

Pour notre travail, nous avions défini arbitrairement une période pré-ictale de 5 min. A ce jour, la durée de la période pré-ictale n'est pas encore clairement établie. L'existence d'une « fenêtre » pré-ictale a néanmoins été décrite par certains auteurs(81)(35)(30). En 2005, Mormann et coll. ont testé pour la première fois l'utilisation de différents intervalles pré-crise (5 min, 30 min, 120 min et 240 min) dans la prédiction des crises à l'aide de fonctions EEG univariées, et rapporté que cette période pouvait être identifiée 5 à 30 min avant le début de la crise. La durée de cette période pré-ictale varierait d'une crise à l'autre, et ce même chez un même patient ; traduisant le fait que cette période pré-ictale serait le résultat d'intéractions très complexes de la dynamique cérébrale(82). Cette période réunirait les conditions d'émergence d'une crise épileptique, peut-être marquées également par la présence de perturbations autonomiques … Dans ce cas l'état pré-ictal tel que nous l'avons défini serait à reconsidérer, car ne présentant pas les valeurs « basales » de la VFC. Quant au choix de la durée de la période post-ictale, un travail précédent(71) soulignait le fait que la chute du tonus parasympathique initiée au début des crises temporales, persistait jusque 10 min après la fin de la crise. Nous nous sommes fixés 15 min afin de voir si la dysautonomie post-ictale persisterait jusque-là. Et effectivement, le fait que la plupart des paramètres de VFC n'aient pas encore retrouvé leurs valeurs basales à 15 minutes de la fin de la crise témoigne d'une perturbation dysautonomique prolongée qu'il serait intéressant d'explorer davantage ; notamment en prenant une période post-ictale plus longue.

Les forces de notre étude sont tout d'abord le caractère multicentrique et prospectif de la cohorte, ainsi que l'effectif non négligeable des crises analysées. Par ailleurs, il s'agit à notre connaissance de la première étude à corréler l'importance de l'atteinte dysautonomique cardiaque ictale à la durée de la crise d'épilepsie. Elle évalue également un panel plus important de localisations des crises,

contrairement à la plupart des études qui traitaient principalement des crises temporales, ou de la comparaison dichotomique temporale/frontale.

Notre travail présente cependant quelques limites, notamment le nombre trop important de crises qui ont dû être exclues de l'étude en raison des artéfacts de signal ECG. Cela pourrait constituer un biais de sélection, puisqu'on serait en droit de se demander si les crises ayant d'importants artéfacts ne sont pas caractérisées par une dysautonomie plus sévère. Par ailleurs, on note une surreprésentation des crises focales temporales (56.12%), au détriment des autres types d'épilepsie. On pourrait l'expliquer d'une part par le mode de recrutement des patients : il s'agit le plus souvent d'enregistrements vidéo-EEG dans le cadre de l'exploration d'épilepsies pharmaco-résistantes focales en vue d'une chirurgie. D'autre part les crises généralisées lorsqu'elles s'accompagnent de manifestations motrices, présentent très souvent des artéfacts ECG rendant impossible une bonne analyse du signal. Une autre limite est l'absence de prise en compte des traitements anti-épileptiques lors de nos analyses statistiques. Bien que certaines études aient suggéré que la carbamazépine et la phenytoïne puissent influencer l'activité du SNA en induisant notamment une bradycardie ictale ou interictale(83)(44)(84), la plupart des données de la littérature restent controversées à ce sujet. De plus les patients atteints d'une épilepsie pharmacorésistante sont très souvent sous polythérapie, avec éventuellement des médicaments pouvant avoir des effets contraires sur la conduction cardiaque. Ces patients sont par ailleurs sujets à des modifications thérapeutiques fréquentes. Il serait donc difficile voire impossible de constituer des groupes homogènes de patients selon les traitements, et par conséquent d'analyser l'effet propre des traitements anti-épileptiques sur l'atteinte dysautonomique ictale. Nous pouvons simplement souligner qu'un risque de SUDEP plus important a été rapporté chez les patients sous polythérapies vs monothérapie(85)(51); mais il est difficile de dire si ce constat est la conséquence d'effets indésirables combinés des traitements anti - épileptiques ou le reflet d'une maladie épileptique plus sévère.

V. Conclusion

Notre étude met en évidence l'existence d'une altération autonomique cardiaque en période ictale, sous forme d'une hypertonie sympathique et d'une chute du tonus parasympathique pendant et après la crise. Nos résultats soulignent que cette dysautonomie est plus importante au cours des crises temporales et montrent de manière originale que l'atteinte dysautonomique cardiaque en période ictale est corrélée à la durée de la crise. Cette dernière devra faire l'objet d'études complémentaires, afin de montrer notamment sa corrélation avec le risque de SUDEP.

VI. Bibliographie

1. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. déc 2012;380(9859):2197-223.

2. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. The Lancet. févr 2019;393(10172):689-701.

3. Baulac S. INSERM (en ligne) (consulté le 20 Septembre 2020) Disponible sur https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie.

4. Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M, Raitanen J, Isojarvi J, Artama M, et al. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: A systematic review and meta-analysis. Neurology. 18 nov 2014;83(21):1968-77.

5. Tan M, D'Souza W. Seizure-Related Injuries, Drowning and Vehicular Crashes – A Critical Review of the Literature. Curr Neurol Neurosci Rep. juill 2013;13(7):361.

6. Tian N. Suicide among people with epilepsy: A population-based analysis of data from the U.S. National Violent Death Reporting System, 17 states, 2003–2011. Epilepsy Behav. 2016;

7. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. Neurology. 28 janv 2020;94(4):e419-29.

8. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. avr 2017;58(4):522-30.

9. Moseley B, Bateman L, Millichap JJ, Wirrell E, Panayiotopoulos CP. Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP. Epilepsy & Behavior. mars 2013;26(3):375-85.

10. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. Epileptic Disord. sept 2001;3(3):103-16.

11. Brotherstone R, McLellan A. Parasympathetic alteration during sub-clinical seizures. Seizure. juin 2012;21(5):391-8.

12. Janszky J, Fogarasi A, Toth V, Magalova V, Gyimesi C, Kovacs N, et al. Peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. Epilepsy & Behavior. août 2007;11(1):125-9.

13. Schäuble B, Britton JW, Mullan BP, Watson J, Sharbrough FW, Marsh WR. Ictal Vomiting in Association with Left Temporal Lobe Seizures in a Left Hemisphere Language-Dominant Patient. Epilepsia. 8 nov 2002;43(11):1432-5.

14. Masjuan J. Ipsilateral mydriasis in focal occipitotemporal seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;

15. Baumgartner C, Koren J, Britto-Arias M, Schmidt S, Pirker S. Epidemiology and pathophysiology of autonomic seizures: a systematic review. Clin Auton Res. avr

2019;29(2):137-50.

16. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. Epilepsy & Behavior. févr 2011;20(2):160-6.

17. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology. 1 sept 1992;42(9):1727-1727.

18. Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Aoki M, et al. Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. Neurology. 7 oct 2014;83(15):1332-6.

19. 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.

20. Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S, Pötzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic Changes at the Onset of Epileptic Seizures. Epilepsia. 7 mars 2003;44(3):348-54.

21. Panayiotopoulos CP. Autonomic seizures and autonomic status epilepticus peculiar to childhood: diagnosis and management. Epilepsy & Behavior. juin 2004;5(3):286-95.

22. Adjei P. Do subclinical electrographic seizure patterns affect heart rate and its variability? Epilepsy Research. 2009;

23. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG Abnormalities During Partial Seizures in Refractory Epilepsy. Epilepsia. mai 2000;41(5):542-8.

24. Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD. The Ictal Bradycardia Syndrome: Localization and Lateralization. Epilepsia. avr 2006;47(4):737-44.

25. Blumhardt L. Electroencephalographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. The Lancet. mai 1986;327(8489):1051-6.

26. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. The Lancet. déc 2004;364(9452):2212-9.

27. Schernthaner C, Lindinger G, Pötzelberger K, Zeiler K, Baumgartner C. Autonomic epilepsy--the influence of epileptic discharges on heart rate and rhythm. Wien Klin Wochenschr. 21 mai 1999;111(10):392-401.

28. Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: The head–heart connection. Seizure. août 2014;23(7):496-505.

29. Son WH, Hwang WS, Koo DL, Hwang KJ, Kim DY, Seo J-H, et al. The Difference in Heart Rate Change between Temporal and Frontal Lobe Seizures during Peri-ictal Period. J Epilepsy Res. 30 juin 2016;6(1):16-21.

30. Bruno E, Biondi A, Richardson MP. Pre-ictal heart rate changes: A systematic review and meta-analysis. Seizure. févr 2018;55:48-56.

31. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Burgess RC. Anoxia–ischemia: A mechanism of seizure termination in ictal asystole. Epilepsia. janv 2010;51(1):170-3.

32. Tényi D, Gyimesi C, Kupó P, Horváth R, Bóné B, Barsi P, et al. Ictal asystole: A systematic review. Epilepsia. mars 2017;58(3):356-62.

33. Moseley BD, Wirrell EC, Nickels K, Johnson JN, Ackerman MJ, Britton J. Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. Epilepsy Research. août 2011;95(3):237-45.

34. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2 juin 2015;jnnp-2015-310559.

35. Behbahani S, Dabanloo NJ, Nasrabadi AM, Teixeira CA, Dourado A. Pre-ictal heart rate variability assessment of epileptic seizures by means of linear and non-linear analyses. Anadolu Kardiyol Derg [Internet]. 4 oct 2013 [cité 17 sept 2020]; Disponible sur: https://www.journalagent.com/anatoljcardiol/pdfs/AnatolJCardiol_13_8_797_803.pdf

36. 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. Journal of the American College of Cardiology. mars 1998;31(3):593-601.

37. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. Annals of Noninvasive Electrocardiology. janv 2005;10(1):88-101.

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. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health. 28 sept 2017;5:258.

40. 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. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1 janv 1985;248(1):H151-3.

41. Logier R, De Jonckheere J, Dassonneville A. An efficient algorithm for R-R intervals series filtering. In: The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society [Internet]. San Francisco, CA, USA: IEEE; 2004 [cité 29 août 2020]. p. 3937-40. Disponible sur: http://ieeexplore.ieee.org/document/1404100/

42. De jonckheere J, Logier R, Dassonneville A, Delmar G, Vasseur C. PhysioTrace: An efficient toolkit for biomedical signal processing. In: 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference [Internet]. Shanghai, China: IEEE; 2005 [cité 29 août 2020]. p. 6739-41. Disponible sur: http://ieeexplore.ieee.org/document/1616051/
43. Persson H, Ericson M, Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. Seizure. sept 2007;16(6):504-8.

44. Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. Epilepsy Research. mars 1998;30(1):77-83.

45. Toth V, Hejjel L, Fogarasi A, Gyimesi C, Orsi G, Szucs A, et al. Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy: Periictal heart rate variability. European Journal of Neurology. juin 2010;17(6):780-7.

46. 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.

47. Benarroch EE. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. Mayo Clinic Proceedings. oct 1993;68(10):988-1001.

48. Loewy, A. Central autonomic pathways. In: Spyer, K. and Loewy, A.D., Eds., Central Regulation of Autonomic Functions, Oxford University Press, New York, 88- 103. 1990;

49. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Interictal Autonomic Nervous System Function in Patients with Epilepsy. Epilepsia. janv 1994;35(1):199-204.

50. 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. The Lancet Neurology. oct 2013;12(10):966-77.

51. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. The Lancet Neurology. nov 2008;7(11):1021-31.

52. Manolis TA, Manolis AA, Melita H, Manolis AS. Sudden unexpected death in epilepsy: The neuro-cardio-respiratory connection. Seizure. janv 2019;64:65-73.

53. Thijs RD. The autonomic signatures of epilepsy: diagnostic clues and novel treatment avenues. Clin Auton Res. avr 2019;29(2):131-3.

54. Baulac S. Canalopathies épileptiques. Epilepsies. juill 2010;22(3):226-9.

55. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AAM, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. Neurology. 20 janv 2009;72(3):224-31.

56. Romero Osorio OM, Abaunza Camacho JF, Sandoval Briceño DC. Edema pulmonar postictal: revisión de la bibliografía. RevNeurol. 2019;68(08):339.

57. Petrucci AN, Joyal KG, Purnell BS, Buchanan GF. Serotonin and sudden unexpected death in epilepsy. Experimental Neurology. mars 2020;325:113145.

58. Bozorgi A, Lhatoo SD. Seizures, Cerebral Shutdown, and SUDEP: SUDEP – A Perfect Storm. Epilepsy Currents. sept 2013;13(5):236-40.

59. Rajakulendran S, Nashef L. Postictal Generalized EEG Suppression and SUDEP: A Review. Journal of Clinical Neurophysiology. févr 2015;32(1):14-20.

60. Lamberts RJ, Gaitatzis A, Sander JW, Elger CE, Surges R, Thijs RD. Postictal generalized EEG suppression: An inconsistent finding in people with multiple seizures. Neurology. 1 oct 2013;81(14):1252-6.

61. Leclancher A. Fonction autonomique cardiaque chez les patients épileptiques décédés de SUDEP, une étude cas-témoin. 2019.

62. Kalume F. Sudden unexpected death in Dravet syndrome: Respiratory and other physiological

dysfunctions. Respiratory Physiology & Neurobiology. nov 2013;189(2):324-8.

63. Mercier-Bryczman M. Etude de la fonction autonomique cardiaque chez les patients avec épilepsie. UPJV; 2020.

64. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. avr 2014;55(4):475-82.

65. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. mars 2017;74:321-9.

66. Grassi G, Mark A, Esler M. The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. Circ Res. 13 mars 2015;116(6):976-90.

67. Sgoifo A, Carnevali L, Pico Alfonso M de los A, Amore M. Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. Stress. 4 mai 2015;18(3):343-52.

68. Varon C, Montalto A, Jansen K, Lagae L, Marinazzo D, Faes L, et al. Interictal cardiorespiratory variability in temporal lobe and absence epilepsy in childhood. Physiol Meas. 1 avr 2015;36(4):845-56.

69. Logier R, De jonckheere J, Delecroix M, Keribedj A, Jeanne M, Jounwaz R, et al. Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. In: 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society [Internet]. Boston, MA: IEEE; 2011 [cité 29 août 2020]. p. 3776-9. Disponible sur: http://ieeexplore.ieee.org/document/6090645/

70. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De jonckheere J. Pain / Analgesia evaluation using heart rate variability analysis. In: 2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society [Internet]. New York, NY: IEEE; 2006 [cité 29 août 2020]. p. 4303-6. Disponible sur: http://ieeexplore.ieee.org/document/4462752/

71. 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.

72. 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. 24 sept 1999;77(2-3):195-202.

73. Zhang Z-H, Rashba S, Oppenheimer SM. Insular cortex lesions alter baroreceptor sensitivity in the urethane-anesthetized rat. Brain Research. nov 1998;813(1):73-81.

74. Zhang Z, Oppenheimer SM. Characterization, distribution and lateralization of baroreceptor-related neurons in the rat insular cortex. Brain Research. juin 1997;760(1-2):243-50.

75. Oppenheimer SM, Cechetto DF. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. Brain Research. nov 1990;533(1):66-72.

76. Chouchou F, Bouet R, Pichot V, Catenoix H, Mauguière F, Jung J. The neural bases of ictal tachycardia in temporal lobe seizures. Clinical Neurophysiology. sept 2017;128(9):1810-9.

77. Chouchou F, Mauguière F, Vallayer O, Catenoix H, Isnard J, Montavont A, et al. How the insula speaks to the heart: Cardiac responses to insular stimulation in humans. Hum Brain Mapp. 15 juin 2019;40(9):2611-22.

78. Seyal M, Bateman LM, Albertson TE, Lin T-C, Li C-S. Respiratory changes with seizures in localization-related epilepsy: Analysis of periictal hypercapnia and airflow patterns: Respiratory Change with Seizures. Epilepsia. 12 févr 2010;51(8):1359-64.

79. Seyal M, Hardin KA, Bateman LM. Postictal generalized EEG suppression is linked to seizure-associated respiratory dysfunction but not postictal apnea: Respiratory Changes with EEG Suppression. Epilepsia. mai 2012;53(5):825-31.

80. Bateman LM, Li C-S, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. Brain. 1 déc 2008;131(12):3239-45.

81. Clercq W. Evaluation of methods for determining a pre-ictal state in scalp- EEG measurements. International Federation for Medical and Biological Engineering. 2000;

82. Mormann F, Kreuz T, Rieke C, Andrzejak RG, Kraskov A, David P, et al. On the predictability of epileptic seizures. Clinical Neurophysiology. mars 2005;116(3):569-87.

83. Isojarvi JIT, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M, Myllyla VV. Interictal Cardiovascular Autonomic Responses in Patients with Epilepsy. Epilepsia. avr 1998;39(4):420-6.

84. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JIT. Interictal Cardiovascular Autonomic Responses in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. Epilepsia. janv 2000;41(1):42-7.

85. Ryvlin P, Montavont A, Kahane P. Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention: Current Opinion in Neurology. avr 2006;19(2):194-9.

86. Gastaut & Broughton, 1972.

87. Poh M-Z, Loddenkemper T, Reinsberger C, Swenson NC, Goyal S, Madsen JR, et al. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression. Neurology. 5 juin 2012;78(23):1868-76.

VII. Résumé

Etude de l'altération de la fonction autonomique cardiaque au cours des crises d'épilepsie.

Introduction : De nombreuses manifestations végétatives surviennent au cours des crises d'épilepsie, parmi lesquelles les signes dysautonomiques cardiaques prédominent. Cette atteinte dysautonomique ictale serait un des mécanismes clé des morts subites inattendues chez les patients épileptiques (SUDEP). L'objectif de notre étude était d'étudier les liens entre la dysautonomie cardiaque ictale et la localisation, la latéralisation et la durée des crises au moyen de l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude sur une cohorte prospective et multicentrique de Juin 2016 à Octobre 2019 aux CHU d'Amiens et de Lille portant sur des patients avec épilepsie, ayant bénéficié d'un enregistrement vidéo-EEG et ECG de leur crise. Les paramètres temporels et graphiques de la variabilité de la fréquence cardiaque ont été calculés avant, à la fin et à différents temps après la fin de la crise. Nous avons analysé la corrélation statistique entre ces différents paramètres numériques et les caractéristiques des crises des patients.

Résultats : Quatre-vingt-dix-huit crises ont été incluses. Nous avons mis en évidence l'existence d'une tachycardie, une hypertonie sympathique et une chute du tonus parasympathique pendant les différentes crises, ainsi qu'en post-ictal immédiat. Cette altération autonomique cardiaque était plus importante lors des crises temporales que lors des crises frontales et temporo-périsylviennes. Par ailleurs, la tachycardie et la chute du tonus parasympathique étaient significativement plus importantes pour les crises de durée prolongée (> 2 min). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative selon la latéralisation des crises.

Conclusion : L'altération de la fonction autonomique cardiaque en période ictale et post-ictale immédiate est plus importante au cours des crises temporales et ce d'autant plus que la durée de la crise est prolongée.

Mots–clés : épilepsie ; crise ; SUDEP ; système nerveux autonome ; variabilité de la fréquence cardiaque.

VIII. Abstract

Study of impairment of cardiac autonomic function during epileptic seizures.

Objective : Many vegetative manifestations occur during epileptic seizures, among which cardiac dysautonomic signs prevail. This ictal dysautonomia is thought to be one of the key mechanisms of sudden unexpected deaths in epilepsy (SUDEP). The objective of our study was to analyze the links between the ictal cardiac dysautonomia and to identify the role of seizures localization, lateralization and duration via the analysis of heart rate variability.

Material and Methods : We carried out a study on a prospective, multicentric cohort from June 2016 to October 2019 at Amiens's and Lille's University Hospitals on patients with epilepsy who benefited from a video-EEG and ECG recordings of their seizures. Time and graphical parameters of heart rate variability were calculated before, at the end and at various times after the seizure. We analysed the statistical correlation between these different numerical parameters and the characteristics of patients' seizures.

Results: Ninety-eight seizures were included. We have demonstrated the existence of tachycardia, sympathetic hypertonia and a drop in parasympathetic tone during the various seizures, as well as minutes after seizure. This cardiac autonomic alteration was more intense during temporal lobe seizures than during frontal lobe or temporo-perisylvian seizures. Furthermore, tachycardia and the prolonged drop in parasympathetic tone were significantly more important for seizures of prolonged duration (> 2 min). No significant difference was found according to the lateralization of the seizures.

Conclusion : Impairment of cardiac autonomic function in the ictal and immediate postictal period is greater during temporal lobe seizures, the more so as the duration of the seizure is prolonged.

Key words : epilepsy ; seizure ; SUDEP ; autonomic nervous system ; heart rate variability.

Etude de l'altération de la fonction autonomique cardiaque au cours des crises d'épilepsie.

RESUME :

Introduction : De nombreuses manifestations végétatives surviennent au cours des crises d'épilepsie, parmi lesquelles les signes dysautonomiques cardiaques prédominent. Cette atteinte dysautonomique ictale serait un des mécanismes clé des morts subites inattendues chez les patients épileptiques (SUDEP). L'objectif de notre étude était d'étudier les liens entre la dysautonomie cardiaque ictale et la localisation, la latéralisation et la durée des crises au moyen de l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude sur une cohorte prospective et multicentrique de Juin 2016 à Octobre 2019 aux CHU d'Amiens et de Lille portant sur des patients avec épilepsie ayant bénéficié d'un enregistrement vidéo-EEG et ECG de leur crise. Les paramètres temporels et graphiques de la variabilité de la fréquence cardiaque ont été calculés avant, à la fin et à différents temps après la fin de la crise. Nous avons analysé la corrélation statistique entre ces différents paramètres numériques et les caractéristiques des crises des patients.

Résultats : Quatre-vingt-dix-huit crises ont été incluses. Nous avons mis en évidence l'existence d'une tachycardie, une hypertonie sympathique et une chute du tonus parasympathique pendant les différentes crises, ainsi qu'en post-ictal immédiat. Cette altération autonomique cardiaque était plus importante lors des crises temporales que lors des crises frontales et temporo-périsylviennes. Par ailleurs, la tachycardie et la chute prolongée du tonus parasympathique étaient significativement plus importantes pour les crises de durée prolongée (> 2 min). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative selon la latéralisation des crises.

Conclusion : L'altération de la fonction autonomique cardiaque en période ictale et post – ictale immédiate est plus importante au cours des crises temporales et ce d'autant plus que la durée de la crise est prolongée.

Mots–clés : épilepsie ; crise ; SUDEP ; système nerveux autonome ; variabilité de la fréquence cardiaque

Study of impairment of cardiac autonomic function during epileptic seizures.

ABSTRACT :

Objective : Many vegetative manifestations occur during epileptic seizures, among which cardiac dysautonomic signs prevail. This ictal dysautonomia is thought to be one of the key mechanisms of sudden unexpected deaths in epilepsy (SUDEP). The objective of our study was to analyze the links between the ictal cardiac dysautonomia and to identify the role of seizures localization, lateralization and duration via the analysis of heart rate variability.

Material and Methods : We carried out a study on a prospective, multicentric cohort from June 2016 to October 2019 at Amiens's and Lille's University Hospitals on patients with epilepsy who benefited from a video-EEG and ECG recordings of their seizures. Time and graphical parameters of heart rate variability were calculated before, at the end and at various times after the seizure. We analysed the statistical correlation between these different numerical parameters and the characteristics of patients' seizures.

Results: Ninety-eight seizures were included. We have demonstrated the existence of tachycardia, sympathetic hypertonia and a drop in parasympathetic tone during the various seizures, as well as minutes after seizure. This cardiac autonomic alteration was more intense during temporal lobe seizures than during frontal lobe or temporo-perisylvian seizures. Furthermore, tachycardia and the prolonged drop in parasympathetic tone were significantly more important for seizures of prolonged duration (> 2 min). No significant difference was found according to the lateralization of the seizures.

Conclusion : Impairment of cardiac autonomic function in the ictal and immediate postictal period is greater during temporal lobe seizures, the more so as the duration of the seizure is prolonged.

Key words : epilepsy ; seizure ; SUDEP ; autonomic nervous system ; heart rate variability