



HAL
open science

Stratification de mort soudaine inattendue chez les patients souffrant d'épilepsie focale pharmaco-résistante : le score SUDEP-CARE

Chris Serrand

► **To cite this version:**

Chris Serrand. Stratification de mort soudaine inattendue chez les patients souffrant d'épilepsie focale pharmaco-résistante : le score SUDEP-CARE. Human health and pathology. 2020. dumas-03082656

HAL Id: dumas-03082656

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03082656>

Submitted on 6 May 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Chris SERRAND

Le 16 Octobre 2020

Stratification du risque de mort soudaine inattendue chez les
patients souffrant d'épilepsie focale pharmaco-résistante : le
score SUDEP-CARE

Directrice de thèse : Dr Marie-Christine PICOT

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Thibault MURA

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe COUBES

Madame le Docteur Pascale FABBRO-PERAY

Madame le Docteur Marie-Christine PICOT

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Chris SERRAND

Le 16 Octobre 2020

Stratification du risque de mort soudaine inattendue chez les
patients souffrant d'épilepsie focale pharmaco-résistante : le
score SUDEP-CARE

Directrice de thèse : Dr Marie-Christine PICOT

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Thibault MURA

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe COUBES

Madame le Docteur Pascale FABBRO-PERAY

Madame le Docteur Marie-Christine PICOT



Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	DUBOIS Jean Bernard	MION Henri
ALRIC Robert	DUJOLS Pierre	MIRO Luis
ARNAUD Bernard	DUMAS Robert	NAVARRO Maurice
ASTRUC Jacques	DUMAZER Romain	NAVRATIL Henri
AUSSILLOUX Charles	ECHENNE Bernard	OTHONIEL Jacques
AVEROUS Michel	FABRE Serge	PAGES Michel
AYRAL Guy	FREREBEAU Philippe	PEGURET Claude
BAILLAT Xavier	GALIFER René Benoît	PELISSIER Jacques
BALDET Pierre	GODLEWSKI Guilhem	POUGET Régis
BALDY-MOULINIER Michel	GRASSET Daniel	PUJOL Henri
BALMES Jean-Louis	GUILHOU Jean-Jacques	RABISCHONG Pierre
BALMES Pierre	HERTAULT Jean	RAMUZ Michel
BANSARD Nicole	HUMEAU Claude	RIEU Daniel
BAYLET René	JAFFIOL Claude	ROCHFORT Henri
BILLIARD Michel	JANBON Charles	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	JANBON François	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	JARRY Daniel	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	JOURDAN Jacques	SANY Jacques
BONNEL François	LAFFARGUE François	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	LALLEMANT Jean Gabriel	SENAC Jean-Paul
BRUEL Jean Michel	LAMARQUE Jean-Louis	SERRE Arlette
BUREAU Jean-Paul	LAPEYRIE Henri	SOLASSOL Claude
BRUNEL Michel	LE QUELLEC Alain	THEVENET André
CALLIS Albert	LESBROS Daniel	VIDAL Jacques
CANAUD Bernard	LOPEZ François Michel	VISIÉ Jean Pierre
CHAPTAL Paul-André	LORIOT Jean	
CIURANA Albert-Jean	LOUBATIERES Marie Madeleine	
CLOT Jacques	MAGNAN DE BORNIER Bernard	
COSTA Pierre	MARY Henri	
D'ATHIS Françoise	MATHIEU-DAUDE Pierre	
DEMAILLE Jacques	MEYNADIER Jean	
DESCOMPS Bernard	MICHEL François-Bernard	
DIMEGLIO Alain	MION Charles	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	GROLLEAU RAOUX Robert	PUJOL Rémy
BLANC François	GUERRIER Bernard	RIBSTEIN Jean
BOULENGER Jean-Philippe	GUILLOT Bernard	SCHVED Jean-François
BOURREL Gérard	LANDAIS Paul	SULTAN Charles
BRINGER Jacques	MARES Pierre	TOUCHON Jacques
CLAUSTRES Mireille	MAUDELONDE Thierry	UZIEL Alain
DAURES Jean-Pierre	MAURY Michèle	VOISIN Michel
DAUZAT Michel	MILLAT Bertrand	ZANCA Michel
DAVY Jean-Marc	MONNIER Louis	
DEDET Jean-Pierre	MOURAD Georges	
ELEDJAM Jean-Jacques	PREFAUT Christian	

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction; gynécologie médicale
HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénérologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
TOUITOU Isabelle	Génétique
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie

MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne; gériatrie, biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIÉS – Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe :

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe :

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUICHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

Cette thèse est un jalon important de mon parcours professionnel et ponctue l'aboutissement de 10 ans d'études médicales, à ce titre je souhaite remercier :

Mon jury :

Monsieur le Professeur Thibault Mura, président du jury

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie profondément de vos enseignements et votre soutien tout au long de mon internat. Soyez assuré de ma reconnaissance

Monsieur le Professeur Philippe Coubes

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez recevoir ma sincère gratitude et toute ma considération.

Madame le Docteur Pascale Fabbro-Peray

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie grandement du temps que vous consacrez à l'enseignement, qui est une des sources majeures de connaissances, et en aval de compétences, que j'ai pu acquérir durant mon internat. Recevez l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Marie-Christine Picot, ma directrice de thèse.

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et d'avoir pris le temps précieux de l'encadrement durant de ce travail de longue haleine. Vous avez toute ma gratitude pour l'aide, l'expérience, vos conseils, ainsi que la transmissions de savoir et d'intérêt sur ce sujet qu'est l'épilepsie.

Mais aussi :

Monsieur le Professeur Nicolas Nagot

Merci de l'intérêt que vous portez à la formation et au suivi des internes de santé publique de la faculté Montpellier-Nîmes.

Monsieur le Professeur Pierre Dujols

Merci des longues années que vous avez passé à accompagner les internes de santé publique.

Monsieur le Professeur Sylvain Rheims

Merci pour toute l'aide que vous avez pu apporter lors de cette étude. Ce travail n'aurait pas été possible sans vous. Cela a été pour moi une collaboration très enrichissante.

Monsieur le Professeur Philippe Ryvlin

Merci vous aussi pour l'appui et votre collaboration à ce projet. Encore une fois ce travail n'aurait pas été possible sans vous.

Madame le Docteur Claire Duflos

Merci pour ton enseignement, ta gentillesse et ta patience tout au long de ces quelques années. Ton investissement dans notre formation fait toute la différence.

Madame le Docteur Sophie Bastide

Merci toi aussi pour ton enseignement et surtout le temps que tu as su prendre alors que je débarquais au BESPIM lors de mon 1^{er} semestre. Tes conseils et ta gentillesse m'ont fait persévérer dans cette période ô combien décisive.

Je tiens aussi à remercier les différentes équipes qui m'ont accueillies tout au long de l'internat et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler :

Merci à toute l'équipe du BESPIM de Nîmes, qui m'ont accueilli lors de mon 1^{er} semestre et on sut me faire une place. Merci à Geneviève, Sandrine, Sophie, Bob, Hugo, Laëtitia, au Dr Chevalier, Christophe, Séverine, Guillaume, Myriam et au Pr Landais. J'ai la chance et le plaisir d'y être retourné. Leur aide et leur gentillesse ont été pour moi primordiale.

Merci à l'équipe de recherche clinique du DIM de Montpellier. J'ai pu passer, avec vous, 2 semestres super. Que ce soit pour votre aide sur les différents projets, les sessions tango ou bien les sorties informelles durant ce stage, tout a confirmé l'intérêt que je porte pour la discipline. Un grand merci à Nicolas, Audrey, Marie, Federico, Aymeric, Maelle, Yann, Lucille, Erica, Helena, Myriam, Sophie & Malika.

Merci profondément à toute l'équipe du Centre d'Investigation Clinique de Montpellier. Merci Florence de m'avoir montré la réalité de terrain en recherche tout en m'offrant la possibilité de retoucher du bout du doigt la clinique. C'est avec beaucoup de nostalgie que je repense à ce semestre passé à vos côtés. Merci Camille, Hugues, Philippe, Mirna, Valérie, Cécile, Anne, Stéphanie, Esperance, Sandrine & Sandrine. Avec une pensée particulière pour Laura qui a apporté de la gaieté lors de la saison grippale 2017-2018.

Merci à l'équipe d'Hygiène Hospitalière de Montpellier. Merci au Dr Parer et à Delphine pour leur accueil. Merci aux infirmières d'élites toujours sur le qui-vive et merci Clarisse pour ta complicité.

Merci du fond du cœur à l'équipe de l'Institut Bouisson-Bertrand qui m'ont fait connaître et aimer une autre facette de la santé publique. J'ai adoré le temps passé avec vous, bien trop court à mon goût. Un grand merci au Dr Bourgeois, Ingrid, Helene, Manon, Daniel, Camille, Angélique, Céline, Magalie, Caroline, Catherine et Nathalie.

Enfin, merci à l'équipe du SIMMER de Nîmes. Vous m'avez offert un regard nouveau de ce que pouvait être un médecin de santé publique au sein de l'hôpital. J'ai passé un semestre très stimulant grâce à vous. Merci au Dr Boudemaghe, Ihssen, Mamadou, Lucas, Gilles et toute l'équipe des TIM pour votre sympathie et votre accueil.

DEDICACES

A ma famille

A ma très chère mère, qui a toujours été là pour moi, contre vents et marées. Tu es une des personnes les plus aimante et courageuse que je connaissance. Tu as en toi une force incommensurable et je t'aime profondément.

A Mégane, ma petite sœur. Nous qui étions comme chien et chat dans nos jeunes années, tu allies aujourd'hui un pragmatisme détonant et une joie rayonnante. Saches que tu es chère à mon cœur.

A ma grand-mère. Mamie tu es un soleil pour la famille. Si aujourd'hui le petit village de Montcony est pour moi un lieu où se ressourcer c'est grâce à toi.

A mes oncles David et Lylian, mes tantes Flo et Carine, ainsi que mes cousin(e)s, Killian, Anthinéa, Naomi et la petite dernière Amany. Vous êtes, toutes et tous, très chères à mes yeux et j'ai de la chance de vous avoir. Vous pourrez toujours compter sur moi.

A mes défunts grand-père, et arrière-grand-mère. Papi et Mémé, votre souvenir saura à jamais me réchauffer le cœur.

Une pensée pour Jean-Michel qui a toujours le mot pour plaisanter.

Et une autre pour Alain, dit « Le grand », et Françoise, qui font aussi partie de la famille, si ce n'est de sang, au moins de cœur.

Aux amis d'ici et d'ailleurs :

Kevin, Helory, Simon, Juline, Manon, Lorraine, Marjorie, Ben & Lucille, Manu, Mathilde et Brice, je ne pourrais jamais assez-vous remercier. On a fait un sacré bout de chemin ensemble. Si j'ai autant aimé mes années d'externat, voir même de lycée avec certain, c'est grâce à vous. Que ce soit à l'occasion de voyages mémorables dans des coins plus ou moins paumés de France, en Europe, voir même au Pérou. Ou bien lors de rendez-vous « poulet » du vendredi midi, de danses endiablés aux refrains de « sans chemise, sans pantalon », ou tout simplement de soirées... Nous sommes maintenant tous éparpillés aux 4 coins de la France, ce qui ne nous empêche pas de nous retrouver comme si l'on ne s'était pas quitté. Merci du fond du cœur.

Alexandra, Aude et Guillaume, merci pour ce temps de partage autour de barquettes presque gastronomique... à l'internat de Carémeau! Grace à vous le choc du passage d'externe à interne s'est fait dans la bonne humeur.

Guigui et Marine, vous faites partie de ces gens extraordinaires qui rendent le monde qui les entoure meilleur. Les moments de vie partagés, le rire et votre bienveillance font partie de ces choses pour lesquels je suis heureux d'être descendu dans le Sud et de vous avoir rencontré. Merci pour tout.

Merci Yann et Maelle, rencontrés d'abord au DIM, puis très vite en dansant le tango sous la supervision de Federico. Les soirées avec Julien, Baba et Guigui ou vous m'apprenez à aimer des jeux de société tous plus extravagants les uns que les autres sont toujours un plaisir.

A tous les anciens et nouveaux internes de santé publique, je suis chanceux de vous connaître, vous êtes extra !

Clémentine, ma chère co-interne qui s'est expatrié au pays des chapeaux ronds et qui nous a convaincus de nous lancer dans l'aventure SANFI 2019, ce fut une expérience enrichissante de bien des manières.

Elodie, Randy et Adeline, ceux que je considère comme « ancien ». Merci pour les expériences partagées, les discussions et les aventures de randonnées.

Cécile, je me rappellerai toujours d'une randonnée avec Guigui et toi, on l'on a réussi à se perdre au début et à la fin par un bel après-midi d'été. Reviens nous vite !

Marie-France, Lionel, Guillaume et Maja vous êtes au top, ne changez rien ! C'est toujours un plaisir que de travailler, mais surtout boire un coup avec vous.

Rodney et David, merci pour toutes ces soirées d'anthologies, ces parties de Smash-Bros sur le retro de la Colombière et surtout de m'avoir supporté durant votre semestre initiatique à la santé publique. La motivation dont vous avez fait et faites preuve est inspirante !

Lyvio & Ilenia, nous n'avons eu que peu de temps pour se connaître, mais je vous souhaite un excellent internat, et je vous dis à très bientôt !

Merci aussi à Julien et Jordan, rencontrés lors d'un Master riche et éprouvant.

Et merci à tous les collègues, rencontré au QG de la Colombière sous l'ombre d'un pin bienveillant et de moustique un peu moins, pour partager un repas.



SOMMAIRE

PERSONNEL ENSEIGNANT	3
REMERCIEMENTS	11
SOMMAIRE	17
RÉSUMÉ.....	18
ABSTRACT	20
INTRODUCTION.....	21
MATERIEL ET METHODE	23
RESULTATS	27
DISCUSSION	35
BIBLIOGRAPHIE	39
ANNEXES	42
SERMENT D’HIPPOCRATE	44
PERMIS D’IMPRIMER	Erreur ! Signet non défini.
RÉSUMÉ.....	47

RÉSUMÉ

Introduction :

L'épilepsie représente la troisième maladie neurologique la plus fréquente en France. Une des complications tragiques mais possible de cette maladie est la mort soudaine inattendue dans l'épilepsie ou SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsie). Ces morts sont brutales, inattendues et touchent souvent des sujets jeunes.

Des progrès substantiels ont été faits ces 20 à 30 dernières années pour caractériser cet événement et essayer de s'en prémunir. Cependant, même si de nombreux facteurs de risque ont pu être identifiés, aucun marqueur ou score valide n'a pu être mis en évidence. Compte tenu du caractère imprévisible de cet événement, des réticences existent à aborder ce risque avec les patients. Dans ce contexte, il pourrait être bénéfique d'identifier les patients les plus à risque de SUDEP pour adapter la prise en charge et la communication avec les patients et leur famille.

Objectif :

Développer et valider un score de risque clinique de SUDEP chez les patients souffrant d'épilepsie focale & pharmaco-résistante.

Méthode :

Etude cas-témoins, incluant des témoins provenant de la cohorte française REPO₂MSE de patients potentiellement candidats à une chirurgie de l'épilepsie, et les cas de SUDEP certaine ou probable détectés via le Réseau sentinelle mortalité épilepsie (RSME).

Les patients souffrant d'une épilepsie focale-pharmaco-résistante et potentiellement candidats à une chirurgie ont été inclus entre 2010 et 2019. Le recensement des cas de SUDEP a été effectué sur la même période.

L'analyse a été réalisée à l'aide d'une régression logistique multivariée après remplacement des données manquantes par imputation multiple. La sélection des variables a été faite à l'aide du critère d'Akaïké. Pour s'assurer de la robustesse du modèle, plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment sur données complètes. Après validation interne du modèle par méthode de Bootstrap, un score de risque simplifié a été construit à partir des arrondis des estimations.

Résultats :

Sur 1 110 patients analysés, 62 sont décédés de SUDEP. Les principaux facteurs de risques cliniques identifiés (Odds ratio ajusté, Intervalle de confiance à 95% (IC)) étaient: La fréquence

des crises secondairement généralisées (3,83, IC à 95%: 1,88-7,75), le fait d'avoir des crises en dormant (6,63, IC à 95%: 4,12-11,19) et un antécédent de dépression (2,57, IC à 95%: 1,56-4,26) tandis que la faculté de prévenir de l'arrivée d'une crise était un facteur protecteur du risque de SUDEP (0,48, IC à 95%: 0,27-0,83). Après validation interne, le modèle développé possédait des capacités discriminantes élevées (AUC= 0,85, IC à 95%: 0,80-0,91). Un score de risque allant de -1 à 8, le SUDEP-CARE est proposé. Le seuil de 3 ayant une très bonne sensibilité (Se= 82,2%, IC 95%: 72,8-91,8) tout en gardant une spécificité correcte (Sp= 81,4%, IC 95%: 79-83,7).

Perspective

Ces résultats confirment le rôle primordial des crises généralisées ainsi que des crises ayant lieu durant le sommeil dans l'occurrence des SUDEP. C'est aussi la première étude à observer un rôle protecteur de la faculté à alerter de l'arrivée d'une crise. Le score SUDEP-CARE développé ici est prometteur et des travaux futurs viseront à le valider sur une population différente.

ABSTRACT

Objective:

To develop and validate a clinical risk score of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) for patients suffering from drug-resistant focal epilepsy.

Methods:

Case-control study, including control patients from the French REPO2MSE cohort study, and certain or probable SUDEP cases collected by the French Sentinel Mortality Epilepsy Network.

Study period: 2010-2019.

Eligibility criteria: drug-resistant patients with focal epilepsy, potentially candidate to surgery.

Multiple logistic regressions, coupled with multiple imputation to address missing data was performed. After internal validation, a simplified risk score was developed using estimates' rounding value of selected variables.

Results:

Of 1110 patients analyzed, 62 died from SUDEP. Main risk factors (adjusted odds ratio, 95% confidence intervals (CI)) were generalized seizure frequency (3.83, 95%CI: 1.88-7.75), nocturnal seizure (6.63, 95%CI: 4.12-11.19) and depression (2.57, 95%CI: 1.56-4.26) while the ability to alert of incoming seizure was a major protective factor of SUDEP (0.48, 95%CI: 0.27-0.83). After internal validation, a clinically usable score ranging from -1 to 8 was developed, with high discrimination capabilities (AUC=0.85, 95% CI: 0.80-0.91). The threshold of 3 has good sensitivity (Se=82.2%, 95%CI: 72.8-91.8) while keeping a good specificity (Sp=81.4%, 95% CI: 79-83.7).

Significance:

Those results outline the foremost importance of generalized and nocturnal seizure in the Occurrence of SUDEP. It is the first study to observe a protective role of the ability to alert of incoming seizure. The SUDEP-CARE score developed is promising. Further work should allow to definitely validate this clinically usable risk score.

INTRODUCTION

SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) is a sudden death without identified cause in patients with epilepsy. In adults, incidence of SUDEP is estimated at 1.2 / 1000 patients per year (95% CI: 0.64-2.32)¹. When looking at populations with drug-resistant epilepsy, candidates for epilepsy surgery, then the incidence rate increases drastically around 2-3 to 10 / 1000 patients per year^{2,3}.

Several clinical risk factors for SUDEP have been identified⁴⁻¹⁵. Generalized or secondarily generalized tonic-clonic seizures represent a major risk factor for SUDEP^{4,5}, as well as intellectual disability, with 4 to 5 times more SUDEP in patients suffering from intellectual disability in addition to their epilepsy^{6,7}. The nighttime occurring or sleep-related seizures is a more recent but important finding, with a 3 to 15 times higher risk of SUDEP in patients with nocturnal seizures^{5,8}. The duration of epilepsy was also proposed as a risk factor in multiple studies^{9,10}, but with a low level of evidence. The treatment profile, and more specifically the number of antiepileptic drugs prescribed, was not associated with the risk of SUDEP after adjusting for the frequency of generalized tonic-clonic seizures^{6,11,12,16}. Finally, psychiatric co-morbidities have also been proposed as potential risk factor of SUDEP with more and more evidence pointing in that direction. Indeed depression^{13,14} and taking anxiolytics or antipsychotics could be associated with an increased risk of SUDEP¹¹. However, the latter results have not been confirmed or replicated.

Current recommendations advocate for discussing the risk of SUDEP in patients with epilepsy at the time of diagnosis¹ and for making every effort to minimize the occurrence of generalized seizures. Implementing night surveillance through a device for patients with mostly nocturnal crises is also recommended. However, reluctance to discuss this risk exists, especially in view of its unpredictability and the lack of a model that can identify people at risk. The only existing risk score, the SUDEP-7 inventory, was proposed in 2010 by DeGiorgio et al¹⁷. However a recent study¹⁸ pointed out its insufficient discriminatory capacity in to evaluating SUDEP risk.

The existence since 2010 of a French register of epilepsy-related mortality,¹⁹ as well as a simultaneously constituted national large cohort investigating the underlying pathophysiologic mechanisms leading to SUDEP in patients with drug-resistant focal epilepsy, candidates for surgery, the REPO₂MSE study²⁰, represented an opportunity to study the risk factors of SUDEP and develop a clinically pertinent risk score.

The objective of this work was to identify clinical risk factors of SUDEP in a case-control study to develop a SUDEP risk score, usable in clinical practice and capable of stratifying adult patients with drug-resistant focal epilepsy.

MATERIEL & METHODE

Design

In this case-control study of SUDEP risk factors, we included patients with drug-resistant focal epilepsy from two nationwide studies conducted concomitantly, with prospective inclusion and common collection tools.

SUDEP cases were extracted through the French national network on epilepsy-related death (*Reseau Sentinelle Mortalité Epilepsie*, RSME¹⁹). This program set up under the aegis of the French league against epilepsy (LFCE) and with the support of the French Foundation for Epilepsy Research (FFRE) is coordinated at Montpellier University Hospital. It involves all the French centers specialized in the treatment of epilepsy and allows to collect a significant share of deaths by SUDEP in France. SUDEP cases were included between 2010 and March 2019. We included only SUDEP cases with drug-resistant focal epilepsy.

Controls were included in the REPO₂MSE study (Clinical trial: NCT02572297 66²⁰), a national multicentric cohort of patients with drug-resistant focal epilepsy, potentially candidates to epilepsy surgery. Controls were included between 2010 and December 2014 and were followed-up until March 2019 for the occurrence of SUDEP thank to the same network as the RSME.

Inclusion criteria were the same for the case and control populations. Patients aged 15 years and older with focal and drug-resistant epilepsy, potential candidates for epilepsy surgery were included and, for the cases, only definite or probable SUDEP were considered. Patients who died of a possible SUDEP were excluded. Certain, probable and possible SUDEP were determined according to Annegers definition^{21,22}

SUDEP Ascertainment

SUDEP Cases were reported by neurologist, bereaved families or general practitioner. After family consent, a standardized form was completed and sent to the network coordinator. In the case of SUDEP, bereaved families were interviewed by a psychologist following the recommendations made by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Interview acquired data were confirmed by the treating epileptologist. Each case was reviewed by an expert committee (composed of 1 pediatric neurologists, 2 neurologists and 1 epidemiologist) to validate the cause of death.

Medical data collection

Only data collected with similar methodology on both study was analyzed after careful consideration of potential measurement bias. Data originate from the patient medical records of the epileptology units (EU) where the patient underwent epilepsy diagnosis, follow-up and/or was explored for curative surgery.

Information about sociodemographic data (age, sex), associated comorbidities, medical history (in particular neurological, psychiatric, cardiac, pneumological, SAOS, obesity...), epilepsy characteristics (age at epilepsy onset, epilepsy duration, seizure frequency before admission in the EU or death, type of seizures, epilepsy type) and current or past treatment were gathered in the medical record of the epileptology center at the time of enrollment in the REPO₂MSE cohort, while for SUDEP cases, these data were collected on the last clinical visit before death.

Concerning the epilepsy, the frequency of partial and generalized seizures during the last year and the detailed description of the seizures that occurred in the 3 last months was available. The occurrence of pre or post critical event during seizure was also available. A respiratory event was present when either dyspnea, cyanosis or desaturation was observed. A cardiovascular event was present when either bradycardia, tachycardia or arrhythmia was observed. Mood disorders during or close to seizure were also recorded as well as fall susceptibility and the ability to alert someone of an incoming seizure.

Seizure frequency during the last year and current treatment were confirmed or re-assessed by an interview with relatives of the deceased patient.

Statistical analysis

A comparison of cases and controls on complete data was carried out. Quantitative variables are presented with their mean and standard deviation or median with interquartile range. The qualitative variables are presented with their frequency and associated percentages. The appropriate comparison tests were used depending on the type of the variable and whether the validity conditions were met or not. For epilepsy duration, we determined a threshold using the most discriminative point between case and control, and then used the categorical variable related to this threshold.

In order to carry out the multivariate analyzes, missing data were addressed by multiple imputation with Fully Conditional Specification method^{23,24}. As recommended in the literature, ten imputed dataset have been created, and all the variables used in the analysis were used for the imputations²⁵.

All variables presented a missing at random pattern except for intellectual disability which had an important percentage of missing data, and only in the control population. This missing information most likely come from the fact that the absence of intellectual disability were not systematically reported in the medical records. To ensure that hypothesis and control potential bias, a sensitivity analysis, in which missing information about intellectual disability was imputed at no intellectual disability, was performed.

Another sensitivity analysis, only using complete data, was also performed to verify possible bias induced by the imputations.

Validity conditions for the use of quantitative variables in a logistic regression model were verified, including their distribution and linearity relationship. To ensure maximum clinical interest and usability, duration of epilepsy was tested as a binary variable. Threshold was selected after univariate evaluation of discrimination capabilities between SUDEP cases and controls. The multicollinearity was tested using the tolerance. The removal of a variable from the analysis, if it showed too much collinearity, was discussed after clinical consideration.

A forward selection was carried out on each of the ten imputed dataset through logistic regression. In each case, the model presenting the minimum Akaike criterion was kept. A comparison was made between the 10 selection processes and a model was created with the most robust variables using logistic regression. The variables included were those who had been retained in at least 9 of the 10 selections process.

Discrimination was estimated through ROC curve and area under the curve estimate. Calibration was explored through the Hosmer and Lemeshow test as well as graphically with observed and predicted probabilities.

A second model, adjusted on potential cofounders who were not initially selected (age at inclusion and epilepsy duration), was also done for comparison. Discrimination capabilities and adjusted estimates are presented.

Internal validation of the model was performed by the Bootstrap method²⁶ for each of the imputations²⁷. Random draw with replacement was carried out with a 1:1 rate on each imputation and two hundreds samples were drawn for each imputation. Logistic regression using the same parameters as the initial model was then performed on the 200 samples in each imputation. Areas under the curves and Bootstrap estimates for each imputation were thus obtained and used in the original dataset to calculate individual risk scores. Calculated areas under the curve and estimates were compared to Bootstrap results. The optimism, corresponding to the difference's averages between the two results, was calculated in each imputation²⁸. The area under the final curve of our model as well as the estimates corrected by their respective optimism were calculated. Then a

global analysis of imputations was carried out through mean and standard deviation for each parameter.

A simplified model was then developed for clinical use based on the rounded value of corrected estimates²⁹. Discriminating capabilities of this score on the initial dataset are presented as well as sensitivity and specificity of different risk threshold. Youden index for each thresholds is specified.

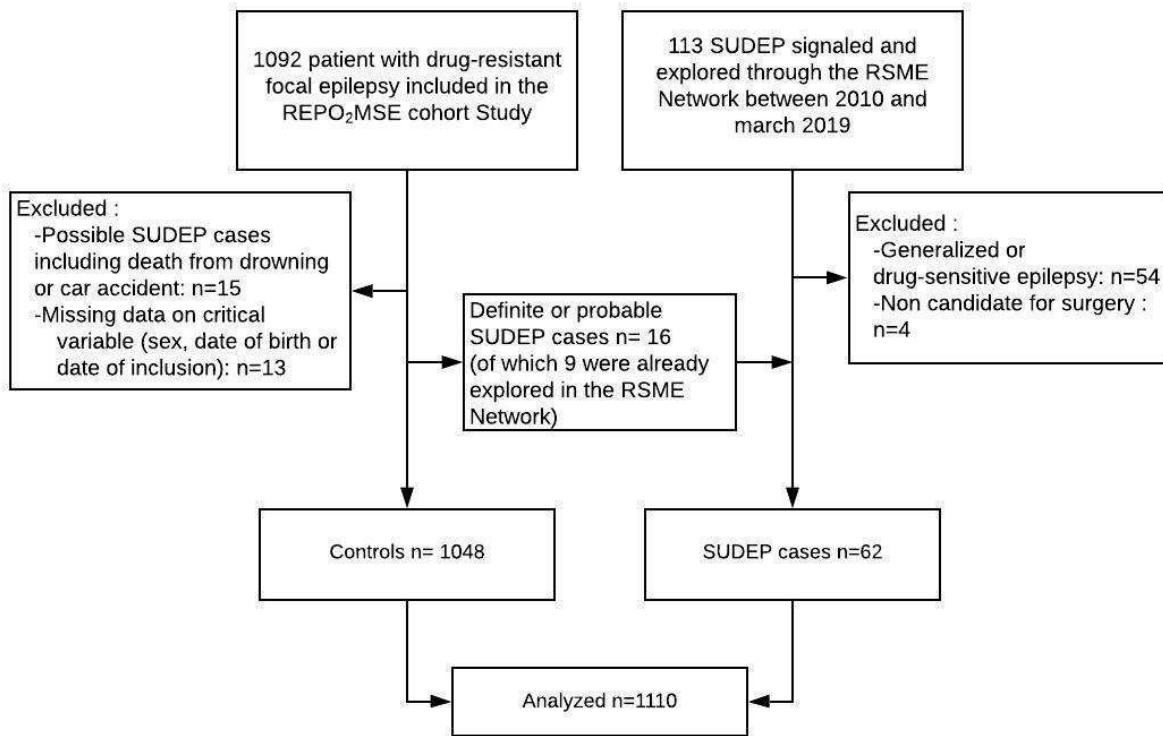
All statistical analysis were performed using SAS 9.4 software.

Consideration on the power

A post hoc power estimation was performed for the analysis, based on an odds ratio objective of 2, an alpha risk of 5% and a population of 62 cases for 1048 controls. Power simulations used the OpenEpi v3 software and its PowerCC tool (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health) and are shown in supplementary figure 2.

RESULTATS

Figure 1: Flow chart



Through the RSME, 113 cases of SUDEP were included (other SUDEP could not be explored either because of family refusal or because the declaration was anonymous). Fifty-eight did not meet the eligibility criteria, 54 had either drug-sensitive epilepsy and/or generalized epilepsy and 4 were not potential candidates for surgery with either Dravet’s syndrome or Lennox-Gastaut’ syndrome.

Of the 1092 people included in REPO2MSE, 16 were certain or probable SUDEP cases of which 9 already included in the RSME. Fifteen had died during follow-up of other causes that did not rule out a possible SUDEP and 13 patients had missing data on critical information either regarding their gender or age at the time of inclusion and were excluded.

Thus, 1048 controls and 62 SUDEP cases were included in the analysis as shown in the figure 1.

Initial comparison on complete data

Univariate comparison between cases and controls on complete data are shown in Table 1. Cases and controls were comparable for age and sex. The most important differences were found for sleep-related seizure or nighttime occurrence of the seizures, and for the frequency of generalized tonico-clonic seizures

Patients who died of SUDEP had a higher rate of intellectual disability than controls. A history of depression or sleep apnea syndrome (SAS) was more common in the SUDEP cases. Per- or post-critical events were significantly different between groups, with more respiratory issues in the SUDEP cases (dyspnea, cyanosis or desaturation). There were also more heart problems (tachycardia, bradycardia or arrhythmia), as well as more mood disorders and more fall susceptibility during seizure. However, being able to alert of the incoming seizure was less common in SUDEP cases.

Epilepsy surgery rate was comparable between the two groups, so was treatment profile, whether it is in the number of antiepileptic drugs used or in the presence of other psychotropic drugs.

Table 1: Cases – Controls comparisons on complete data

	N	SUDEP Cases	Controls	p-value
<u>Socio demographic characteristic</u>				
Gender (Men)	1110	32 (51.6%)	543 (51.8%)	0.97
Age (Years) <i>Mean (± SD)</i>	1110	33.0 (± 11.6)	34.8 (± 12.1)	0.27
BMI <i>Median (Q1;Q3)</i>	1050	22.2 (20.7 ; 25.9)	23.3 (20.8 ; 26.2)	0.38
<u>Comorbidities</u>				
Intellectual disability	663	16 (27.6%)	85 14%	0.01
Cardio vascular comorbidities	1093	6 (9.7%)	57 (5.5%)	0.16
Current Depression	1095	15 (25.9%)	150 (14.5%)	0.02
History of Depression	1082	30 (51.7%)	265 (25.9%)	<0.0001
Sleep Apnea Syndrome in the medical history	1080	7 (11.5%)	32 (3.1%)	0.005
<u>Treatments</u>				
Current Number of Anti-epileptic drug	1092			0.39
0 - 1		14 (22.6%)	166 (16.1%)	
2		32 (51.6%)	554 (53.8%)	
3 or more		16 (25.8%)	310 (30.1%)	
Other psychotropic drug	1081	7 (12.3%)	138 (13.5%)	0.80
<u>Epilepsy characteristic</u>				
Epilepsy duration (years) <i>Median (Q1 ;Q3)</i>	1075	19.1 (10 ; 28.9)	15.9 (9.0 ; 26.6)	0.12
Epilepsy duration (20 years or more)	1075	29 (49.1%)	395 (39%)	0.22
Focal seizure frequency	1023			
Less than 1 per month		12 (23.5%)	141 (14.5%)	0.11
From 1 per month to 1 per week		12 (23.5%)	336 (34.6%)	
More than 1 per week		27 (52.9%)	495 (50.9%)	
Generalized Tonic-clonic seizure frequency (GTCS)	1057			
Less than 1 per year		14 (24.1%)	652 (65.2%)	<0.0001
From 1 per year to 1 per month		25 (43.1%)	261 (26.1%)	
More than 1 per month		19 (32.8%)	87 (8.7%)	
Nocturnal seizure	1068	43 (69.4%)	224 (22.3%)	<0.0001
Seizure with aura	1080	33 (62.3%)	671 (65.3%)	0.65
Able to warn of incoming seizure	1034	17 (27.9%)	442 (45.4%)	0.01
Per or post seizure respiratory disorder	1052	25 (45.5%)	143 (14.3%)	<0.0001
Per or post seizure cardiac disorder	1061	16 (26.2%)	148 (14.8%)	0.02
Per or post seizure mood disorder	1072	13 (24.1%)	115 (11.3%)	0.005
Fall during seizure	1052	35 (57.4%)	259 (26.1%)	<0.0001
Going into the 'prone position' during seizure	989	3 (7.1%)	22 (2.3%)	0.09
Repeated Seizure	1078	24 (38.7%)	347 (34.1%)	0.46
Epilepsy surgery	1110	8 (12.9%)	109 (10.4%)	0.53

SUDEP-CARE creation process

The 23 variables considered in the univariate analysis, having 5.2% of missing data, were all included in multiple imputations. Ten imputed datasets were generated for logistic regression analysis. Results of the selection processes are presented in Supplementary table 1. Five variables were selected in all of the 10 models having the minimum Akaike criterion: the frequency of generalized tonico-clonic seizures, nocturnal or sleep related seizures, the ability to alert of incoming seizures, history of depression, and fall occurring concomitantly to the seizure. Respiratory trouble during or just after seizure was selected in 9 out of 10 models as well as intellectual disability.

Epilepsy duration, with a threshold at 20 years, was selected in only 3 out of 10 logistic regression analyses and thus not considered in the final model. Adjusted results of the multivariate analysis combining results from the 10 models with those variables are presented in table 2.

After internal validation, generalized seizure frequency and nocturnal seizures remained major risk factors, while the ability to alert of incoming seizure was a very important protecting factor. Other components of the model had less impact, with depression history and per or post seizure impairment, being either respiratory or a susceptibility to fall presenting approximatively a two fold increase of the SUDEP Risk Intellectual disability presented a reduced and non-significant risk after Bootstrap validation. Corrected estimates are presented in table 2. However the sensitivity analysis performed on the imputation method for Intellectual disabilities showed an underestimation of the effect with OR=3.46 [CI95%: 1.64; 7.28] (table 3).

Discrimination capacity of that model was very high, with an estimated area under the ROC curve (AUC) after Bootstrap validation of 0.85 (95% CI: 0.80; 0.90). Adequate calibration of the model was observed through the graphical representation of observed and predicted probabilities (Supplementary Figure 2), and with a Hosmer and Lemeshow test not significant ($p = 0.37$).

Table 2: Univariate and multivariate logistic regressions before and after Bootstrap validation

	Univariate	Model 1	Model 2*	After Bootstrap validation ‡
	OR [95% CI]	OR [95% CI]	OR [95% CI]	OR [95% CI]
Generalized seizure frequency				
Less than 1 per year	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Between 1 per year and 1 per month	4.1 [2.14 - 7.85]	2.39 [1.18 - 4.83]	2.62 [1.29 - 5.35]	2.39 [1.34 - 4.31]
More than 1 per month	8.93 [4.41 - 18.11]	3.79 [1.67 - 8.6]	4.21 [1.84 - 9.61]	3.85 [1.88 - 7.75]
Intellectual disability	2.08 [1.12 - 3.86]	1.91 [0.88 - 4.15]	1.9 [1 - 3.46]	1.56 [0.73 - 3.34]
Depression history	2.92 [1.72 - 4.95]	2.53 [1.4 - 4.57]	2.46 [1.33 - 4.55]	2.57 [1.56 - 4.26]
Respiratory trouble during or after seizure	4.24 [2.41 - 7.47]	2.12 [1.07 - 4.2]	2.08 [1.1 - 3.95]	2.16 [1.24 - 3.66]
Nocturnal seizure	7.81 [4.46 - 13.68]	6.28 [3.45 - 11.45]	6 [3.28 - 10.97]	6.63 [4.12 - 11.19]
Able to alert of incoming seizure	0.47 [0.27 - 0.84]	0.49 [0.26 - 0.94]	0.48 [0.25 - 0.91]	0.48 [0.27 - 0.83]
Fall during or after seizure	3.6 [2.13 - 6.07]	1.9 [1.03 - 3.49]	1.91 [1.03 - 3.55]	1.94 [1.15 - 3.3]

* Adjusted for age and epilepsy duration

‡ Model 1 was used

Sensibility analysis

While not being selected through the statistical analysis, a second multivariate model adjusted on the age at inclusion or age at death of patients and on the duration of epilepsy was performed and showed very similar results in estimated OR. Results are shown in table 2 alongside initial model.

A model was also tested on complete data, including only 46 cases of SUDEP and 584 controls because of missing data. Estimates given were consistent with previous results, comforting our model with imputed data (Table 3), with a notable increase of the effect of nocturnal seizure, more present in this restricted number of SUDEP cases

Finally, to test the bias possibly induced by the multiple imputation done on the intellectual disability, we executed a model in which all missing data for intellectual disability was imputed at “no” value, which is probably closer to reality than our more conservative initial model. The results of this model, executed with multiple imputation and on complete data are shown in table 3. As expected, the effect of intellectual disability is increased (from 1.9 [1; 3.46] to 3.46 [1.64; 7.28]) while keeping other risk factor estimates close to what they are in the initial model.

Table 3: Sensitivity analysis

	Intellectual disability imputed at “no” when missing (n=1110)*	Complete data only (n=584) (46 cases)*	Complete data and Intellectual disability imputed at « no » when missing (n=950) (48 cases)*
	OR [95% CI]	OR [95% CI]	OR [95% CI]
Generalized seizure frequency			
Less than 1 per year	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Between 1 per year and 1 per month	2,46 [1,21 - 5,02]	2,67 [1,01 - 7,06]	2,72 [1,16 - 6,39]
More than 1 per month	3,56 [1,55 - 8,17]	4,15 [1,45 - 11,89]	4,69 [1,83 - 12,02]
Intellectual disability	3,46 [1,64 - 7,28]	2,38 [0,97 - 5,87]	3,84 [1,65 - 8,96]
Depression history	2,48 [1,37 - 4,49]	3,28 [1,49 - 7,21]	3,19 [1,56 - 6,5]
Respiratory trouble during or after seizure	2,02 [1,04 - 3,9]	1,95 [0,9 - 4,25]	2,05 [1 - 4,21]
Nocturnal seizure	6,49 [3,54 - 11,92]	10,3 [4,6 - 23,06]	8,11 [3,92 - 16,79]
Able to warn of incoming seizure	0,51 [0,27 - 0,97]	0,44 [0,19 - 1]	0,54 [0,26 - 1,13]
Fall during or after seizure	1,92 [1,04 - 3,57]	2,58 [1,16 - 5,73]	1,77 [0,86 - 3,66]

*All model have been adjusted for age and epilepsy duration

Simplified risk stratifying score: SUDEP-CARE (CARE for ClinicAI Risk scorE)

In order to be used in clinical practice, the proposed score must be simple and quick to perform in addition to being relevant, so rounded values of the parameters estimates were used to construct the SUDEP-CARE score as shown in Table 4.

Discrimination capabilities of the created risk score remained very good, with an area under the curve of 0.85 (95% CI: 0.80; 0.91) (Figure 1 in supplementary data).

Sensitivity and specificity of different thresholds are presented in Table 5.

The threshold of one allow to detect 93.6% (95% CI: 87.4%; 99.7%) of the SUDEP cases, while dismissing 40.2% (95% CI: 37.2%; 43.1%) of patients non-at risk of SUDEP.

To maximize sensitivity and specificity, the threshold of 3, that present the best Youden index (which jointly maximizes sensitivity and specificity) is preferable with a sensitivity of 82.2% (95%CI: 72.6%; 91.8%) and a specificity of 81.4% (95% CI: 79%; 83.8%).

Table 4: SUDEP-CARE scoring system

Clinical modality	Points
Generalized seizure frequency	
if more than 1 per month: 2 pts	0, 1 or 2
If between 1 per month and 1 per year: 1 pt	
If less than 1 per year : 0 pt)	
Intellectual disability (1)	0 or 1
Depression history (1pt)	0 or 1
Respiratory trouble during or after seizure (1 pt)	0 or 1
Nocturnal seizure (2 pt)	0 or 2
Able to warn of incoming seizure (remove 1 pt)	0 or -1
Fall during or after seizure (1 pt)	0 or 1
Goes from -1 to 8	

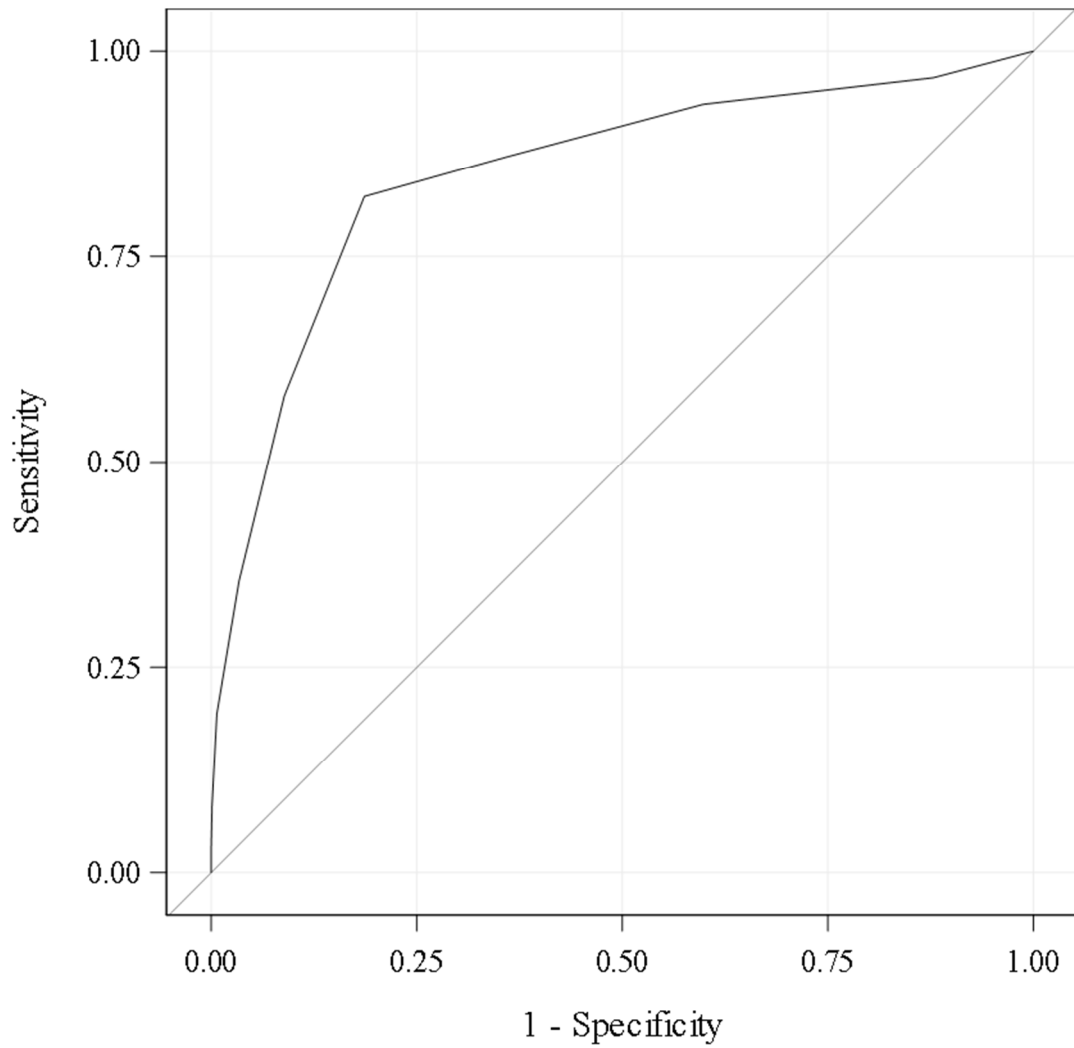
Table 5: SUDEP-CARE score Thresholds characteristics

Thresholds	Sensitivity	[95% CI]	Specificity	[95% CI]	Youden Index
8	3,23%	[0 - 7,62]	100,00%	[100 - 100]	0,032
7	8,06%	[1,29 - 14,84]	99,90%	[99,71 - 100]	0,080
6	19,35%	[9,52 - 29,19]	99,32%	[98,83 - 99,82]	0,187
5	35,48%	[23,57 - 47,39]	96,62%	[95,52 - 97,72]	0,321
4	58,06%	[45,78 - 70,35]	91,12%	[89,39 - 92,85]	0,492
3	82,26%	[72,75 - 91,77]	81,37%	[79 - 83,74]	0,636
2	87,10%	[78,75 - 95,44]	64,19%	[61,27 - 67,11]	0,513
1	93,55%	[87,43 - 99,66]	40,15%	[37,17 - 43,14]	0,337
0	96,77%	[92,38 - 100]	12,16%	[10,17 - 14,15]	0,089

Figure 2: ROC curve for SUDEP-CARE score

ROC Curve for the SUDEP-CARE score

Aera under the curve: 0,85 (95% CI: 0,80 – 0,91)



DISCUSSION

The SUDEP-CARE score

Our objective was to develop a clinically applicable score that stratifies patients according to their risk of SUDEP. The SUDEP-CARE score was developed keeping only the most relevant clinically and statistically robust variables. It underwent thorough internal validation and showed excellent discrimination capabilities with a sensitivity of 82.2% (95%CI: 72.6%; 91.8%) and specificity of 81.4% (95% CI: 79%; 83.8%) when looking at the most discriminating threshold (3). External validation remains necessary before broad usage, but it is the first step to a usable clinical risk score.

Another tool, has been developed by Shankar et al, in the UK, the safety checklist^{30,31}. This 19-items checklist is proposed to optimize the care of epileptic patients by listing potential or known risk factors to try to evaluate global risk and engage in discussion with the patient to mitigate risk when possible. The SUDEP-CARE score could be complementary by allowing neurologist to quickly and objectively evaluate the SUDEP risk in order to target most at risk patient for adapted care.

In light of the literature

In this study, the analysis of risk factors for SUDEP allowed us to confirm the major role of generalized tonico-clonic seizures identified as risk factor in all SUDEP analytic studies suggesting that SUDEP is a generalized seizure-related event. Our results confirm nocturnal or sleep related seizures history as an independent major risk factor of SUDEP, as shown by Lamberts et al.⁸ and more recently by Sveinsson et al⁵ who obtained respectively an adjusted OR of 2.6 (95% CI: 1.3-5) and 15.31 (9.57–24.47). This could be partially linked to the lack of supervision at these times, as it has been shown that nocturnal supervision is associated with a protective effect³², but a specific effect of sleep related generalized seizure cannot be ruled out and seems undeniable⁵.

A more original result is the demonstration of a link between the presence of psychiatric comorbidities and the risk of SUDEP. Indeed, among the cases of SUDEP, a history of proven depression was more frequent, which is consistent with recent findings on a large Swedish cohort^{5,14}. Patients with mood disorders following epileptic seizures were also at increased risk for SUDEP in the univariate analysis and while not present once adjusted with other factors, this could reinforce a possible link with neurobiological mechanisms of depression. Serotonergic pathways may play a role in SUDEPs, that hypothesis was already explored for respiratory regulation^{33,34}

and in mice, the use of serotonin reuptake inhibitor, a molecule used to treat depression, has shown a reduction in the risk of sudden death³⁴.

This study also finds a link between respiratory trouble like apnea, dyspnea or cyanosis occurring during or just after a seizure and the risk of SUDEP, which reinforces the hypothesis of a respiratory mechanism in SUDEP, with a central apnea being triggered by the seizure and leading to death^{3,35,36}

While falling during the onset of a generalized seizure, also associated with the risk of SUDEP, could be linked to a particular brain propagation of seizures that would affect the brainstem, same brainstem that plays a part in respiratory regulation through serotonergic pathways, as shown in mice^{37,38}. More surprising, the ability to alert of incoming seizure has been identified as an important protective factor. This could also be linked to a specific localization or propagation pathway that when allowing the patients enough time to alert their entourage, would also be less likely to lead to SUDEP³⁸. These clues potentially indicate that a close relation between the epileptogenic zone and the brainstem could be linked to an increased risk of SUDEP.

While still part of the final model, intellectual disability seems less important in our study as a risk factor than in previous studies³⁹. As explored in our sensitivity analysis this probably comes from the large amount of missing data regarding this particular notion in the control population which could be negatively imputed for the most part. Estimates then matched those found in the literature. It could also come in part from our eligibility criteria, surgery candidates excluding patients with severe epileptic encephalopathy like Lennox-Gastaut or Dravet's syndrome which are known to present intellectual disability.

After adjusting for other risk factors, no effect persisted for the duration of epilepsy. This factor was never shown as being of most importance but in the adults population with drug resistant focal epilepsy it seems not being related to the SUDEP risk.

No effect were found for the number of epileptic drugs taken, confirming the results of Hesdoffer¹⁶, and the frequency of focal seizures was also not selected as a risk factor. The risk of SUDEP therefore seems to be related, not to all epileptic seizures, but mainly to generalized tonico-clonic seizure.

Epilepsy surgery rate, sociodemographic and treatment profile were very similar between case and control in this study, this adding to careful selection of population allow us to be confident in managing potential selection bias.

Strength and limit of the study

Our study has a number of limitations. Firstly, cases and controls were recruited from different sources which can lead to biases. However, both studies were conducted concurrently,

on a similar population and with similar methods and tools for data collection. In addition, only information collected from the same source and same manner was analyzed in order to ensure the comparability of the data.

Secondly, a potential problem is related to the narrow selection criteria of our population. As it stands, our findings concern adult patients with focal and drug-resistant epilepsy. This, however, corresponds to the population identified most at risk because of uncontrolled generalized tonic-clonic seizures^{30,40}. Nevertheless, it would be interesting to test the validity of the SUDEP-CARE score on a more heterogeneous population, with drug-sensitive or generalized epilepsies.

Another limitation came from the case-control design of our study, which increases the ratio of event versus non-event. Since SUDEP is a relatively rare event, it is difficult to set up a follow-up cohort that would collect enough cases of SUDEP to correctly analyze the predictive capacities of the SUDEP risk of various factors. This design keeps us from having a real predictive capabilities, but not from developing a risk score that correctly discriminates high risk patient from the others.

While missing data did not permit to perform multivariate analysis on the complete data without important selection bias, multiple imputation allowed us to use the most of available information. To ensure the validity of our findings, several sensitivity analyses were performed that showed consistent results even if it appeared that we probably underestimated the importance of the risk related to intellectual disability. This however was taken into account and did not interfere in the construction of the SUDEP-CARE score (discrimination capabilities did not vary).

Despite these limitations, several strong arguments support the robustness of our results. First, the selection process, kept only the most robust factors to compose the final model and even then, an internal validation through bootstrap was performed. We also performed several sensitivity analyses that showed consistent estimates, either when using complete data, when adjusting on age and epilepsy duration or when changing of imputation process.

An update of the SUDEP-CARE score is expected, especially with respect to certain non-exploitable factors in our study, such as life's habits, epilepsy etiologies, treatment compliance or even para-clinical explorations. This could lead to even better discrimination and identification to high risk patient to maybe one day being able to detect with almost certainty patients whom would be subject to SUDEP given their clinical context.

Conclusion:

In practice, we would suggest to consider informing of the risk of SUDEP any patient with a score of 1 or higher in the SUDEP-CARE scale with focal and drug resistant epilepsy. While the

threshold of 3 seems to be a better compromise between sensitivity and specificity, in prospect to develop a prevention tool, the higher sensitivity seems preferable. A discussion using the safety check list could also be focused on patient scoring 1 or higher.

As previously recommended ¹, the use of an alert system, capable of monitoring and detecting seizure could also be envisaged beyond this threshold, in order to trigger a rapid response from the entourage during the occurrence of generalized, particularly nocturnal or sleep related seizures. On other hand, the threshold of 3 could be a good starting point as a tool for future SUDEP investigations in order to target the most at risk population in enrollment.

It's an important step in evaluating SUDEP risk for patients and it could also allow neurologist to better identify and address more rapidly patients that could benefit the most from surgery.

BIBLIOGRAPHIE

1. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017;88(17):1674-1680. doi:10.1212/WNL.0000000000003685
2. Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: Evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res*. 2005;65(1-2):101-115. doi:10.1016/j.eplespsyres.2005.05.004
3. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):966-977. doi:10.1016/S1474-4422(13)70214-X
4. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JWAS. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Review of Incidence and Risk Factors. *Epilepsia*. 2005;46(s11):54-61. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00411.x
5. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology*. 2020;94(4):e419-e429. doi:10.1212/WNL.00000000000008741
6. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: A prospective cohort study. *Neurology*. 2001;56(4):519-525. doi:10.1212/WNL.56.4.519
7. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(3):297-300. doi:10.1136/jnnp.60.3.297
8. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: People with nocturnal seizures may be at highest risk: Nocturnal Seizures as a Risk for SUDEP. *Epilepsia*. 2012;53(2):253-257. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03360.x
9. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP: Combined SUDEP Analysis. *Epilepsia*. 2011;52(6):1150-1159. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x
10. Tomson T, Surges R, Delamont R, Haywood S, Hesdorffer DC. Who to target in sudden unexpected death in epilepsy prevention and how? Risk factors, biomarkers, and intervention study designs. *Epilepsia*. 2016;57:4-16. doi:10.1111/epi.13234
11. Nilsson L, Farahmand B, Persson P-G, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case control study. *The Lancet*. 1999;353(9156):888-893. doi:10.1016/S0140-6736(98)05114-9
12. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology*. 2005;64(7):1131-1133. doi:10.1212/01.WNL.0000156352.61328.CB
13. Ridsdale L, Charlton J, Ashworth M, Richardson MP, Gulliford MC. Epilepsy mortality and risk factors for death in epilepsy: a population-based study. *Br J Gen Pract*. 2011;61(586):e271-e278. doi:10.3399/bjgp11X572463

14. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 2017;89(2):170-177. doi:10.1212/WNL.0000000000004094
15. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1021-1031. doi:10.1016/S1474-4422(08)70202-3
16. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis: Combined SUDEP Analysis. *Epilepsia*. 2012;53(2):249-252. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03354.x
17. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, et al. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy Behav*. 2010;19(1):78-81. doi:10.1016/j.yebeh.2010.06.011
18. Odom N, Bateman LM. Sudden unexpected death in epilepsy, periictal physiology, and the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsia*. 2018;59(10):e157-e160. doi:10.1111/epi.14552
19. Picot M-C, Ryvlin P, Jallon P, et al. Réseau sentinelle national de surveillance de la mortalité liée à l'épilepsie. *Epilepsies*. 2009;21(2):198-199. doi:10.1684/epi.2009.0231
20. Rheims S, Alvarez BM, Alexandre V, et al. Hypoxemia following generalized convulsive seizures: Risk factors and effect of oxygen therapy. *Neurology*. 2019;92(3):e183-e193. doi:10.1212/WNL.0000000000006777
21. Annegers JF. United States Perspective on Definitions and Classifications. *Epilepsia*. 1997;38:S9-S12. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb06137.x
22. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy: Unifying the Definitions of SUDEP. *Epilepsia*. 2012;53(2):227-233. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x
23. Schafer JL, Graham JW. Missing data: Our view of the state of the art. *Psychol Methods*. 2002;7(2):147-177. doi:10.1037/1082-989X.7.2.147
24. Division of Analysis, Research, and Practice Integration, National Center for Injury Prevention and Control, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30341, USA, Liu Y, De A. Multiple Imputation by Fully Conditional Specification for Dealing with Missing Data in a Large Epidemiologic Study. *Int J Stat Med Res*. 2015;4(3):287-295. doi:10.6000/1929-6029.2015.04.03.7
25. Rubin DB, ed. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons, Inc.; 1987. doi:10.1002/9780470316696
26. Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJJM, Eijkemans MJC, Vergouwe Y, Habbema JDF. Internal validation of predictive models. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):774-781. doi:10.1016/S0895-4356(01)00341-9
27. Schomaker M, Heumann C. Bootstrap inference when using multiple imputation: Bootstrap Inference When Using Multiple Imputation. *Stat Med*. 2018;37(14):2252-2266. doi:10.1002/sim.7654

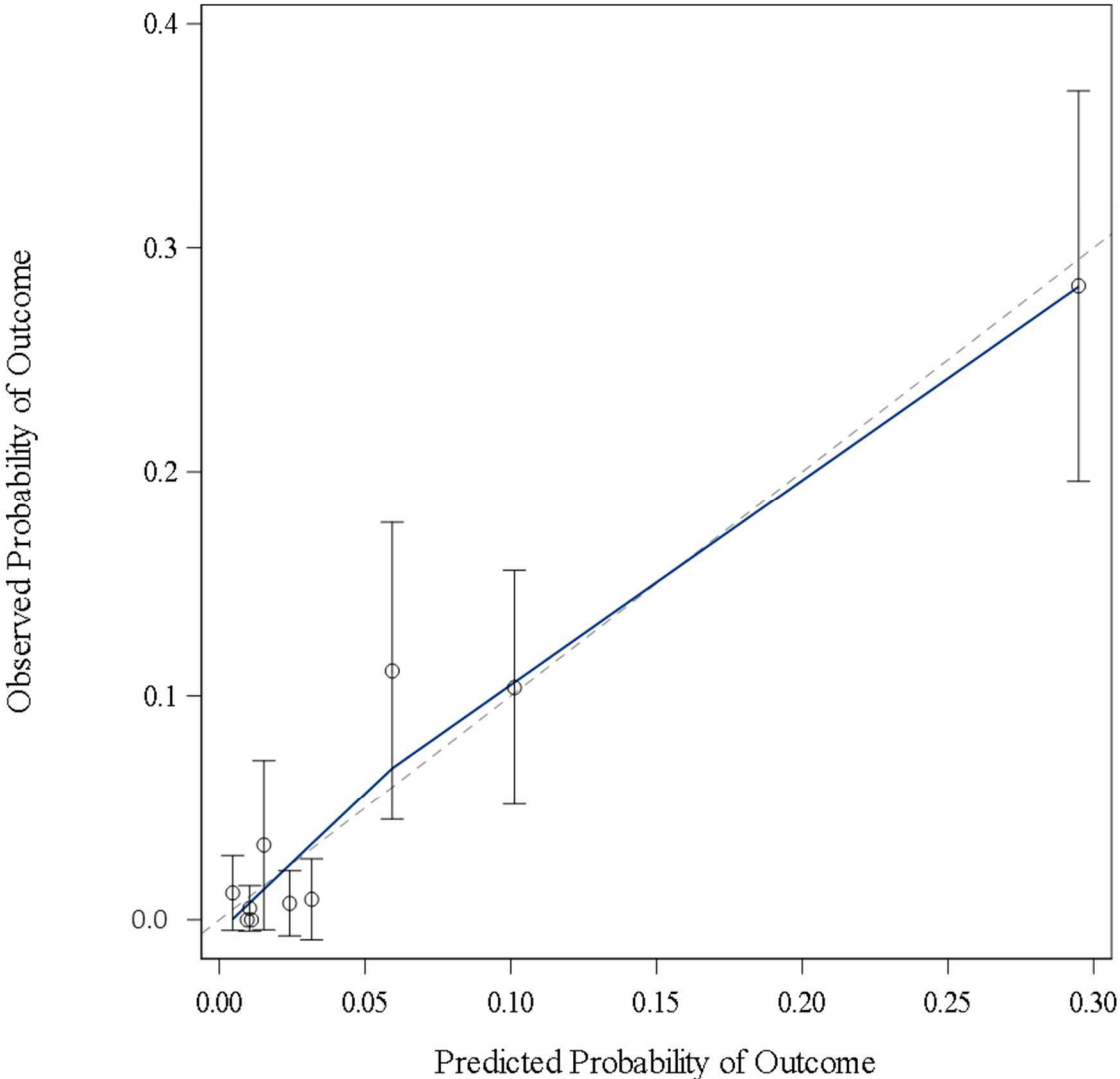
28. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. Springer; 2009.
29. Moons KGM, Harrell FE, Steyerberg EW. Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients? *J Clin Epidemiol*. 2002;55(10):1054-1055. doi:10.1016/S0895-4356(02)00453-5
30. Shankar R, Cox D, Jalihal V, Brown S, Hanna J, McLean B. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Development of a safety checklist. *Seizure*. 2013;22(10):812-817. doi:10.1016/j.seizure.2013.07.014
31. Shankar R, Ashby S, McLean B, Newman C. Bridging the gap of risk communication and management using the SUDEP and Seizure Safety Checklist. *Epilepsy Behav*. 2020;103:106419. doi:10.1016/j.yebeh.2019.07.020
32. Langan Y. REVIEW Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): risk factors and case control studies. *Seizure*. 2000;9(3):179-183. doi:10.1053/seiz.2000.0388
33. Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem*. 2007;100(4):857-873. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04277.x
34. Faingold CL, Tupal S, Randall M. Prevention of seizure-induced sudden death in a chronic SUDEP model by semichronic administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Epilepsy Behav*. 2011;22(2):186-190. doi:10.1016/j.yebeh.2011.06.015
35. Stewart M. An explanation for sudden death in epilepsy (SUDEP). *J Physiol Sci*. 2018;68(4):307-320. doi:10.1007/s12576-018-0602-z
36. Lacuey N, Zonjy B, Hampson JP, et al. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. *Epilepsia*. 2018;59(3):573-582. doi:10.1111/epi.14006
37. Faingold CL, Randall M, Mhaskar Y, Uteshev VV. Differences in serotonin receptor expression in the brainstem may explain the differential ability of a serotonin agonist to block seizure-induced sudden death in DBA/2 vs. DBA/1 mice. *Brain Res*. 2011;1418:104-110. doi:10.1016/j.brainres.2011.08.043
38. Aiba I, Noebels JL. Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci Transl Med*. 2015;7(282):282ra46-282ra46. doi:10.1126/scitranslmed.aaa4050
39. Ryvlin P, Rheims S, Lhatoo SD. Risks and predictive biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy patient: *Curr Opin Neurol*. 2019;32(2):205-212. doi:10.1097/WCO.0000000000000668
40. Ryvlin P, So EL, Gordon CM, et al. Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia*. 2018;59(3):562-572. doi:10.1111/epi.14002

ANNEXES

Supplementary table 1: Variable selection in imputed datasets

	Number of selection	Number of selection when missing information on intellectual disability is imputed at “no”
<u>Socio demographic characteristic</u>		
Gender (Men)	0	0
Age (Years) <i>Mean (± std)</i>	0	0
BMI <i>Median (Q1;Q3)</i>	0	0
<u>Comorbidities</u>		
Intellectual disability	9	10
Cardio vascular comorbidities	0	0
Current Depression	0	0
History of Depression	10	10
Sleep Apnea Syndrome in the medical history	5	9
<u>Treatments</u>		
Current Number of Anti-epileptic drug	0	0
Other psychotropic drug	0	0
<u>Epilepsy characteristic</u>		
Epilepsy duration (20 years or more)	1	0
Focal seizure frequency	1	3
Generalized Tonic-clonic seizure frequency (GTCS)	10	10
Nocturnal seizure	10	10
Seizure with aura	0	0
Able to warn of incoming seizure	10	10
Per or post seizure respiratory disorder	9	10
Per or post seizure cardiac disorder	0	0
Per or post seizure mood disorder	1	3
Fall during seizure	10	10
Going into the ‘prone position’ during seizure	1	6
Repeated Seizure	0	0
Epilepsy surgery	0	0

Calibration for the SUDEP-CARE score

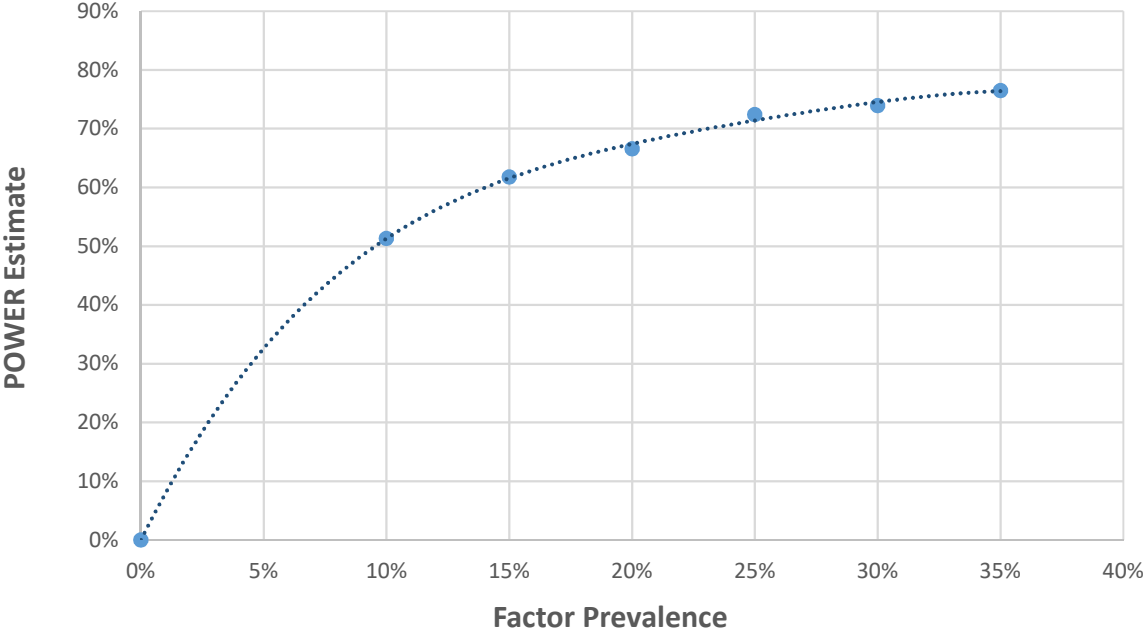


Supplementary table 2: Comparison of SUDEP cases between RSME network and REPO₂MSE Cohort

	N	SUDEP from RSME	SUDEP from REPOMSE	p-value
<u>Socio demographic characteristic</u>				
Gender (Men)	62	22 (46.8%)	10 (66.5%)	0.1803
Age (Years) Mean (± SD)	62	33.4 (± 12.3)	31.8 (± 9.2)	0.8710
BMI Median (Q1;Q3)	57	22.0 (20.5;26.7)	24.2 (20.8;25.8)	0.7498
<u>Comorbidities</u>				
Intellectual disability	58	14 (29.8%)	2 (18.2%)	0.7097
Cardio vascular comorbidities	62	6 (12.8%)	0 (0.0%)	0.1454
Current Depression	58	11 (24.4%)	4 (30.8%)	0.7235
History of Depression	58	24 (53.3%)	6 (46.2%)	0.6482
Sleep Apnea Syndrome in the medical history	61	7 (15.2%)	0 (0.0%)	0.1083
<u>Treatments</u>				
Current Number of Anti-epileptic drug	62			0.7458
0 - 1		11 (23.4%)	3 (20.0%)	
2		23 (48.9%)	9 (60.0%)	
3 or more		13 (27.7%)	3 (20.0%)	
Other psychotropic drug	57	5 (11.6%)	2 (14.3%)	1.0000
<u>Epilepsy characteristic</u>				
Epilepsy duration (years) Median (Q1 ;Q3)	62	21.5 (11.6;29.8)	13.2 (8.2;27.6)	0.1937
Epilepsy duration (20 years or more)	62	24 (48.9%)	5 (67.6%)	0.2308
Focal seizure frequency	51			0.9098
Less than 1 per month		9 (23.1%)	3 (25%)	
From 1 per month to 1 per week		10 (25.6%)	2 (16.7%)	
More than 1 per week		20 (51.3%)	7 (58.3%)	
Generalized Tonic-clonic seizure frequency (GTCS)	58			0.4237
Less than 1 per year		9 (20.5%)	5 (35.7%)	
From 1 per year to 1 per month		19 (43.2%)	6 (42.9%)	
More than 1 per month		16 (36.4%)	3 (21.4%)	
Nocturnal seizure	62	36 (76.6%)	7 (46.7%)	0.0286
Seizure with aura	53	23 (59.0%)	10 (71.4%)	0.4096
Able to warn of incoming seizure	61	12 (25.5%)	5 (35.5%)	0.5060
Per or post seizure respiratory disorder	55	21 (50.0%)	4 (30.8%)	0.2237
Per or post seizure cardiac disorder	61	14 (29.8%)	2 (14.3%)	0.3177
Per or post seizure mood disorder	54	12 (29.3%)	1 (7.7%)	0.1513
Fall during seizure	61	30 (63.8%)	5 (35.7%)	0.0619
Going into the 'prone position' during seizure	42	1 (3.1%)	2 (20.0%)	0.1359
Repeated Seizure	62	20 (42.6%)	4 (26.7%)	0.2714
Epilepsy surgery	62	4 (8.5%)	4 (26.7%)	0.0881

Supplementary figure 2: Power analysis, for an odds ratio of 2

POWER ESTIMATES DEPENDING ON FACTOR PREVALENCE



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ

Intérêts:

L'épilepsie représente la troisième maladie neurologique la plus fréquente en France. Une des complications tragiques mais possible de cette maladie est la mort soudaine inattendue dans l'épilepsie ou SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy). Des progrès substantiels ont été faits ces 20 à 30 dernières années pour caractériser cet événement et de multiples facteurs de risque ont été identifiés. Cependant aucun marqueur unique et clair ne se dégage et des réticences existent à discuter du sujet avec les patients devant l'imprédictibilité de cet événement. Dans ce contexte, nous avons développé et validé un score de risque clinique de SUDEP chez les patients souffrant d'épilepsie focale & pharmaco-résistante afin d'identifier les patients les plus à risque et d'adapter leur prise en charge ainsi que la communication faites aux patients et à leur famille.

Méthode :

Etude cas-témoins, incluant des patients souffrant d'une épilepsie focale-pharmaco-résistante et étant potentiellement candidat à une chirurgie. L'analyse est réalisée via régression logistique multivarié couplé à de l'imputation multiple. Le modèle final est composé des variables les plus fréquemment conservées dans les modèles ayant le critère d'Akaiké minimum. Après validation interne du modèle par méthode de Bootstrap, un score de risque simplifié a été construit à partir des arrondis des estimations.

Résultats :

Sur 1110 patients analysés, 62 sont décédés de SUDEP. Les facteurs de risques principaux retrouvés étaient : la fréquence des crises secondairement généralisés, le fait d'avoir des crises la nuit ou en dormant et un antécédent de dépression tandis que la faculté de prévenir de l'arrivée d'une crise était un facteur protecteur. Après validation interne, le modèle développé possédait des capacités discriminantes élevé (AUC=0,85 ; IC95%: 0,80-0,91). Un score de risque, le SUDEP-CARE est proposé avec un seuil de 3 ayant une bonne sensibilité (Se=82,2%; IC95%: 72,8-91,8) tout en gardant une bonne spécificité (Sp=81,4%, IC95%: 79-83,7).

Perspective

Ces résultats confirment le rôle primordial des crises généralisés ainsi que des crises ayant lieu durant le sommeil dans l'occurrence des SUDEP. C'est aussi la première étude à observer un rôle protecteur de la faculté à alerter de l'arrivée d'une crise. Le score SUDEP-CARE développé ici est prometteur et des travaux futurs viseront à le valider sur une population différente.

Mots Clefs:

SUDEP, facteurs de risque, Epilepsie, Score de risque, SUDEP-CARE, Cas-témoins