

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

**Année universitaire 2020-2021**

**N° 2020 -193.**

**Intéret de l'analyse de la variation de la fréquence cardiaque au cours  
de l'hyperpnée à but d'identification des patients à risque de SUDEP.**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)  
SPECIALITE NEUROLOGIE  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 17 NOVEMBRE 2020  
PAR  
Clara FLORES**

**PRESIDENT DU JURY:**

**Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY**

**MEMBRES DU JURY :**

**Monsieur le Professeur Michel LEFRANC**

**Monsieur le Professeur William SZURHAJ**

**Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL**

**Madame le Docteur Bertille PERIN**

**DIRECTEUR DE THESE :**

**Monsieur le Professeur William SZURHAJ**



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

**Année universitaire 2020-2021**

**N° 2020 -193.**

**Intéret de l'analyse de la variation de la fréquence cardiaque au cours  
de l'hyperpnée à but d'identification des patients à risque de SUDEP.**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)  
SPECIALITE NEUROLOGIE  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 17 NOVEMBRE 2020  
PAR  
Clara FLORES**

**PRESIDENT DU JURY:**

**Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY**

**MEMBRES DU JURY :**

**Monsieur le Professeur Michel LEFRANC**

**Monsieur le Professeur William SZURHAJ**

**Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL**

**Madame le Docteur Bertille PERIN**

**DIRECTEUR DE THESE :**

**Monsieur le Professeur William SZURHAJ**



**A mon président de jury,**

**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, de m'avoir accompagnée durant ces trois dernières années, ainsi que pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

**A mon directeur de thèse,**

**Monsieur le Professeur William SZURHAJ**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Physiologie)

Chef du Service de Neurophysiologie Clinique

Je vous suis reconnaissante de m'avoir confié ce travail, pour votre disponibilité, votre encadrement.

Je vous remercie de m'avoir transmis votre intérêt pour l'épileptologie, et pour les futures connaissances que vous allez m'apporter au sein du service.



A mes juges,

**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 mon jury, ainsi que pour votre disponibilité.

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

**Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Exploration fonctionnelle du système nerveux

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, ainsi que pour votre gentillesse et disponibilité.

Veillez croire en ma sincère gratitude et mon profond respect.

**Madame le Docteur Bertille PERIN**

Praticien hospitalier

(Neurologie)

C'est un honneur pour moi que vous soyez membre de mon jury, je vous en remercie.

J'ai hâte de pouvoir continuer ma formation auprès de vous.





*A mes parents, à tous ces petits moments si précieux où on a pu se retrouver.*

A mon père pour ton aide durant toutes ces années, tous ces conseils que tu m'as prodigués, j'espère te rendre fier.

A ma mère pour ton soutien, ton aide et tous ces bons petits plats préparés avec amour rendant les périodes difficiles plus agréables à vivre.

*A mes sœurs et mon frère,*

A Juliette, pour ton soutien et ton aide tout au long de ces années, à ces vacances bretonnes passées ensemble et ces cocktails savourés à Malaga.

A Emiliano et Samantha, pour votre soutien et votre accueil chaleureux, pour ces nombreux repas savoureux car bien manger c'est le début du bonheur !

A Anaïs, pour ton soutien, et ce magnifique voyage en Amérique latine que tu as si bien organisé, un vrai retour aux sources nous laissant des souvenirs qui resteront gravés dans nos mémoires.

*A mes neveux qui ont grandi si vite, à tous nos grands films réalisés ensemble,*

A Alma pour ton soutien malgré la distance, à toutes ces vacances et ces stages de voile passés ensemble, bientôt les châteaux de la Loire à vélo j'espère !

A Esteban pour ton soutien et toutes ces nombreuses vacances passées ensemble.

A Eve la championne de Rubik's cube pour ton soutien, ta bonne humeur, et ces moments passés au skatepark.

A Lucrece pour ton soutien et ta joie de vivre, pour ces shooting photo improvisés dans nos contrées bretonnes.

*A mes grand-mères regrettées, j'aurai aimé que vous puissiez être là, j'espère vous rendre fières de là-haut, à mes grands-pères que j'aurai aimé connaître.*

*A l'ensemble de ma famille, en France et au Pérou, pour tous ces moments partagés ensemble, je ne vous oublie pas.*

*A La Flamboyance, notre «club des cinq», merci pour votre soutien depuis tout ce temps et tous ces moments partagés passés et à venir , Eolia ma grande sœur d'une autre mère, pour tous ces souvenirs (23 ans déjà!!), toutes ces vacances passées ensemble, Jellissa pour tous nos délires, tous nos voyages passés et à venir, Laurie pour tous nos fous rires et cette croisière devenue mémorable, à Aude pour tes valeurs que tu défends si bien et nos débats constructifs à vouloir refaire le monde.*

*A mes amis de promo parisienne pour toutes ces années passées à vos côtés, Sonia, Manon, Adil pour votre soutien et ces super souvenirs en Bretagne, Auriane pour ton soutien, et nos fameux fous rires, Sasha et à ce fameux mariage organisé, Sihem pour tous nos Mc café à se raconter nos vies, Lise pour ces bons moments passés à parler politique, Quentin , Anne-Laure, Isabelle, Magali, Josselin, Alois, Tatiana, Gabriel, Gauthier.*

*A mes super cointernes de neurologie, William, Mélodie, Mickael, Elisa, Frederic, Carole, Jeanne, Eva, Lydia, Julia, Alexis, Claire, Cherifa, merci d'avoir rendu mon internat plus agréable à vivre, aux bons souvenirs, aux soirées passées ensemble. Petite mention pour Eva, Carole, mes frères de cœur, pour votre aide et soutien au quotidien, votre bonne humeur et votre grand cœur, Lydia pour ton soutien et ces soirées posées à se raconter nos vies (à quand la prochaine !), Julia pour ton optimisme inconditionnel (et merci pour le sympo !!) et Mickael pour m'avoir dès le début informé sur Amiens me permettant d'arriver dans de bonnes conditions, et pour ton esprit d'entraide.*

*A ces supers rencontres de l'internat, Chloé, Nour, Sarah, Oumaima, Tressy pour avoir enjolivé mon arrivée à Amiens, pour tous ces diners, tous ces souvenirs et votre soutien, Hélène, Sanja pour votre accueil, votre soutien et tous ces bons moments sportifs et culinaires passés ensemble, Justine pour ta bonne humeur, ta zenitude et tes supers gateaux nous réchauffant le cœur lors des journées difficiles, Camille pour ta sympathie malgré les difficultés (et je me sentais moins seule à râler !!), Hadiya, Pia et François supers cointernes à Compiègne, pour ces tours en décapotable, les dégustations de cafés de qualité, les soirées de folie, Amaury, Quentin, Camille..*

*Aux Neurologues :*

*- Du service de neurologie du CHU d'Amiens, 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 également pour votre bienveillance. Une mention particulière pour Inès, Mélanie,*

Audrey, Claire pour le partage de vos connaissances dans la bonne humeur, ainsi que pour les moments moins sérieux.

- Du service de neurologie du CH de Compiègne, les Docteurs ELINANI, FLAMENT, GARCIA, HUSEIN, POL, ROOS WEIL et SUCEVEANU pour ce super semestre passé en votre compagnie à Compiègne, pour tout ce que vous m'avez appris et la bonne ambiance de travail, hâte de vous retrouver.

- Aux Professeurs MACRON et SZURHAJ, aux Docteur MERLE, PERIN, CHEN, au service de neurophysiologie clinique que je découvre, merci pour votre accueil et hâte d'apprendre auprès de vous.

*Aux équipes paramédicales* des services de neurologie vasculaire et générale, d'HDJ et de neurophysiologie clinique du CHU d'Amiens, du service de neurologie du CH de Compiègne pour votre participation également à ma formation et votre bonne humeur.

Au Docteur Julien DE JONCKHEERE, pour votre expertise statistique dans le cadre de ce travail de thèse, votre disponibilité et votre sympathie.



## Table des matières

I. INTRODUCTION .....	15
1. Epilepsie et SUDEP : épidémiologie.....	15
2. Facteurs de risque de SUDEP .....	17
3. Physiopathologie des SUDEP.....	18
3.1 Rôle de la défaillance respiratoire.....	19
3.2 Rôle du système nerveux autonome.....	21
4. Biomarqueurs de SUDEP .....	22
4.1 Hypoxémie péri/post-ictale.....	22
4.2 Les PGES.....	23
4.3 Le RMSSD.....	25
II.OBJECTIF .....	27
III. MATERIEL ET METHODES .....	28
1. Population étudiée : les cas.....	28
2. Population étudiée : les contrôles.....	29
3. Acquisition des données.....	29
4. Traitement des données .....	30
5. Tests statistiques .....	32
IV RESULTATS.....	33
1. Population d'étude.....	33
2. Variabilité de la fréquence cardiaque au cours de l'hyperpnée .....	35
2.1 Partie 1 : Analyse dans la population totale.....	35
2.2 Partie 2 : Analyse dans une sous population.....	39
V. DISCUSSION.....	43
VI. CONCLUSION .....	47
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	48
VIII. RESUME.....	52
IX. ABSTRACT .....	53

## **ABBREVIATIONS**

CGTC : Crise Généralisée Tonico Clonique

DBT : Deep Breath Test

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

FC : Fréquence Cardiaque

HF : High Frequencies

HPN : Hyperpnée

ILAE : International Ligue Against Epilepsy

LF : Low Frequencies

PGES : Postictal generalized EEG suppression

RMSSD : Root Mean Square of the Successive Differences

RSME : Réseau Sentinelle Mortalité Epilepsie

SDNN : Standard Deviation Normal to Normal

SNA : Système Nerveux Autonome

SNV : Stimulation du Nerf Vague

SUDEP : Sudden Unexpected Death in Epilepsy

VFC : Variabilité de la Fréquence Cardiaque

VLf : Very Low Frequencies

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

# I. INTRODUCTION

## 1. Epilepsie et SUDEP : épidémiologie

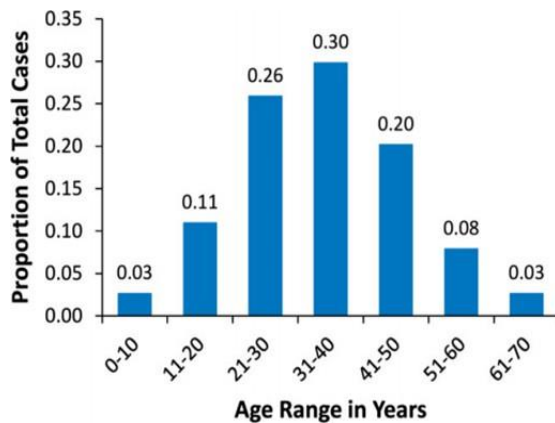
L'épilepsie est une maladie fréquente. On compte en France environ 600 000 personnes épileptiques (données INSERM), la prévalence en Europe est estimée entre 3.3 et 7.8/1 000 habitants (1) et la prévalence de l'épilepsie active mondiale est estimée à 6,38/1000 personnes (2).

L'épilepsie expose à une augmentation du risque de mortalité du fait de la survenue d'accidents, des états de mal, et des SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epileptic Patient).

La SUDEP correspond à un décès soudain et inattendu, évolution tragique dans la population épileptique. Son incidence serait de 1,4/1000 patients/années (IC<sub>95%</sub> [0,9-2.2]) selon une récente méta-analyse incluant 45 études (3) et pourrait s'élever jusqu'à 1/200 patients par an dans des populations d'épilepsies pharmacorésistantes (4).

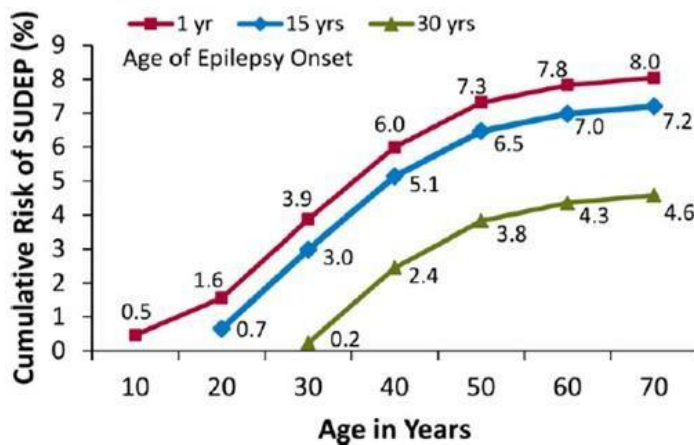
Par ailleurs, il a été montré que les patients épileptiques ont un risque de mort subite multiplié par 24 comparativement à la population générale (5) et que la SUDEP est la deuxième cause d'années de vie perdues en lien avec une pathologie neurologique après les accidents vasculaires cérébraux (6).

De plus, comme on le voit sur la **Figure 1** ci-dessous, la SUDEP touche principalement l'adulte jeune avec un pic d'incidence se situant durant les troisièmes et quatrièmes décennies (6). Le risque de mort subite est multiplié par 27,6 (IC<sub>95%</sub> [18.1-41.9]) chez les patients de moins de 35 ans.



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

Comme décrit par la **Figure 2** ci-dessous, le risque de SUDEP augmente avec la précocité du début de la maladie épileptique : pour un début à l'âge d'un an, le risque cumulé s'élève à 8% à 70 ans, tandis que pour un début vers 30 ans le risque cumulé est de 4.6% (6).



**Figure 2 :** Risque de décès cumulé estimé de SUDEP en pourcentage chez les patients épileptiques par âge, selon un âge de début d'épilepsie à 1 an, 15 ans, ou 30 ans. Par exemple, pour un âge de début d'évolution à 1 an, le risque de décès cumulé de SUDEP à l'âge de 70 ans est de 8%. Selon Thurman et coll, Epilepsia 2014.

Au vu de ces chiffres, la prévention de la SUDEP constitue un réel enjeu de santé publique devant un évènement survenant dans une population jeune, et responsable d'une mortalité importante.



## 2. Facteurs de risque de SUDEP

De multiples études se sont penchées sur la question des facteurs de risque de survenue de SUDEP.

Tout d'abord, Sveinsson et al mettent en évidence que la survenue de crise généralisée tonico-clonique (CGTC) est associée à un risque dix fois plus important de survenue de SUDEP. La survenue d'une CGTC l'année précédente multiplie le risque par 27, plus précisément la survenue d'une à trois crises dans l'année précédente multipliait le risque par 22, et la survenue de 4 à 10 crises multiplie le risque par 32. Il n'a pas été constaté de hausse significative du risque au-delà de 10 CGTC l'année précédente (7).

De plus, la survenue de CGTC nocturnes est associée à un risque neuf fois plus important de SUDEP, ce risque étant multiplié par 15 lors de la présence de celles-ci au cours de l'année précédente (7).

Selon Devinsky et al, le sexe masculin, un âge de début de la maladie épileptique avant 16 ans et une évolution de la maladie depuis plus de 15 ans sont associés à un risque majoré de SUDEP (8).

Concernant les comorbidités, il est noté une majoration du risque chez les personnes ayant une dépendance aux toxiques notamment à l'alcool (risque doublé), mais une absence de majoration significative du risque chez les personnes présentant un déficit intellectuel ou des troubles mentaux (7).

Les conditions de vie ont été étudiées, mettant en évidence que le fait de vivre seul multiplie le risque de SUDEP par 5 par rapport au fait de partager sa chambre (ce qui permet indirectement une « surveillance » nocturne), et que le fait de partager son domicile mais de dormir seul dans sa chambre multiplie ce risque par 2 (7).

Le risque de SUDEP a également été étudié par rapport à la combinaison associant le mode de vie et la fréquence des CGTC, et il est mis en évidence que les personnes ayant présenté au moins 4 CGTC avaient un risque de SUDEP multiplié par 20 si elles partageaient la chambre à coucher, tandis que ce risque était multiplié par 82 si elles vivaient seules (7).

Une méta-analyse a ainsi été réalisée, reportant dix facteurs de risque principaux. Parmi ceux-ci on note : la présence de 3 CGTC ou plus par an, la survenue de 13 crises ou plus (quel qu'en soit le type) l'année précédente, l'absence de traitement antiépileptique, la présence de 3 crises généralisées ou plus l'année précédente, un âge de début d'épilepsie entre 0 et 15 ans (versus >45 ans), un QI <70 (9). Il est également noté comme facteur de risque la présence de 3 traitements antiépileptiques (versus 1) signant l'aggravation du risque en présence d'une pharmacorésistance.

A partir de l'ensemble des facteurs de risque cliniques identifiés, un score a été proposé : Le SUDEP-7, destiné à pondérer le risque individuel de SUDEP (10).

Celui-ci prend en compte 7 facteurs de risque validés de SUDEP : la présence de plus de 3 CGTC l'année précédente, la présence d'au moins une CGTC l'année précédente, la présence d'au moins une crise quel qu'en soit le type dans l'année précédente, la présence de plus de 50 crises quel qu'en soit le type par mois dans l'année précédente, une ancienneté de l'épilepsie de plus de 30 ans, la prise de 3 traitements antiépileptiques ou plus, ainsi qu'une déficience intellectuelle.

### 3. Physiopathologie des SUDEP

Les mécanismes physiopathologiques exacts des SUDEP restent encore mal connus.

Néanmoins, plusieurs modèles physiopathologiques se basant sur des études de cas et des modèles animaux ont été proposés.

Lors de crises épileptiques, il est fréquent que surviennent des manifestations végétatives telles que des modifications des rythmes cardiaque, respiratoire, des modifications pupillaires...

Ainsi, la présence de troubles du rythme cardiaque ictaux parmi ces manifestations végétatives, notamment l'arythmie et l'asystolie, a conduit initialement à évoquer leur rôle dans la survenue des SUDEP (11) (12). Cependant, l'asystolie, responsable d'une baisse du débit sanguin cérébral, conduit à un arrêt de la crise et de l'asystolie elle-même (l'arrêt de la crise entraînant un arrêt de la perturbation des structures cérébrales contrôlant le système

nerveux autonome (SNA) et donc des troubles cardiaques associés) (12). De ce fait, la présence de troubles du rythme cardiaques ictaux ne suffit pas à expliquer la survenue de SUDEP.

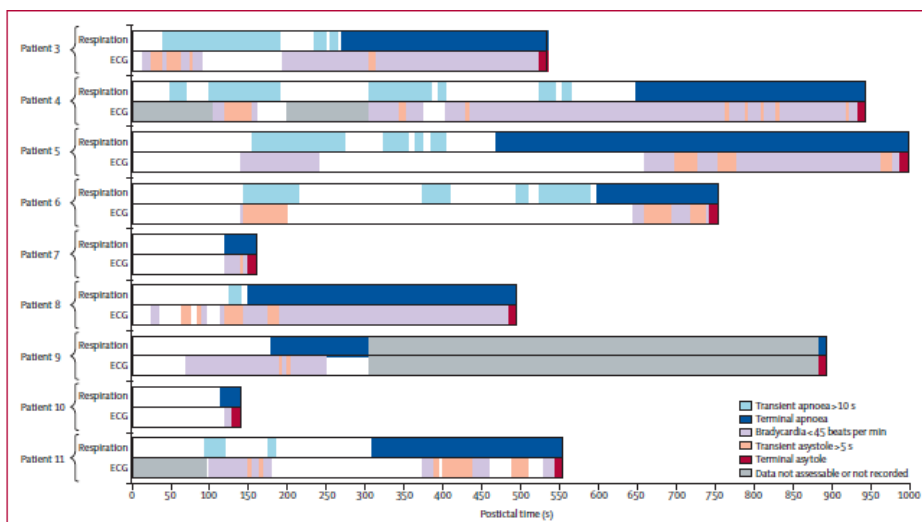
L'étude MORTEMUS (5), en étudiant les données de patients décédés de SUDEP, a permis d'apporter certaines réponses, notamment concernant l'implication de la défaillance respiratoire.

### 3.1 Rôle de la défaillance respiratoire

Dans l'étude MORTEMUS (5), il a été recueilli dans différents centres les données de patients décédés lors de l'enregistrement de vidéo-électroencéphalogrammes (EEG) afin de mieux comprendre le mécanisme de survenue du décès. Ainsi, les arrêts cardio-respiratoires étaient classés en SUDEP (définie ou probable), quasi-SUDEP (patient récupéré après l'arrêt et survivant plus d'une heure après l'arrêt, pouvant être fatal quand le patient décède plus d'une heure après l'arrêt suite aux dommages cérébraux), et décès autres que SUDEP lorsqu'une autre cause était identifiée. Par la suite les données des tracés électrocardiographiques (ECG), de la vidéo EEG mais également de la fréquence respiratoire ont été analysées, afin d'établir la séquence des événements conduisant à l'arrêt.

La SUDEP survenait toujours après une crise convulsive qui était suivie d'une tachypnée, puis d'une bradypnée, évoluant vers l'apnée suivie d'une bradycardie conduisant à l'asystolie et au décès.

Comme on peut le voir sur la **Figure 3** ci-dessous, l'apnée terminale précédait toujours l'asystolie, ce qui suggère que la dysfonction respiratoire précède la dysfonction cardiaque.



**Figure 3** : Patterns des fonctions cardiorespiratoires post-ictales, chez neuf patients décédés de SUDEP monitorés, pour lesquels les fonctions respiratoire et cardiaque ont pu être évaluées par un panel expert, selon Ryvlin et al, Lancet 2013.

L'implication d'une défaillance respiratoire dans la survenue de SUDEP a également été montrée dans plusieurs modèles animaux :

- L'apnée était la principale cause de décès dans le cas des modèles murins telles que les souris DBA1/2 soumises à des crises audiogènes ou les souris *Kcna1*-null (8).
- Dans un modèle murin du syndrome de Dravet (*Scn1a*R1407X/+), la SUDEP résultait également d'une apnée centrale primaire, qui causait une bradycardie, probablement due à l'effet direct de l'hypoxémie sur le muscle cardiaque (13).

L'apnée ictale est fréquente, rencontrée dans 40% des crises qu'elles soient partielles ou généralisées (14) et elle serait la conséquence d'une dépolarisation ictale des structures impliquées dans le contrôle de la ventilation (15).

Une hypercapnie post ictale résulterait de l'apnée ictale (16). En théorie et en l'absence de contexte pathologique associé, le CO<sub>2</sub> est un stimulateur d'éveil (17).

Le rôle des neurones sérotoninergiques du tronc cérébral (18)(19) connectés aux barorécepteurs sensibles au CO<sub>2</sub> (localisés au niveau vertébro-basilaire) a été évoqué. Ils sont normalement activés lors de l'élévation de la pCO<sub>2</sub>, stimulant la respiration et l'éveil,

permettant de mettre fin aux apnées ictales. Ainsi, il est souvent observé une tachypnée suivant l'apnée ictale, permettant la régulation du CO<sub>2</sub>.

Chez les patients SUDEP de l'étude MORTEMUS (5), il a été constaté que cette tachypnée devenait irrégulière jusqu'à aboutir à une apnée post-ictale. Chez ces patients il est donc évoqué une dysfonction du système sérotoninergique du tronc cérébral, aboutissant à cette apnée post-ictale. Il semblerait que ce système soit moins sensible à l'hypercapnie durant le sommeil (20) du fait d'une diminution de l'activité des neurones sérotoninergiques durant le sommeil, pouvant expliquer en partie la survenue nocturne des SUDEP.

### 3.2 Rôle du système nerveux autonome

Il existe de nombreuses structures corticales (amygdale, insula, cortex orbitofrontal, gyrus cingulaire), sous corticales (hypothalamus, thalamus, tronc cérébral) (20) ainsi que médullaires (au niveau des parties ventrolatérales de la moelle), qui constituent le réseau autonome central. Celui-ci est impliqué dans la fonction du SNA ainsi que dans sa modulation, en fonction des stimuli environnementaux ou endogènes. Des études d'imagerie fonctionnelle ont mis en évidence une augmentation ou une diminution de l'activité de certaines zones de ce réseau autonome central selon des stimuli tels que la manœuvre de Valsalva, l'application de froid. (21)

Les manifestations végétatives telles que des modifications des rythmes cardiaque et respiratoire, des modifications pupillaires, sont fréquentes durant les crises comme décrit précédemment, (11)(20) et sont la conséquence de la propagation de la décharge épileptique aux régions corticales constituant le réseau autonome central.

Parmi les manifestations cardiaques, il est ainsi noté la présence d'une tachycardie ictale (manifestation cardiaque la plus fréquente) dans 73-100% des crises généralisées tonico-cloniques et 71% des crises partielles (22). Plus rarement survient la présence d'une asystolie ictale (0,27 à 0,4% des patients enregistrés en vidéo- EEG), survenant dans les épilepsies focales principalement temporales voire frontales, plus souvent dans les épilepsies gauches ou pharmacorésistantes, ainsi que des anomalies de l'intervalle QT.

Plusieurs études ont porté sur le tonus sympathique et parasympathique en période inter-ictale, mettant en évidence des modifications significatives de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) basale en comparaison à des groupes contrôles (20)(23) et cela y compris

dans une population d'épileptiques nouvellement diagnostiqués et naïfs de tout traitement (24).

Il a été mis en évidence une diminution de la VFC avec une tendance à l'hypertonie sympathique basale (20)(23) chez les patients avec épilepsie. Dans la population générale, une moindre VFC est associée à un risque de mort subite (25), d'arythmie, avec un risque cardiovasculaire globalement plus important.

Des études morphologiques ont renforcé cette hypothèse avec la mise en évidence sur des IRM fonctionnelles d'une baisse de la connectivité des structures impliquées dans le SNA chez des patients à haut risque de SUDEP (26).

Une hypothèse formulée est qu'il existerait chez les patients décédés de SUDEP une altération du SNA ne leur permettant pas une réponse adéquate à l'hyperactivation sympathique post-critique liée à la décharge adrénérgique notamment, aboutissant à une défaillance cardio-respiratoire.

#### 4. Biomarqueurs de SUDEP

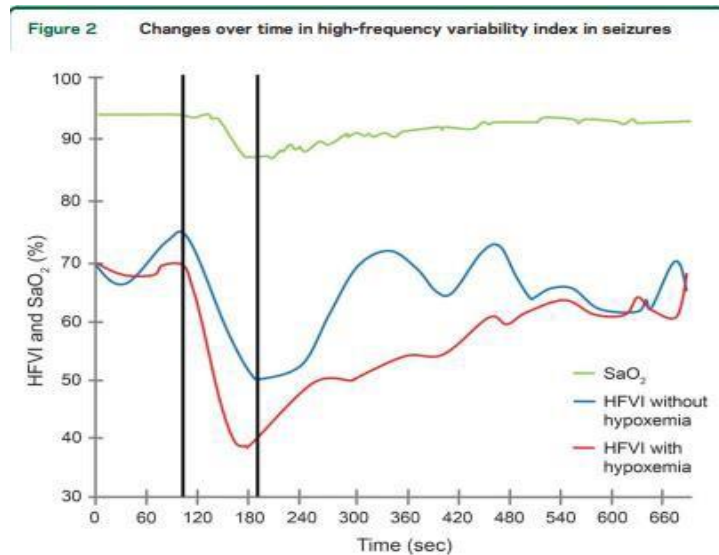
Devant cette problématique de santé publique qu'est la SUDEP, l'identification en amont des patients à risque semble nécessaire afin de mieux individualiser ceux-ci et de mettre en place des mesures de prévention. Plusieurs biomarqueurs ont été proposés : l'hypoxémie péri-ictale, la dépression généralisée postictale ou Postictal Generalized EEG Suppression (PGES), le Root Mean Square of the Successive Differences (RMSSD).

##### 4.1 Hypoxémie péri/post-ictale

Comme décrit précédemment la survenue d'une apnée ictale est fréquente, rencontrée dans 40% des crises, et induit une hypoxémie.

L'enregistrement du rythme cardiaque et la saturation en oxygène chez des patients présentant des crises focales temporales ont été étudiés, avec l'index de variabilité de la fréquence

cardiaque dans les hautes fréquences (0,15-0,4Hz), marqueur du tonus parasympathique, a été calculé.

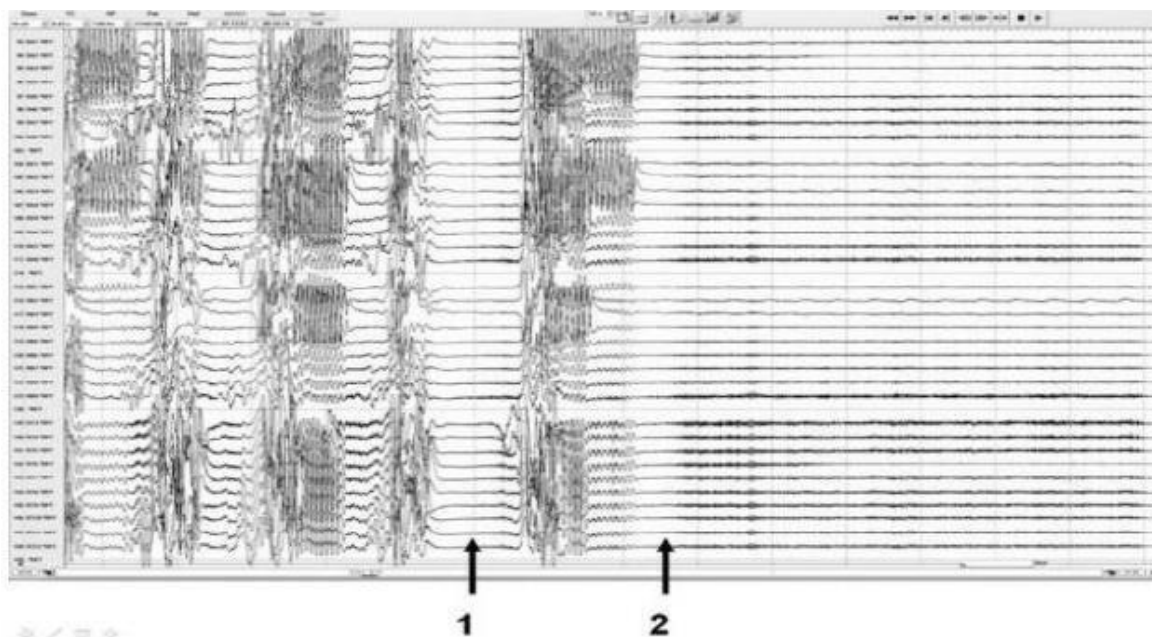


**Figure 4** : Modifications dans le temps de la saturation en oxygène lors des crises avec hypoxémie, ainsi que de l'index de variabilité de la fréquence cardiaque (HFVI) dans les crises sans hypoxémie et avec hypoxémie, selon Szurhaj et al, Neurology 2015.

Comme on peut le voir sur la **Figure 4** ci-dessus, les résultats mettent en évidence une altération du tonus parasympathique plus importante, plus rapide et plus longue chez les patients présentant une hypoxémie post-ictale qu'en son absence (27). Cela suggère que l'hypoxémie post-ictale serait liée à la dysfonction autonome ictale.

## 4.2 Les PGES

La dépression généralisée postictale ou Postictal Generalized EEG Suppression (PGES) est un pattern EEG caractérisé par une suppression quasi complète de l'activité électrique cérébrale qui serait la traduction d'une suppression de l'activité neuronale induite par des stimuli endogènes dont l'hypoxie, et entraînant l'arrêt de la crise.



**Figure 5:** Enregistrement d'une 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 clonique généralisée. 2. Début de la PGES à proprement parler.

L'étude MORTEMUS (5) a retrouvé la présence de PGES, faisant suite à la crise généralisée pour chaque cas de SUDEP.

Il a été constaté que les PGES étaient plus fréquentes après certains types de crises notamment celles comportant une phase tonique et survenant dans le sommeil, et que l'administration précoce d'oxygène (pendant la crise ou dans les secondes suivant la fin de celle-ci) prévenait la survenue des PGES, quel que soit le type de crise (28). Cela pourrait suggérer un lien entre les PGES et l'hypoxémie post-ictale, bien qu'ici encore il soit difficile de dire si la prévention de la survenue des PGES est liée à l'administration d'oxygène ou à la simple stimulation du patient.

Un lien entre les PGES et la durée/le nadir de l'hypoxémie péri-ictale a d'ailleurs été démontré : lors des crises avec PGES il est observé un nadir plus bas et une durée plus longue de l'hypoxémie ainsi qu'un taux plus haut d'élévation de la pCo<sub>2</sub> (29). On note également que le nadir de la désaturation en oxygène est atteint avant la fin de crise et avant le début des PGES, ce qui conforte l'hypothèse que les PGES résulteraient d'une hypoxémie profonde post-ictale (29).



Les PGES induisent une hypotonie, favorisant la position en décubitus notamment ventral, fréquemment constatée chez des patients décédés de SUDEP (30). Les PGES pourraient donc être responsable de l'état d'hypovigilance post critique notamment par dysfonction corticale et du tronc cérébral, plus particulièrement de la substance réticulée activatrice (31).

Cependant, le lien entre leur survenue et la survenue de SUDEP n'est pas établi, les résultats des différentes études tentant de définir s'il s'agit d'un marqueur de risque de SUDEP sont divergents, ce qui s'explique probablement par une importante variabilité interindividuelle (28).

De plus, devant le fait que les PGES ne sont pas spécifiques des SUDEP (31), qu'il existe une tachypnée réactionnelle à l'hypoxie même en leur présence, il est évoqué que l'atteinte du tronc cérébral induite par les PGES ne serait que partielle (30), et qu'une dysfonction du système nerveux autonome pourrait être responsable de la dysfonction respiratoire survenant lors des SUDEP.

#### 4.3 Le RMSSD

Un biomarqueur important est le RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences ou moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque). Obtenu en calculant les différences successives des RR, le RMSSD représente une mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque, fortement corrélée au tonus parasympathique.

Il a été constaté chez les patients épileptiques une altération de la VFC avec une tendance à l'hypertonie sympathique basale, ainsi qu'une diminution du RMSSD (20)(23).

Pour rappel, l'altération de la variabilité de la fréquence cardiaque, pouvant ainsi se refléter par une diminution du RMSSD, est associée à un risque cardiovasculaire important (25).

Degiorgio *et al* ont mis en évidence une corrélation significative entre un score SUDEP 7 élevé et une diminution du RMSSD (32), cette association étant inchangée après ajustement sur l'âge.

De plus, il a été étudié sur une cohorte de patients pharmacorésistants l'association entre l'atteinte du RMSSD et certains facteurs de risques individuels de SUDEP, et il a été mis en

évidence une corrélation de plusieurs données cliniques (telles que l'âge, l'ancienneté de l'épilepsie, la présence d'une déficience intellectuelle) avec une altération du RMSSD (33).

Par ailleurs, une étude rétrospective étudiant la VFC chez 80 patients pharmaco-résistants (dont 40 porteurs d'une mutation d'un gène SCN parmi lesquels 10 étaient décédés de SUDEP), a montré une dysrégulation autonome plus sévère chez les patients atteints de SUDEP. Cette étude montrait l'intérêt d'étudier la VFC, bien qu'il s'agisse ici d'une population spécifique porteuse d'une mutation génétique la prédisposant à une épilepsie sévère (34).

Une étude a analysé le score SUDEP 7, et certaines données dont le RMSSD, la survenue de PGES et l'hypoxémie péri-ictale dans une population de patients décédés de SUDEP, ainsi que chez des patients contrôles épileptiques appariés sur le sexe, l'âge, le syndrome épileptique, afin de déterminer si ces paramètres permettaient de discriminer les deux populations. Il n'en était pas sorti de différence significative, ces biomarqueurs comme le score SUDEP 7 ne semblaient donc pas pouvoir prédire le risque de survenue de SUDEP (35).

## **II.OBJECTIF**

Il est connu qu'une hyperactivation sympathique survient en phase post critique en lien avec la décharge adrénargique. Il se pose ainsi la question d'une altération du SNA qui serait responsable d'une réponse inadéquate à cette hyperactivation, aboutissant à une défaillance cardio-respiratoire.

Alexandre Leclancher (36) a entrepris son travail de thèse en 2019 pour explorer l'hypothèse énoncée d'une altération du SNA comme facteur de risque de SUDEP. L'étude a consisté en l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque au repos, et au décours d'une stimulation sympathique par hyperpnée (HPN) chez des patients décédés de SUDEP et chez des patients contrôles, pour la plupart pharmacorésistants. Il a alors mis en évidence dans le groupe SUDEP une réaction autonome anormale avec absence de variation de la fréquence cardiaque significative pendant et au décours de la stimulation par HPN, contrairement au groupe contrôle où il était constaté une augmentation de la fréquence cardiaque pendant l'HPN suivie d'une diminution de celle-ci au décours pour revenir à son état de base 2 minutes après la fin de l'hyperpnée.

Il s'agissait donc d'une réaction autonome anormale lors d'une stimulation par hyperventilation en période inter-ictale chez une population de patients décédés de SUDEP, avec une réponse anormale touchant à la fois le contingent sympathique et parasympathique.

De plus, la variation de la FC au cours et après l'HPN permettait de discriminer les 2 populations. Ainsi, un seuil de variation de la fréquence cardiaque de 3 battements par minute ou moins permettait de sélectionner les patients avec une sensibilité et une spécificité de 78%.

Toutefois, ces résultats ont été obtenus en comparant 19 patients décédés de SUDEP à 19 contrôlés, rigoureusement appariés.

L'extrapolation de ces résultats à la population épileptique générale reste bien sur délicate, notamment le pouvoir discriminant de l'indice de variation de la FC au cours de l'hyperpnée.

L'objectif de notre travail est d'étudier la validité de cet indice pour discriminer les patients décédés de SUDEP dans une cohorte plus importante et « non sélectionnée » de cas contrôlés.

### III. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, de type cas-contrôles, multicentrique incluant les CHU d'Amiens, Lille, Nancy, Rennes, Grenoble, Saint-Etienne et Limoges.

#### 1. Population étudiée : les cas

Critères de sélection :

- Décès de SUDEP définie ou probable selon la définition de l'ILAE (International League Against Epilepsy) :

\*Définie : Mort soudaine et non attendue ; avec ou sans témoin, d'origine non traumatique et survenant sans cause identifiée, dans une circonstance bénigne chez un patient souffrant d'épilepsie, avec ou sans crise récente évidente et sans état de mal documenté, et dont l'évaluation autopsique ne retrouve pas de cause à ce décès.

\*Probable : Même définition que la SUDEP définie mais en l'absence d'autopsie réalisée.

- Pour chaque patient, une déclaration au Réseau Sentinelle Mortalité Epilepsie (RSME) devait avoir été faite ou si en cas de non-déclaration, le praticien en charge du défunt patient devait avoir contacté la famille pour préciser les circonstances du décès.

-Tracé électroencéphalographique et électrocardiographique (ECG) disponible. Ce tracé devait comprendre une épreuve d'HPN avec l'enregistrement d'au moins quatre minutes suivant celle-ci, ainsi qu'une période de repos précédant l'hyperpnée d'au moins une minute et 30 secondes.

Il existe plusieurs méthodes de stimulation du SNA, dont le Deep Breath Test (DBT) ou test de respiration profonde, correspondant à une épreuve où le patient respire lentement et profondément. Cela permet un ralentissement de l'électrogenèse et permet d'augmenter la survenue des anomalies épileptiformes. De plus, celui-ci joue sur la balance du SNA, avec lors de l'inspiration profonde une activation des barorécepteurs pulmonaires et une réponse vagale provoquant l'espacement des intervalles RR (37). Ainsi lors des EEG, il est habituellement réalisé l'épreuve d'hyperpnée, correspondant à un équivalent du DBT.

Critères d'exclusion :

- SUDEP possible : Même définition que la SUDEP définie ou probable, mais avec la présence d'une cause potentielle de décès (même si celle-ci était incertaine).
- Présence d'une crise au cours de l'enregistrement.
- Contexte de sevrage médicamenteux.
- Sédation ou contexte d'état de mal épileptique.
- Absence d'ECG ou tracé ECG non interprétable.
- Présence d'un rythme cardiaque non sinusal.

## 2. Population étudiée : les contrôles

Critères de sélection :

- Patient adulte de plus de 18 ans, homme et femme sans distinction.
- Epilepsie pharmacorésistante.
- Tracé ECG et EEG disponible. Ce tracé devait comprendre comme pour les cas une épreuve d'hyperpnée avec l'enregistrement d'au moins quatre minutes suivant celle-ci, ainsi qu'une période de repos d'au moins une minute et 30 secondes précédant l'HPN.

Critères d'exclusion :

- Présence d'une crise au cours de l'enregistrement. -
- Absence d'ECG ou un tracé ECG non interprétable.
- Présence d'un rythme cardiaque non sinusal.

L'identification des contrôles s'est faite à partir du registre des consultations et EEG réalisés de novembre 2019 à juillet 2020 au sein du CHU d'Amiens (numéro déclaration CNIL : n°PI2020\_843\_0107).

## 3. Acquisition des données

Les données cliniques suivantes ont été recueillies :

- Age au moment du tracé.
- Age au moment du décès pour les cas et âge au moment du dernier suivi pour les contrôles.

- Age du début de la maladie épileptique.
- Durée d'évolution de la maladie.
- Délai entre la réalisation du tracé et le dernier suivi ou le décès.
- Sexe.
- Type d'épilepsie (épilepsie généralisée, focale temporale, focale extra temporale, autres incluant les crises multifocales, bitemporales et indéterminées notamment).
- Caractère lésionnel ou non de l'épilepsie.
- Fréquence des crises focales et généralisées.
- Présence ou non d'une stimulation du nerf vague (SNV).

Ainsi que les données paracliniques :

- Tracé ECG comprenant une épreuve d'HPN avec au moins quatre minutes suivant celle-ci, ainsi qu'une période de repos d'au moins une minute et 30 secondes précédant l'HPN.

Pour tous les patients, l'enregistrement du tracé ECG a été réalisé avec deux électrodes collées sur le thorax, une fréquence d'échantillonnage à 256 ou 512 Hz, et une bande passante de 0,5-128 ou 0,5-256 Hz.

Nous avons importé les tracés ECG des patients via le logiciel SystemPlus (Micromed ®, Italy) sous le format ASCII puis convertis en Excel. Pour chaque patient, nous avons sélectionné et extrait le tracé sur la période citée ci-dessus.

#### 4. Traitement des données

De façon physiologique, les intervalles RR d'un tracé ECG ne sont pas constants et varient de quelques millisecondes ou quelques dizaines de millisecondes, c'est ce qu'on appelle la variabilité de la fréquence cardiaque.



**Figure 6 :** Exemple de la succession d'espaces RR sur un ECG

La VFC est modulée par de nombreux stimuli tels que le SNA et des facteurs hormonaux

notamment via les branches sympathiques/parasympathiques.

L'analyse de la VFC est ainsi une mesure non invasive permettant d'analyser le SNA, notamment la balance sympathico-vagale.

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

Il a été réalisé une détection semi-automatique des ondes R, puis différents paramètres explorant la VFC ont été calculés :

- **La fréquence cardiaque (FC)** : inversement corrélée à la durée de l'intervalle RR (ms), calculée par la formule :  $FC = 60 \text{ sec} \times 1000 / RR \text{ (ms)}$ .

- **Le RMSSD** (Root Mean Square of Successive Differences ou moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque), est obtenu en calculant les différences successives des RR. Il représente la variabilité à court terme et est fortement corrélé au tonus parasympathique.

- **La SDNN** (Standard Deviation Normal to Normal) représente la déviation standard des RR normaux, ou la dispersion statistique de la valeur des RR autour de la moyenne des RR calculée sur une fenêtre temporelle définie. Elle reflète la VFC globale, aussi bien dans les hautes que les basses fréquences, et témoigne donc de l'activité sympathique et parasympathique du système nerveux autonome.

Chaque mesure instantanée correspond à une moyenne reflétant les 60 dernières secondes.

Ces différents paramètres ont été calculés à plusieurs moments du tracé :

- Au début de l'HPN
- A la fin de l'HPN
- A deux et quatre minutes après la fin de l'HPN

## 5. Tests statistiques

La différence entre le groupe SUDEP et le groupe témoin a été étudiée pour l'ensemble des variables.

Les variables numériques ont été analysées l'aide d'un test t de Student pour l'analyse de la population totale, les données étaient exprimées en moyenne et écart-type. Lorsque l'effectif était inférieur à 30, des tests non paramétriques de Mann-Whitney ont été réalisés, les données étaient exprimées en médiane (25eme ; 75eme percentile).

Les variables binaires ou nominales ont été analysées à l'aide d'un test du Khi2 ou Fisher exact quand nécessaire.

Pour évaluer la variation des paramètres de la VFC, nous avons utilisé comme temps de référence le début de l'HPN. Pour chaque paramètre, nous avons calculé le delta entre la valeur du paramètre à ce temps de référence et sa valeur aux autres temps.

Un seuil de significativité de 0,05 a été retenu pour les différents tests utilisés.

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

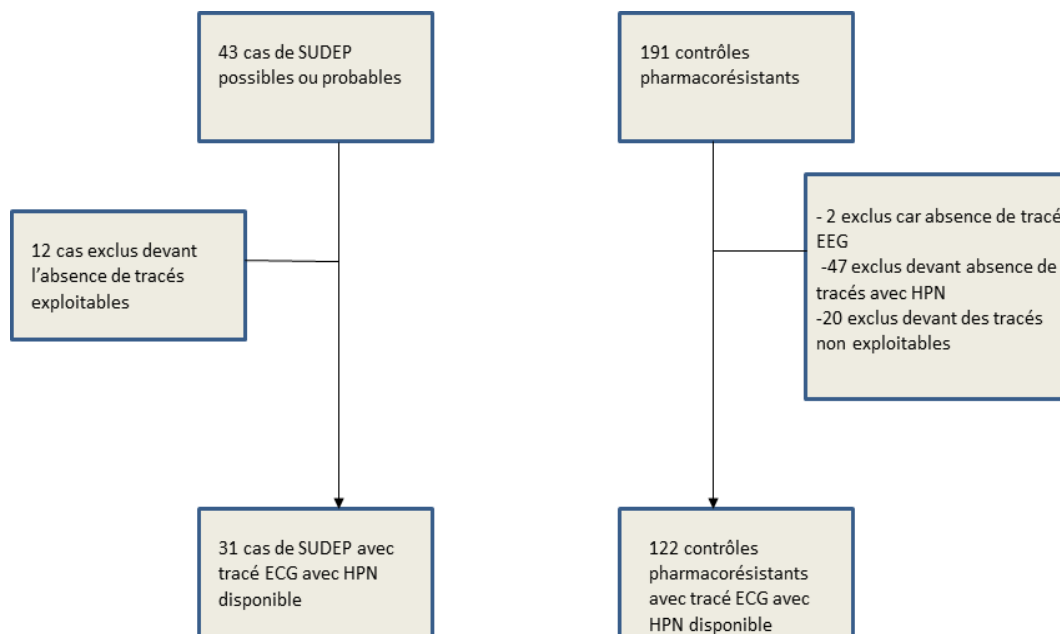


## IV RESULTATS

### 1. Population d'étude

Parmi les 43 SUDEP possibles ou probables, nous en avons 31 dont les tracés étaient exploitables du fait de l'absence d'artéfact majeur et respectaient les critères d'inclusion et d'exclusion.

Parmi les 191 contrôles potentiels, nous en avons 122 qui répondaient à nos critères, 69 ont été exclus devant la présence de trop nombreux artéfacts ne permettant pas leur exploitation.



**Figure 7** – Diagramme de flux

Les caractéristiques de notre population sont détaillées dans le **Tableau 1**.

Caractéristiques		SUDEP	CONTROLES	p value
		Moyenne (Ecart Type)		
Age de début de l'épilepsie (années)		15.58 (11.30)	14.98 (13.74)	0.823
Age au moment du tracé (années)		33.90 (12.29)	38.97 (15.41)	0.057
Age au dernier suivi ou de décès (années)		36.58 (12.28)	40.53 (15.60)	0.137
Délai entre le tracé et le décès/dernier suivi (années)		2.68 (2.92)	1.57 (1.67)	0.05
Durée d'évolution (années)		18.32 (13.44)	24.48 (15.80)	0.294
		Nombre par groupe (%)		
Sexe	Homme	15 (48%)	57 (47%)	0.868
	Femme	16 (52%)	65 (53%)	
Type d'épilepsie	Généralisée	6 (19.4%)	27 (22%)	0.887
	Focale temporale	9 (29%)	41 (34%)	
	Focale extratemporale	6 (19.4%)	18 (15%)	
	Autres	10 (32.2%)	36 (29%)	
Réponse au traitement	Pharmacosensible	2 (6.5%)	0	
	Pharmacorésistant	29 (93.5%)	122 (100%)	
Etiologie de l'épilepsie	Idiopathique ou indéterminée	21 (67.8%)	59 (48%)	0.054
	Lésionnelle	10 (32.2%)	63 (52%)	
Fréquence des CGTC	Au moins 1/semaine	1 (4%)	2 (2%)	0.284
	>1/an mais <1/semaine	6 (21%)	51 (42%)	
	Aucune ou <1/an	21 (75%)	68 (56%)	
Fréquence des absences/crises focales	Au moins 1/semaine	6 (23%)	25 (21.2%)	0.416
	>1/an mais <1/semaine	14 (54%)	69 (58.5%)	
	Aucune ou <1/an	6 (23%)	24 (20.3%)	
Stimulateur du nerf vague	Présence	1 (3%)	11 (9%)	0.549
	Absence	30 (97%)	111 (91%)	

Tableau 1- Données démographiques et cliniques

## 2. Variabilité de la fréquence cardiaque au cours de l'hyperpnée

### 2.1 Partie 1 : Analyse dans la population totale

**Concernant la fréquence cardiaque**, comme nous pouvons le voir sur le **Tableau 2** nous ne constatons pas de différence significative entre les deux groupes concernant les valeurs moyennes à chaque temps.

Concernant la variation de la fréquence cardiaque au cours et au décours de l'hyperpnée, on constate chez les contrôles une élévation de la fréquence cardiaque au cours de l'hyperpnée suivie d'une diminution pour revenir à un état de base, voire à une fréquence cardiaque plus basse 4 minutes après la fin de l'hyperpnée. On observe sur le **Tableau 3**, exprimant les variations par le delta entre les mesures aux différents temps, des différences significatives entre les deux groupes : celle-ci est significative entre le début et la fin d'hyperpnée (delta à 1.97 pour les SUDEP, 5.73 pour les contrôles avec  $p$  à 0.003), mais également entre le début de l'hyperpnée et deux minutes après la fin de celle-ci (delta à -3.13 pour les SUDEP, -7.09 pour les contrôles, avec  $p$  à 0.005), ainsi qu'entre le début de l'hyperpnée et quatre minutes après la fin de celle-ci (delta à -4.03 pour les SUDEP, -8.77 pour les contrôles avec  $p$  inférieur à 0.0001).

**Concernant le RMSSD**, le **Tableau 2** ne met en évidence qu'une différence significative entre les deux groupes concernant les valeurs moyennes à la fin de l'hyperpnée (RMSSD moyen à 27.23 chez les SUDEP et à 21.03 chez les contrôles, avec  $p$  à 0.031), les autres valeurs ne différant pas de manière significative. On constate dans les deux groupes une diminution du RMSSD au cours de l'hyperpnée, puis une réascension en fin d'hyperpnée sans atteindre la valeur initiale. Cependant concernant les variations du RMSSD (**Tableau 3**), il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes.

**Concernant le SDNN**, il n'est pas mis en évidence de différence significative concernant les valeurs moyennes dans chaque groupe (**Tableau 2**). On constate une diminution du SDNN au cours de l'hyperpnée dans les deux groupes, avec une augmentation au décours sans que la valeur à 4 minutes après l'hyperpnée n'atteigne la valeur initiale du début d'hyperpnée, sans différence significative entre les deux groupes cependant (**Tableau 3**).

<b>Paramètre</b>	<b>Population</b>	<b>Début HPN</b>	<b>Fin HPN</b>	<b>Fin HPN +2</b>	<b>Fin HPN +4</b>
<b>FC</b>	SUDEP	78.00 (12.08)	79.97 (11.63)	76.84 (12.31)	75.94 (10.86)
	CONTROLES	77.95 (13.33)	83.68 (15.05)	76.59 (12.46)	74.91 (11.87)
	<i>p</i>	<i>0.985</i>	<i>0.203</i>	<i>0.921</i>	<i>0.663</i>
<b>RMSSD</b>	SUDEP	34.84 (22.39)	27.23 (15.50)	33.35 (37.50)	31.45 (29.32)
	CONTROLES	29.36 (18.95)	21.03 (13.77)	22.20 (14.18)	26.06 (17.19)
	<i>p</i>	<i>0.169</i>	<i>0.031</i>	<i>0.114</i>	<i>0.333</i>
<b>SDNN</b>	SUDEP	50.84 (30.00)	40.45 (25.14)	46.52 (37.35)	46.90 (41.33)
	CONTROLES	43.20 (22.88)	30.80 (18.37)	35.67 (19.45)	36.18 (21.78)
	<i>p</i>	<i>0.123</i>	<i>0.052</i>	<i>0.127</i>	<i>0.172</i>

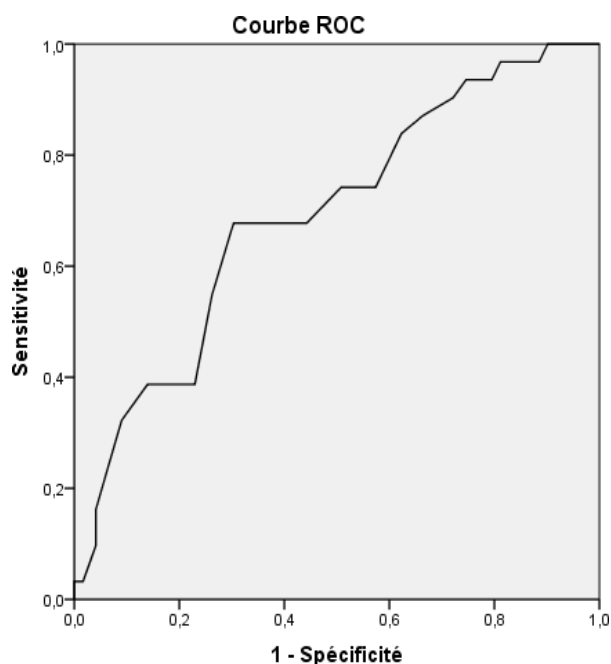
**Tableau 2-** Comparaison des paramètres de la VFC à chaque temps (moyenne et écart-type).

Paramètre	Population	Delta début-fin HPN	Delta début-fin HPN +2	Delta début-fin HPN+4
FC	SUDEP	<b>1.97 (5.93)</b>	<b>-3.13 (5.59)</b>	<b>-4.03 (5.64)</b>
	CONTROLE	<b>5.73 (6.19)</b>	<b>-7.09 (7.17)</b>	<b>-8.77 (8.08)</b>
	p	<b>0.003</b>	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.0001</b>
RMSSD	SUDEP	-7.61 (15.41)	6.13 (34.08)	4.23 (27.56)
	CONTROLE	-8.33 (10.42)	1.17 (10.15)	5.02 (12.15)
	p	0.759	0.429	0.876
SDNN	SUDEP	-10.39 (23.77)	6.06 (35.02)	6.45 (39.34)
	CONTROLE	-12.41 (16.54)	4.88 (14.54)	5.39 (14.89)
	p	0.582	0.855	0.883

**Tableau 3** - Comparaison des variations des paramètres de la VFC à chaque temps par rapport au début de l'HPN (moyenne et écart-type).

On constate donc chez les patients SUDEP une moindre variation de la fréquence cardiaque contrairement au groupe contrôle où celle-ci tend à augmenter au cours de l'hyperpnée puis décroît à la fin de celle-ci. Il n'est pas noté de différence significative des autres paramètres (RMSSD, SDNN) entre les deux groupes concernant les variations exprimées par le delta entre différents temps.

Devant la significativité de la variation de la fréquence cardiaque entre le début et la fin d'hyperpnée, il a été réalisé une courbe ROC afin d'étudier le pouvoir discriminant de cette variable pour l'identification des patients à risque de SUDEP.



**Figure 8** : Courbe ROC de la variation de la FC au cours de l'HPN. L'aire sous la courbe est à 0.691.

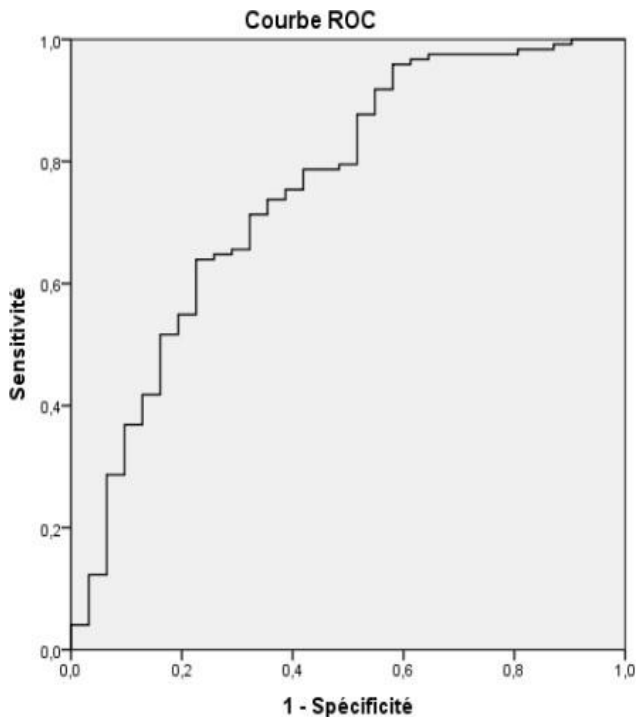
Contrôles 0 / SUDEP 1	Classe d'affectation prévue		Total
	0	1	
0	60	62	122
1	8	23	31
	68	85	153

**Tableau 4** : Tableau de classification initial.

Comme nous pouvons le voir sur la **Figure 8**, l'aire sous la courbe est inférieure à 0.7, l'apport de cette variable paraît donc discutable. Cependant, au vu de ce tableau nous constatons que ce test permet de discriminer les patients SUDEP des autres avec une sensibilité de 74.2%, à nuancer par une spécificité médiocre de 49.2%. La valeur prédictive positive (VPP) est à 27%, et la valeur prédictive négative (VPN) à 88%.

Cependant, comme décrit sur le **Tableau 1**, certaines données cliniques diffèrent entre les deux groupes se rapprochant de la significativité (âge au moment du tracé, le caractère lésionnel ou non de l'épilepsie). Il s'est donc posé la question de leur implication dans ce résultat.

Nous avons donc complété l'analyse discriminante en prenant en compte ces facteurs, ce qui a permis d'améliorer la courbe ROC avec une aire sous la courbe passant de 0.691 à 0.754 (**Figure 9**).



**Figure 9 :** Courbe ROC de la variation de la FC au cours de l’HPN après prise en compte de deux facteurs (âge au tracé, caractère lésionnel ou non de l’épilepsie). L’aire sous la courbe est à 0.754.

Contrôles 0 / SUDEP 1	Classe d’affectation prévue		Total
	0	1	
0	82	40	122
1	10	21	31
	92	61	153

**Tableau 5 :** Tableau de classification après prise en compte de deux facteurs (âge au tracé, caractère lésionnel ou non de l’épilepsie).

Nous pouvons voir sur le **Tableau 5** qu’après prise en compte de ces facteurs la sensibilité est moins bonne à 67.7%, mais la spécificité est meilleure et passe de 49.2% à 67.2%. La VPP est à 34%, et la VPN à 89%.

## 2.2 Partie 2 : Analyse dans une sous population

Dans la population globale, il était constaté que le délai entre la réalisation de l’EEG et le décès ou dernier suivi était plus long chez les SUDEP. Ainsi, nous avons émis l’hypothèse

que le pouvoir discriminant de notre indice est sous-estimé par l'ancienneté de certains tracés, et s'améliore après exclusion de ces derniers.

Ainsi, nous avons étudié l'indice de variation de la FC au cours de l'HPN sur une partie de notre cohorte ne prenant en compte que les patients dont le délai entre la réalisation du tracé et le décès ou dernier suivi ne dépassait pas 2 ans.

En nous limitant à cette partie de la population, nous avons 19 SUDEP et 94 contrôles. Il n'était pas constaté de différence significative entre les deux groupes concernant les données cliniques en dehors du caractère lésionnel ou non de l'épilepsie.

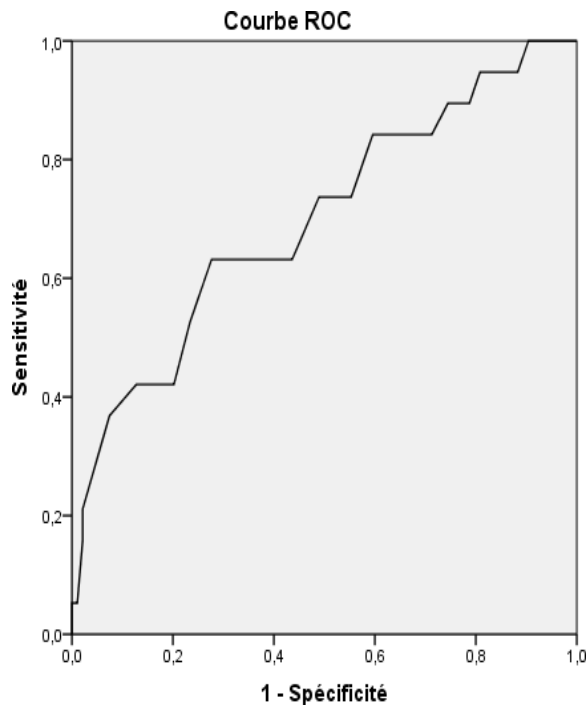
Paramètre	Population	
Delta FC début-fin HPN	SUDEP (median, 25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> percentile)	2.00 [1-5]
	CONTROLE (median, 25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> percentile)	4.00 [2-7.25]
	p	<b>0.021</b>
Delta FC début-fin HPN +2	SUDEP (median, 25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> percentile)	-3.00 [-5-1]
	CONTROLE (median, 25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> percentile)	-5.00 [-11- -2]
	p	<b>0.015</b>
Delta FC début-fin HPN+4	SUDEP (median, 25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> percentile)	-3.00 [-9 - 0]
	CONTROLE (median, 25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> percentile)	-7.00 [-13- -4]
	p	<b>0.007</b>

**Tableau 6 :** Comparaison des variations de la fréquence cardiaque à chaque temps par rapport au début de l'HPN dans la sous-population étudiée : médiane, [25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile].



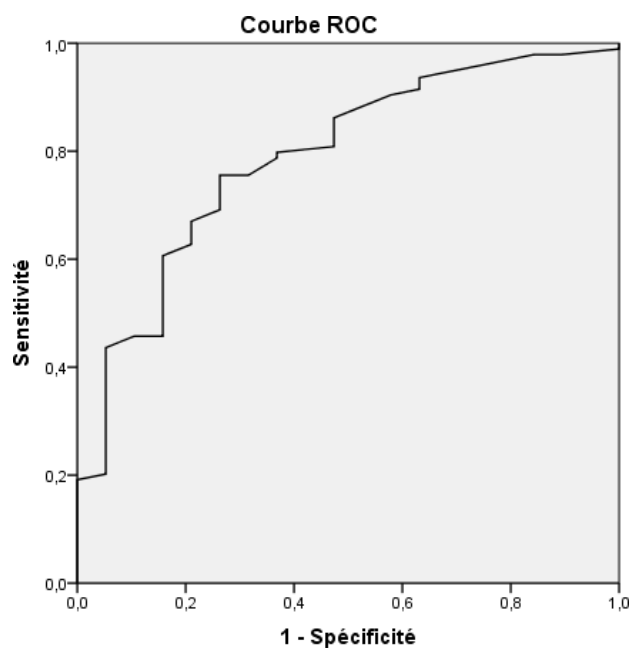
Concernant la variation de la fréquence cardiaque au cours et au décours de l'hyperpnée, on retrouve sur le **Tableau 6**, exprimant les variations par le delta entre différents temps, des différences significatives entre les deux groupes : celle-ci est significative entre le début et la fin d'hyperpnée ( $p$  à 0.021) mais également entre le début de l'hyperpnée et deux minutes après la fin ( $p$  à 0.015) et entre le début de l'hyperpnée et quatre minutes après la fin ( $p$  à 0.007).

Il a été réalisé une courbe ROC afin d'étudier le pouvoir discriminant de cette variable pour l'identification des patients à risque de SUDEP dans cette sous-population. L'aire sous la courbe est à 0.698 (**Figure 10**).



**Figure 10** : Courbe ROC de la variation de la FC au cours de l'HPN dans la sous-population étudiée. L'aire sous la courbe est à 0.698.

Nous avons complété l'analyse discriminante au sein de cette sous-population en prenant en compte le facteur confondant que constitue l'origine lésionnelle ou non de l'épilepsie, permettant d'améliorer la courbe ROC comme il est possible de le voir sur la **Figure 11** avec une aire sous la courbe à 0.789.



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

**Figure 11** : Courbe ROC de la variation de la FC au cours de l'HPN dans la sous population étudiée, avec prise en compte du caractère lésionnel ou non de l'épilepsie. L'aire sous la courbe est à 0.789.

Contrôles 0 / SUDEP 1	Classe d'affectation prévue		Total
	0	1	
0	63	31	94
1	4	15	19
	67	46	153

**Tableau 6** : Tableau de classification dans la sous-population étudiée avec prise en compte du caractère lésionnel ou non de l'épilepsie.

Nous pouvons voir sur le **Tableau 6** qu'on améliore la sensibilité de plus de 10% en passant de 67% à 78% en comparaison à la sensibilité retrouvée dans l'analyse de la population totale prenant en compte les facteurs confondants, tout en gardant une spécificité à 67%. La VPP est à 32%, et la VPN à 94%.

## V. DISCUSSION

Notre étude retrouve une différence significative entre les deux groupes concernant la variation de la FC au cours de l'hyperpnée, et confirme l'intérêt de cet indice afin de discriminer les SUDEP des contrôles dans notre population, avec une sensibilité de 74.2% mais au détriment d'une spécificité médiocre à 49.2%. Cette dernière est améliorée à 67.2% après ajustement sur certains facteurs (âge au moment du tracé, caractère lésionnel ou non de l'épilepsie) au détriment d'une sensibilité à 67.7%. Du fait d'un délai plus long entre le tracé et le décès ou dernier suivi chez les patients SUDEP, nous avons émis l'hypothèse que l'ancienneté de certains tracés pouvait amener à sous-estimer le pouvoir discriminant de notre indice. Ainsi, après prise en compte d'une sous sélection de patients pour lesquels le décès était survenu dans les deux ans suivant le tracé, et en ajustant sur facteur confondant (caractère lésionnel de l'épilepsie) nous améliorons la sensibilité à 78% avec une spécificité à 67%.

Nous constatons donc dans notre population totale qu'après prise en compte de certains facteurs (âge au moment du tracé, caractère lésionnel ou non de l'épilepsie) nous améliorons la courbe ROC et la spécificité de notre indice, nous rapprochant des résultats trouvés dans notre étude précédente (36) au détriment d'une diminution de la sensibilité cependant. Dans l'étude précédente, chaque cas avait été apparié selon plusieurs caractéristiques dont l'âge au moment du tracé, le type d'épilepsie ( focale temporale, focale extra temporale, généralisée idiopathique, et autres épilepsies généralisées) permettant de tenir compte de ces possibles biais confondants.

Ainsi, comme décrit plus haut, il est connu qu'il existe une atteinte de la VFC chez les patients épileptiques.

Plusieurs études ont montré des modifications significatives de celle-ci avec tendance à l'hypertonie sympathique basale et diminution du RMSSD chez les patients épileptiques (20)(23). Ces altérations de la VFC ont été décrites chez des population de patients avec épilepsie pharmacorésistante (38), mais aussi chez des patients nouvellement diagnostiqués naïfs de tout traitement (24). Peu d'études auparavant avaient analysé la VFC au cours d'une stimulation par hyperpnée chez des patients décédés de SUDEP.

Une étude (34) s'est intéressée à une cohorte de patients présentant un syndrome de Dravet, et plus particulièrement à certains d'entre eux décédés de SUDEP, et a montré une altération de

la VFC en lien avec une diminution du tonus parasympathique reflété par une diminution du RMSSD chez ces patients.

Le RMSSD a donc de ce fait été évoqué comme biomarqueur de risque de SUDEP.

Cependant Odom et Bateman ont étudié la valeur prédictive du score SUDEP-7 et de différents marqueurs, dont le RMSSD, et ont conclu que ni ce score ni le cumul de ces différents biomarqueurs ne permettaient de prédire le risque de survenue de SUDEP (26).

Dans ce sens, nous ne mettons pas non plus en évidence de résultat significatif concernant la variation du RMSSD au cours de l'hyperpnée dans notre cohorte.

Ainsi, la diminution du RMSSD pourrait être un marqueur de risque de SUDEP concernant cette population particulière porteuse d'une mutation favorisant une épilepsie sévère, mais cela ne semble pas généralisable à l'ensemble de la population épileptique.

De même plusieurs études se sont attelées à rechercher si les PGES constituaient un marqueur de risque. Les résultats divergeaient du fait de la variabilité interindividuelle (28), et les PGES ne paraissent pas spécifiques des SUDEP, une tachypnée réactionnelle à l'hypoxie de l'apnée ictale était observée y compris en leur présence (31).

A l'inverse, notre indice permet d'identifier des patients à risque de SUDEP avec une sensibilité de 74% au détriment d'une spécificité médiocre à 49%. Ces paramètres s'améliorent lors de l'analyse dans la sous-population dont le délai entre le tracé et le décès ou dernier suivi n'excédait pas 2 ans et en ajustant sur le caractère lésionnel ou non de l'épilepsie, avec une sensibilité à 78% et une spécificité à 67%.

Notre étude confirme une atteinte touchant les deux contingents sympathique et parasympathique chez des patients décédés de SUDEP, confortant les résultats du travail précédent de l'équipe (36). De plus notre étude met en évidence des résultats concluants concernant l'indice de variation de la fréquence cardiaque au cours de l'HPN chez les SUDEP, qui semble se démarquer des autres biomarqueurs. Ceci constitue une avancée importante notamment dans l'objectif d'une surveillance accrue à visée préventive des patients à risque de SUDEP.

Cependant, dans notre étude il n'a pas été pris en compte comme potentiels facteurs confondants les traitements antiépileptiques, dont certains peuvent influencer la modulation du SNA et biaiser certains résultats.

Ainsi Persson *et al* (39) ont décrit que la Carbamazépine entraînerait une altération du SNA à la fois sur le contingent sympathique et parasympathique (diminution du SDNN ainsi que des mesures fréquentielles : very low frequencies (VLF), low frequencies (LF) reflétant les deux

contingents sympathique et parasympathiques, et HF reflétant le tonus parasympathique) dans une population épileptique récemment diagnostiquée. Ansakorpi et al (40) ont également étudié la VFC au repos et lors de différents stimuli (hyperpnée, manœuvre de Valsalva et tilt test) chez des patients ayant une épilepsie temporale contrôlée, réfractaire et chez des patients contrôles, avec prise en compte des traitements antiépileptiques. Il en ressortait qu'il existait une altération de la VFC plus importante chez les patients réfractaires, mais aussi que les patients traités par Carbamazépine seule ou en association avaient une moindre VFC lors de la stimulation par hyperpnée et au tilt test que les patients contrôles. Les patients traités par Carbamazépine seule avaient une diminution globale de la VFC (repos et lors des différentes stimulations), ce qui n'était pas retrouvé pour les autres traitements.

A l'inverse, Matteoli *et al* ont étudié différents paramètres de la fréquence cardiaque (étude de la fréquence cardiaque, et de la conduction avec les intervalles PR et QT) chez des patients épileptiques avant et après introduction de Carbamazépine et ne retrouvaient pas de différence avant et après prise de traitement. A noter que dans ce cas il ne s'agissait pas de l'étude de la VFC à proprement parler (41).

Ainsi, les traitements antiépileptiques peuvent interagir avec le SNA, et biaiser certains résultats, d'autant plus lors de polythérapies où l'interaction des molécules entre elles peut avoir un effet différent de celui pris séparément.

Nous constatons une amélioration franche de la sensibilité et de la spécificité de l'indice après prise en compte uniquement des patients décédés de SUDEP dans les deux ans suivant la réalisation du tracé. Ainsi, cela conforte la nécessité de la réalisation régulière de tracés EEG avec épreuve d'HPN et analyse de la VFC, une atteinte de la VFC pouvant être absente ou minime à un certain temps et non dépistée, puis être présente lors de l'évolution de la maladie. Ce suivi régulier pourrait permettre de dépister les patients à risque de SUDEP.

Des études ont pu montrer que l'atteinte de la VFC s'accroissait avec le temps chez les patients épileptiques (42). Ainsi, l'atteinte de la VFC a pu être sous-estimée du fait d'un délai trop long pour certains patients SUDEP entre la réalisation du tracé EEG et le décès, chez des patients dont la dysautonomie serait aggravée après la réalisation du dernier tracé.

Nous observons dans nos résultats globaux que le délai entre la réalisation du tracé et le décès ou dernier suivi est en moyenne plus long chez les cas de SUDEP que chez les contrôles. Ainsi, nous pourrions nous demander si certains patients du groupe contrôle dont le tracé est trop récent n'auraient pas été classés SUDEP ultérieurement. Cependant au vu de l'incidence

des SUDEP à 1/200 patients par an dans la population épileptique pharmacorésistante, cela ne concernerait au plus qu'un patient.

Au vu de ces résultats confortant l'utilisation de cet indice comme biomarqueur de risque de SUDEP, et de l'effectif important de notre cohorte renforçant le poids de nos résultats, il pourrait être envisagé dans l'avenir un score composite incluant l'indice de variation de la FC au cours de l'HPN ainsi que certaines données telles que le caractère lésionnel ou non de l'épilepsie, afin de stratifier le risque individuel de chaque patient. Ainsi, cela permettrait l'identification de patients à risque de SUDEP et la réalisation d'études prospectives évaluant l'impact de diverses mesures de prévention (dont la supervision nocturne) dans cette population.

Une limite pourrait être que nous n'avons pas réalisé d'appariement, ne permettant pas de tenir compte des biais confondants. Cependant l'étude telle qu'elle a été menée est conforme au cadre de l'objectif initial qui était de valider le pouvoir discriminant de notre indice vis-à-vis des patients décédés de SUDEP dans une population non sélectionnée de contrôles.

Le caractère rétrospectif de l'étude expose à des biais, notamment de sélection de patients d'une population source dont les caractéristiques seraient différentes de la population épileptique à laquelle on souhaiterait généraliser les résultats. Il existe également un biais d'informations notamment sur les données cliniques pouvant être faussées du fait du biais de mémorisation, ainsi que la possible perte de tracés ayant été réalisés moins longtemps avant le décès pour certains patients.

## VI. CONCLUSION

Notre étude permet de montrer le pouvoir discriminant de la variation de la fréquence cardiaque au cours de l'hyperpnée concernant des patients décédés de SUDEP au sein d'une cohorte plus importante et non sélectionnée de contrôles, avec une sensibilité initiale de 74%, au détriment d'une spécificité cependant médiocre à 49.2%. Après ajustement sur les facteurs confondants nous constatons une sensibilité et une spécificité à 67%. Ces paramètres sont nettement améliorés dans l'analyse tenant compte uniquement des patients dont le tracé avait été réalisé dans les deux ans précédant le décès ou le dernier suivi après ajustement sur le caractère lésionnel ou non de l'épilepsie, avec une sensibilité à 78% et une spécificité à 67%. Ainsi, ces résultats ouvrent la voie à la mise en place dans l'avenir de scores composites permettant de stratifier le risque individuel de SUDEP, pouvant inclure cet indice de variation de la fréquence cardiaque au cours de l'hyperpnée. Nous confirmons également la présence d'une dysautonomie globale chez les patients décédés de SUDEP.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Behr C, Goltzene MA, Kosmalki G, Hirsch E, Ryvlin P. Epidemiology of epilepsy. /data/revues/00353787/v172i1/S0035378715009297/ [online serial]. Epub 2016 Jan 21. Accessed at: <https://www.em-consulte.com/en/article/1028002>. Accessed February 23, 2020.
2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296–303.
3. Saetre E, Abdelnoor M. Incidence rate of sudden death in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*. 2018;86:193–199.
4. Verducci C, Hussain F, Donner E, et al. SUDEP in the North American SUDEP Registry: The full spectrum of epilepsies. *Neurology*. 2019;93:e227–e236.
5. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;12:966–977.
6. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014;55:1479–1485.
7. 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:e419–e429.
8. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15:1075–1088.
9. DeGiorgio CM, Markovic D, Mazumder R, Moseley BD. Ranking the Leading Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*. 2017;8:473.
10. Novak JL, Miller PR, Markovic D, Meymandi SK, DeGiorgio CM. Risk Assessment for Sudden Death in Epilepsy: The SUDEP-7 Inventory. *Front Neurol* [online serial]. 2015;6. Accessed at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673971/>. Accessed September 25, 2020.
11. Moseley B, Bateman L, Millichap JJ, Wirrell E, Panayiotopoulos CP. Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP. *Epilepsy & Behavior*. 2013;26:375–385.
12. Stewart M. An explanation for sudden death in epilepsy (SUDEP). *J Physiol Sci*. 2018;68:307–320.
13. Kim Y, Bravo E, Thirnbeck CK, et al. Severe peri-ictal respiratory dysfunction is common in Dravet syndrome. *J Clin Invest*. 2018;128:1141–1153.



14. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:297–300.
15. Lamberts RJ, Laranjo S, Kalitzin SN, et al. Postictal generalized EEG suppression is not associated with periictal cardiac autonomic instability in people with convulsive seizures. *Epilepsia*. 2013;54:523–529.
16. Bozorgi A, Lhatoo SD. Seizures, Cerebral Shutdown, and SUDEP. *Epilepsy Curr*. 2013;13:236–240.
17. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57:59–67.
18. Zhan Q, Buchanan GF, Motelow JE, et al. Impaired Serotonergic Brainstem Function during and after Seizures. *J Neurosci*. 2016;36:2711–2722.
19. Sowers LP, Massey CA, Gehlbach BK, Granner MA, Richerson GB. Sudden unexpected death in epilepsy: fatal post-ictal respiratory and arousal mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189:315–323.
20. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy: Cardiac Effects in Epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:725–737.
21. Sklerov M, Dayan E, Browner N. Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res*. 2019;29:555–566.
22. Szurhaj W. Rythme cardiaque et épilepsie. *Pratique Neurologique - FMC*. 2019;10:136–140.
23. Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs: HRV in Epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53:272–282.
24. Goit RK, Jha SK, Pant BN. Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy. *Physiol Rep*. 2016;4.
25. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005;10:88–101.
26. Allen LA, Harper RM, Lhatoo S, Lemieux L, Diehl B. Neuroimaging of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): Insights From Structural and Resting-State Functional MRI Studies. *Front Neurol* [online serial]. 2019;10. Accessed at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6413533/>. Accessed August 19, 2020.
27. Szurhaj W, Troussière A-C, Logier R, et al. Ictal changes in parasympathetic tone: Prediction of postictal oxygen desaturation. *Neurology*. 2015;85:1233–1239.
28. Alexandre V, Mercedes B, Valton L, et al. Risk factors of postictal generalized EEG suppression in generalized convulsive seizures. *Neurology*. 2015;85:1598–1603.

29. Seyal M, Hardin KA, Bateman LM. Postictal generalized EEG suppression is linked to seizure-associated respiratory dysfunction but not postictal apnea. *Epilepsia*. 2012;53:825–831.
30. Kuo J, Zhao W, Li C-S, Kennedy JD, Seyal M. Postictal immobility and generalized EEG suppression are associated with the severity of respiratory dysfunction. *Epilepsia*. 2016;57:412–417.
31. Rajakulendran S, Nashef L. Postictal generalized EEG suppression and SUDEP: a review. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32:14–20.
32. 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;19:78–81.
33. Novak JL, Miller PR, Markovic D, Meymandi SK, DeGiorgio CM. Risk Assessment for Sudden Death in Epilepsy: The SUDEP-7 Inventory. *Front Neurol* [online serial]. 2015;6. Accessed at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673971/>. Accessed September 25, 2020.
34. Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symonds JD, et al. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia*. 2018;59:1372–1380.
35. Odom N, Bateman LM. Sudden unexpected death in epilepsy, periictal physiology, and the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsia*. 2018;59:e157–e160.
36. Alexandre Leclancher. Fonction autonome cardiaque chez les patients épileptiques décédés de SUDEP : une étude cas-témoin. *Médecine humaine et pathologie*. 2019. (dumas-02304461)
37. Assenza G, Mecarelli O, Tombini M, et al. Hyperventilation induces sympathetic overactivation in mesial temporal epilepsy. *Epilepsy Res*. 2015;110:221–227.
38. Baysal-Kirac L, Serbest NG, Şahin E, et al. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;71:60–64.
39. Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 2003;57:69–75.
40. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllylä VV, Isojärvi JI. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41:42–47.
41. Matteoli S, Trappolini M, Curione M, Fanari F, Borgia MC, Puletti M. Effetti della carbamazepina sull'eccitoconduzione cardiaca in soggetti giovani: studio seriato con ECG-dinamico [Effects of carbamazepine on heart conduction in young patients: a serial study using ambulatory ECG]. *G Ital Cardiol*. 1994 Apr;24(4):391-7. Italian. PMID: 8056214.

42. Galli A, Lombardi F. Heart rate variability regression and risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Medical Hypotheses*. 2017;99:49–52.

## VIII. RESUME

### **Intéret de l'analyse de la variation de la fréquence cardiaque au cours de l'hyperpnée à but d'identification des patients à risque de SUDEP.**

**Introduction :** La SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epileptic Patient) constitue une évolution défavorable dans la population épileptique. Il est évoqué une dysautonomie post critique à son origine. Un travail récent a suggéré que l'étude de la variation de la fréquence cardiaque (FC) au cours de l'hyperpnée (HPN) permettait de discriminer les patients à risque de SUDEP dans une étude cas-témoins (sensibilité et spécificité à 78%) mais portait sur une population contrôle rigoureusement sélectionnée. Notre objectif est de vérifier la pertinence de cet indice sur une cohorte plus importante et non « sélectionnée ».

**Méthodes :** Nous avons mené une étude cas contrôle rétrospective, multicentrique incluant les CHU d'Amiens, Lille, Nancy, Rennes, Grenoble, Saint-Etienne et Limoges. Les patients inclus devaient être décédés d'une SUDEP définie ou probable, avoir un tracé EEG avec ECG interprétable, comprenant au moins 90 secondes avant l'HPN, 4 minutes après. Les contrôles étaient des patients pharmacorésistants, pour lesquels le tracé devait remplir les mêmes conditions. Les paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque (FC, RMSSD, SDNN) étaient calculés au début, à la fin et au décours de l'HPN.

**Résultats :** Trente-et-un patients SUDEP et 122 contrôles ont été inclus. L'indice de variation de la FC au cours de l'HPN se révèle avoir un pouvoir discriminant très limité dans notre population (sensibilité à 74% mais spécificité médiocre à 49.2%), s'améliorant après prise en compte de facteurs confondants (âge, caractère lésionnel ou non de l'épilepsie). Une analyse sur les patients dont le tracé était réalisé dans les 2 ans précédant le décès ou le dernier suivi, avec ajustement sur facteur confondant, permet une amélioration de celui-ci (sensibilité à 78%, spécificité à 67%).

**Conclusion :** Le pouvoir discriminant de la variation de la FC au cours de l'HPN dans notre cohorte est limité. Nous constatons une amélioration franche dans l'analyse tenant compte uniquement des patients dont le tracé était plus récent, après ajustement sur le caractère lésionnel ou non de l'épilepsie (sensibilité à 78%, spécificité à 67%). Ces résultats ouvrent la voie à la mise en place dans l'avenir de scores composites permettant de stratifier le risque individuel de SUDEP, pouvant inclure cet indice de variation de la FC au cours de l'HPN.

**Mots clés :** Système nerveux autonome, SUDEP, Variabilité de la fréquence cardiaque, Epilepsie, Hyperventilation, Biomarqueurs.

## **IX. ABSTRACT**

**Interest in analyzing the variation in heart rate during hyperpnea in order to identify patients at risk of SUDEP.**

**Introduction** : SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epileptic Patient) constitutes an unfavorable development in the epileptic population. It is evoked a post-critical dysautonomia at its origin. Recent work has suggested that the study of the variation in heart rate (HR) during hyperpnea (HPN) made it possible to discriminate patients at risk of SUDEP in a case-control study (sensitivity and specificity at 78% ) but related to a carefully selected control population. Our objective is to verify the relevance of this index on a larger cohort and not "selected".

**Patients and methods** : We conducted a retrospective, multicenter case-control study including the University hospitals of Amiens, Lille, Nancy, Rennes, Grenoble, Saint-Etienne and Limoges. The patients included had to have died of a defined or probable SUDEP, have an EEG tracing with interpretable ECG, including at least 90 seconds before HPN, 4 minutes after. The controls were drug-resistant patients, for whom the tracing had to meet the same conditions. Heart rate variability parameters (HR, RMSSD, SDNN) were calculated at the onset, end, and onset of HPN.

**Results** : Thirty-one SUDEP patients and 122 controls were included. The variation index of the HR during HPN appears to have a very limited discriminating power in our population (sensitivity at 74% but poor specificity at 49.2%), improving after taking into account confounding factors (age , lesional character or not of epilepsy). An analysis of the patients whose tracing was carried out in the 2 years preceding the death or the last follow-up, with adjustment for a confounding factor, allows an improvement of this one (sensitivity at 78%, specificity at 67%).

**Conclusion** : The discriminating power of the change in HR during HPN in our cohort is limited. We see a clear improvement in the analysis taking into account only patients whose tracing was more recent, after adjustment for the lesional nature or not of the epilepsy (sensitivity at 78%, specificity at 67%). These results pave the way for the future implementation of composite scores to stratify the individual risk of SUDEP, which may include this index of change in HR during HPN.

**Key words** : Autonomous nervous system, SUDEP, Heart rate variability, Epilepsy, Hyperventilation, Biomarkers.

## RESUME

### Intérêt de l'analyse de la variation de la fréquence cardiaque au cours de l'hyperpnée à but d'identification des patients à risque de SUDEP.

**Introduction :** La SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epileptic Patient) constitue une évolution défavorable dans la population épileptique. Il est évoqué une dysautonomie post critique à son origine. Un travail récent a suggéré que l'étude de la variation de la fréquence cardiaque (FC) au cours de l'hyperpnée (HPN) permettait de discriminer les patients à risque de SUDEP dans une étude cas-témoins (sensibilité et spécificité à 78%) mais portait sur une population contrôle rigoureusement sélectionnée. Notre objectif est de vérifier la pertinence de cet indice sur une cohorte plus importante et non « sélectionnée ».

**Méthodes :** Nous avons mené une étude cas contrôle rétrospective, multicentrique incluant les CHU d'Amiens, Lille, Nancy, Rennes, Grenoble, Saint-Etienne et Limoges. Les patients inclus devaient être décédés d'une SUDEP définie ou probable, avoir un tracé EEG avec ECG interprétable, comprenant au moins 90 secondes avant l'HPN, 4 minutes après. Les contrôles étaient des patients pharmacorésistants, pour lesquels le tracé devait remplir les mêmes conditions. Les paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque (FC, RMSSD, SDNN) étaient calculés au début, à la fin et au décours de l'HPN.

**Résultats :** Trente-et-un patients SUDEP et 122 contrôles ont été inclus. L'indice de variation de la FC au cours de l'HPN se révèle avoir un pouvoir discriminant très limité dans notre population (sensibilité à 74% mais spécificité médiocre à 49.2%), s'améliorant après prise en compte de facteurs confondants (âge, caractère lésionnel ou non de l'épilepsie). Une analyse sur les patients dont le tracé était réalisé dans les 2 ans précédant le décès ou le dernier suivi, avec ajustement sur facteur confondant, permet une amélioration de celui-ci (sensibilité à 78%, spécificité à 67%).

**Conclusion :** Le pouvoir discriminant de la variation de la FC au cours de l'HPN dans notre cohorte est limité. Nous constatons une amélioration franche dans l'analyse tenant compte uniquement des patients dont le tracé était plus récent, après ajustement sur le caractère lésionnel ou non de l'épilepsie (sensibilité à 78%, spécificité à 67%). Ces résultats ouvrent la voie à la mise en place dans l'avenir de scores composites permettant de stratifier le risque individuel de SUDEP, pouvant inclure cet indice de variation de la FC au cours de l'HPN.

**Mots clés :** Système nerveux autonome, SUDEP, Variabilité de la fréquence cardiaque, Epilepsie, Hyperventilation, Biomarqueurs.

## ABSTRACT

### Interest in analyzing the variation in heart rate during hyperpnea in order to identify patients at risk of SUDEP.

**Introduction :** SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epileptic Patient) constitutes an unfavorable development in the epileptic population. It is evoked a post-critical dysautonomia at its origin. Recent work has suggested that the study of the variation in heart rate (HR) during hyperpnea (HPN) made it possible to discriminate patients at risk of SUDEP in a case-control study (sensitivity and specificity at 78% ) but related to a carefully selected control population. Our objective is to verify the relevance of this index on a larger cohort and not "selected".

**Patients and methods :** We conducted a retrospective, multicenter case-control study including the University hospitals of Amiens, Lille, Nancy, Rennes, Grenoble, Saint-Etienne and Limoges. The patients included had to have died of a defined or probable SUDEP, have an EEG tracing with interpretable ECG, including at least 90 seconds before HPN, 4 minutes after. The controls were drug-resistant patients, for whom the tracing had to meet the same conditions. Heart rate variability parameters (HR, RMSSD, SDNN) were calculated at the onset, end, and onset of HPN.

**Results :** Thirty-one SUDEP patients and 122 controls were included. The variation index of the HR during HPN appears to have a very limited discriminating power in our population (sensitivity at 74% but poor specificity at 49.2%), improving after taking into account confounding factors (age , lesional character or not of epilepsy). An analysis of the patients whose tracing was carried out in the 2 years preceding the death or the last follow-up, with adjustment for a confounding factor, allows an improvement of this one (sensitivity at 78%, specificity at 67%).

**Conclusion :** The discriminating power of the change in HR during HPN in our cohort is limited. We see a clear improvement in the analysis taking into account only patients whose tracing was more recent, after adjustment for the lesional nature or not of the epilepsy (sensitivity at 78%, specificity at 67%). These results pave the way for the future implementation of composite scores to stratify the individual risk of SUDEP, which may include this index of change in HR during HPN.

**Key words :** Autonomous nervous system, SUDEP, Heart rate variability, Epilepsy, Hyperventilation, Biomarkers.

