

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



Université Claude Bernard



Lyon 1



ANNÉE 2020 – N°128

Impact de la consommation de café sur la fréquence des crises d'épilepsie et le risque de dysfonction respiratoire liée aux crises

Relation between coffee consumption, seizure frequency and seizure related respiratory dysfunction

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Soutenue **le 03/07/2020**

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par **Julie Bourgeois-Vionnet**

Née le 21/11/1992

Sous la direction du Professeur **Sylvain Rheims**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
UFR de Médecine Lyon Sud
DIPLOME DE MEDECINE SOUTENANCE DE THESE

PRESIDENT ET MEMBRES DU JURY

Président du Jury :

Professeur Jérôme HONNORAT UFR de Médecine LYON EST

Membres assesseurs :

Professeur Sylvain RHEIMS UFR de Médecine LYON EST

Professeur Tae Hee CHO UFR de Médecine LYON SUD

Docteur Nathalie ANDRE-OBADIA UFR de Médecine LYON EST

Docteur Sébastien BOULOGNE UFR de Médecine LYON EST

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2019-2020

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directeur Général des Services	Damien VERHAEGUE

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Gilles RODE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directeur : Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Doyen : Dominique SEUX
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
POLYTECH LYON	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Isabelle DANIEL
ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT ET DE L'EDUCATION (ESPE)	Directeur Alain MOUGNIOTTE

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie
médicale	
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition - Endocrinologie
LAVILLE Maurice	Thérapeutique - Néphrologie
LINA Gérard Bactériologie	
MION François	Physiologie
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIROU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES GillesHématologie ; Transfusion	
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS LucDermato –Vénérologie	
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R.L
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT FadiChirurgie thoracique et cardiovasculaire	
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire

JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LONG Anne Médecine vasculaire	
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
PAPAREL Philippe	Urologie
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RUFFION Alain	Urologie
SALLE Bruno Biologie et Médecine du développement et de la reproduction	
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépato gastroentérologie
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal Médecine Interne, Gériatrique	
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie
BARREY Cédric	Neurochirurgie
BELOT Alexandre	Pédiatrie
BOHE Julien Réanimation urgence	
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
CHO Tae-hee	Neurologie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy Chirurgie générale	
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FRANCO Patricia	Physiologie - Pédiatrie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cell.
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique.,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
REIX Philippe	Pédiatrie -

ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence
THAI-VAN Hung	Physiologies - ORL
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
VOLA Marco Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire	
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie
YOU Benoît Cancérologie	

PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National

PIERRE Bernard	Cardiologie
----------------	-------------

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD

PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

BOUSSAGEON Rémy
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
PERDRIX Corinne

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DIJOUD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline reproduction	Biologie et Médecine du développement et de la
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène .hospitalière.
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine reproduction	Biologie et Médecine du développement et de la

LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie - Neurologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
NOSBAUM ép ROSSIGNOL Audrey	Immunologie
SUJOBERT Pierre	Hématologie - Transfusion
VALOUR Florent	Mal infect.
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

AUFFRET Marine	Pharm.fond.pharm clinique
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne - Gériatrie
KOPPE Laetitia	Néphrologie
PETER DEREX	Physiologie - Neurologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie
SKANJETI Andréa	Biophysique. Médecine nucléaire.
SUBTIL Fabien	Bio statistiques
VISTE Anthony	Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise
SUPPER Irène

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
ANNAT Guy Physiologie	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
BERLAND Michel	Chirurgie générale
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie Orthopédique
CARRET Jean-Paul	Bio-statistiques
ECOCHARD René	Bactériologie – Virologie; Hygiène hospitalière
FLANDROIS Jean-Pierre	
LLORCA Guy Thérapeutique	Médecine Légale et Droit de la santé
MALICIER Daniel	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MATILLON Yves	Orthopédiste
MOYEN Bernard	Pneumologie
PACHECO Yves	Biochimie et Biologie moléculaire
SAMARUT Jacques	Rhumatologie
TEBIB Jacques	

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

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

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

Remerciements

Au président du jury :

Monsieur le Professeur Jérôme Honnorat, merci pour votre accueil et votre encadrement lors de mon tout premier semestre d'internat au 202. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Aux membres du Jury :

Monsieur le professeur Sylvain Rheims, merci de m'avoir confié ce travail de thèse et de m'avoir permis de le mener à bien. Merci de m'avoir fait découvrir et aimé le milieu de l'épileptologie, de m'avoir tant appris et permis de progresser dans les domaines clinique et scientifique. Enfin merci de m'accueillir dans le service d'ici quelques mois, j'ai hâte de commencer cette nouvelle aventure.

Monsieur le Professeur Tae Hee Cho, merci d'avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour ta pédagogie et toutes les connaissances transmises en neurovasculaire et en imagerie.

Madame le Docteur Nathalie André Obadia, merci pour votre enseignement précieux en neurophysiologie. Votre gentillesse et votre rigueur sont un modèle pour moi.

Monsieur le Docteur Sébastien Boulogne, merci pour tout le soutien que tu m'as apporté lors de mon passage comme interne au 301. T'avoir eu comme chef de clinique a sans aucun doute été un événement décisif dans mon parcours d'interne. J'ai tant appris à tes côtés et je suis ravie de continuer à travailler avec toi.

A mes proches :

A mon fiancé Siméon, merci pour ton amour, ton soutien sans faille, ta bonne humeur, tes conseils toujours sages. Merci de m'avoir supporté pendant tout le processus de préparation de cette thèse, j'ai conscience d'avoir été (un peu) pénible. Je vais désormais pouvoir me consacrer entièrement à l'organisation de notre mariage mais il n'est pas dit que ce soit moins pénible pour toi, courage !

A mes parents, merci pour votre soutien si précieux, pour avoir partagé avec moi les bons et les mauvais moments, les joies et les déceptions. Je vous serai éternellement reconnaissante.

A ma sœur Anaëlle, merci d'être toi, je suis si fière d'être ta grande sœur. Merci pour ton soutien et ta présence réconfortante à chaque étape. Je suis tellement impressionnée par tout ce que tu es capable d'entreprendre, et je me demande parfois laquelle de nous deux prend exemple sur l'autre.

A mes grands-parents et à toute la famille Bourgeois et Vionnet, merci d'avoir veillé sur moi. Merci aussi à ma belle-famille, pour votre accueil bienveillant.

Aux amies de toujours, Candice, Chloé et Emilie, merci pour les innombrables fous rires et tous ces moments ensemble, depuis maintenant près de 20 ans, sur les praticables de gymnastique ou sur les plages d'Hossegor. Merci d'être là malgré la distance.

Aux copines d'externat, Lisa ma coloc en or, Jannie, Eva, Camille, Céline, Johanna, Pauline, merci pour ces années grenobloises, vous me manquez.

Aux copains annéciens et lyonnais, qui n'ont toujours pas vraiment compris à quoi servait mon travail puisque je n'opère pas de cerveau, mais qui soutiennent malgré tout. Merci à la bande d'Annecy : Alex D, Alex O, Antoine, David, Florian, Elodie, Jules, Lauranne, Marie, Mathilde, Yann, Victoire. Merci aussi à Emily et Romain, pour les sorties plus ou moins sportives à Lyon et dans les environs.

A mes collègues :

Aux cointernes lyonnais, ces dernières années passées à vos côtés ont été un vrai bonheur, merci à tous. Une mention spéciale pour la promo 2016 avec qui j'ai fait mes premiers pas d'interne : Alice, Antoine, Clémentine, Mathieu et Sébastien, ne changez rien ! Merci à Alice R, mon binôme de choc, pour ce semestre au top et bien sûr à Jeanne, qui a su rendre la tâche de co-référente plus légère. Enfin merci à Margaux, Marion et Sarah qui ont la patience de me former au monde étonnant de la pédiatrie.

A tous les brillants neurologues et pédiatres que j'ai croisé pendant mon internat, à l'hôpital neurologique, en libéral, à Saint Joseph ou à l'HFME, un immense merci, vous m'avez donné envie de travailler et de progresser pour peut-être un jour atteindre votre niveau de connaissance et de compétence.

Merci aux équipes paramédicales de l'hôpital neurologique sans oublier les secrétaires, psychologues, attachés de recherche clinique et neuropsychologues, qui m'ont guidé et fait grandir. Merci pour votre bonne humeur qui rend tout plus agréable.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	13
RESUME	15
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	16
ARTICLE 1.....	19
ABSTRACT	20
INTRODUCTION	21
METHODS	21
RESULTS.....	24
DISCUSSION	26
CONCLUSION	28
ARTICLE 2.....	36
ABSTRACT	37
INTRODUCTION	38
METHODS	38
RESULTS.....	42
DISCUSSION	44
REFERENCES	55
DISCUSSION	58
BIBLIOGRAPHIE.....	63
ANNEXE 1.....	66

INTRODUCTION

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes, touchant environ 600 000 personnes en France. Le pronostic est très variable selon le type d'épilepsie mais le retentissement sur la qualité de vie est souvent majeur, notamment chez les patients pharmacorésistants. La pharmacorésistance se définit par la persistance des crises malgré l'essai d'au moins 2 traitements antiépileptiques bien conduits. Elle concerne environ un tiers des patients souffrant d'épilepsie. On constate chez ces patients une surmortalité par rapport à la population générale, avec un risque de décès 2.6 à 15.9 fois supérieur (1-3). Cette surmortalité pourrait en partie s'expliquer par les décès accidentels au cours d'une crise ou liés à ses conséquences mais aussi du fait du risque de mort subite liée à l'épilepsie ou SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)(2,3). Les SUDEP sont définies comme un décès brutal survenant chez un patient atteint d'épilepsie, sans lien avec une noyade ou un traumatisme, et sans cause toxicologique ni anatomique retrouvée au décès, à l'exclusion des états de mal épileptiques documentés. Elles touchent environ 1 patient sur 1000 par an (4). Le mécanisme exact de ces décès est encore mal compris, impliquant probablement une dysfonction respiratoire évoluant vers une apnée terminale (5). La survenue de crises d'épilepsie généralisées, notamment nocturnes, est le principal facteur de risque, augmentant de 10 à 15 fois le risque de SUDEP (6). De par l'impact que ces décès représentent en termes d'année de vie potentielle perdue il s'agit à ce jour d'un domaine de recherche important dans le milieu de l'épilepsie avec des enjeux majeurs.

Il est admis que certains facteurs environnementaux peuvent favoriser l'apparition ou la répétition des crises d'épilepsies, tels que la dette de sommeil ou bien la prise d'alcool. Le rôle du café, une des boissons les plus consommées au monde, reste cependant débattu. La caféine est une molécule stimulante, permettant de contrer les effets de la fatigue. Elle possède une structure moléculaire proche de celle de l'adénosine, l'un des principaux neurotransmetteurs inhibiteurs au niveau du système nerveux central (7). L'adénosine est considérée comme un agent anticonvulsivant endogène, possédant également des propriétés neuroprotectrices. De hautes concentrations extracellulaires d'adénosine sont observées au décours immédiat d'une crise d'épilepsie, représentant probablement un mécanisme de régulation endogène permettant de mettre fin aux crises d'épilepsie (8). La caféine quant à elle agit comme un antagoniste des récepteurs de l'adénosine A1 et A2 (9) laissant supposer qu'elle pourrait avoir un rôle favorisant dans la survenue des crises d'épilepsie. Cependant peu de données humaines sont disponibles.

L'adénosine a également un rôle dans le contrôle de la respiration (9), pouvant déclencher à hautes doses des apnées chez l'animal (10). Le relargage massif d'adénosine observée après une crise

pourrait donc avoir un rôle inhibiteur sur les centres de la respiration et être en cause dans la désaturation ictale, un phénomène observé dans environ 30% des crises d'épilepsie focales et 80 % des crises généralisées, se traduisant par une chute transitoire de la saturation en oxygène, spontanément résolutive (11,12).

L'objectif de ce travail était d'évaluer le lien entre la consommation de café, la fréquence des crises d'épilepsie, la désaturation dans les crises d'épilepsie et le risque de SUDEP en analysant les données collectées dans le cadre d'un essai multicentrique en cours portant sur une population de patient présentant une épilepsie focale pharmacorésistante.

RESUME

Objectif : L'objectif de cette étude était d'étudier l'impact de la consommation de café sur la fréquence des crises, le risque de SUDEP et l'hypoxémie ictale au sein d'une population de patients avec une épilepsie partielle pharmacorésistante.

Méthodes : Nous avons mené une analyse transversale des données collectées dans le cadre d'un essai multicentrique en cours (étude SAVE). Les patients adultes pour lesquels les informations concernant la fréquence des crises et la consommation de café étaient disponibles ont été inclus. La consommation de café était recueillie à l'aide d'un auto questionnaire où chaque patient indiquait sa consommation habituelle. Celle-ci était ensuite classée en 4 groupes : aucune consommation de café, consommation rare (3 tasses par semaine ou moins), modérée (4 tasses par semaine à 3 tasses par jour), et élevée (4 tasses par jour ou plus). Le risque de SUDEP était évalué à l'aide du score SUDEP-7 (Annexe 1). Dans la seconde partie portant sur l'étude de la saturation, nous avons revu les données vidéo EEG des patients inclus à Lyon et sélectionné ceux ayant présenté au moins une crise au cours de leur hospitalisation. Pour chaque crise enregistrée nous avons déterminé s'il existait ou non une désaturation ictale se définissant par une chute de la saturation en dessous de 90 % pendant au moins 5 secondes.

Résultats : Parmi les 620 patients inclus nous n'avons pas observé de lien entre la consommation de café et la fréquence des crises d'épilepsie, tout type de crise confondu ($p=0.92$). En revanche nous avons mis en évidence une association significative entre la consommation de café et la fréquence des crises secondairement généralisées ($p=0.026$). La fréquence moyenne par mois des crises secondairement généralisées était de $1.01+/- 6.63$ chez les patients ne buvant pas de café, $1.40+/- 7.13$ chez ceux avec une consommation rare, $0.48+/- 1.81$ chez ceux avec une consommation modérée et $4.13+/- 21.5$ parmi ceux avec une consommation élevée. Il n'y avait pas d'association significative entre la consommation de café et le score SUDEP-7 ($p=0.078$). 90 patients ont été inclus dans la seconde partie de l'étude. Une hypoxie ictale était présente dans $68/323$ crises (21%). La présence d'une hypoxie ictale était significativement associée à la consommation de café ($p=0.001$) avec une relation inverse entre la consommation de café et le risque de désaturation.

Conclusion : Nos données suggèrent que l'effet de la caféine sur la fréquence des crises dépend de la dose avec des effets bénéfiques à dose modérée mais un risque accru de crises secondairement généralisées à hautes doses. Ces données suggèrent aussi que la consommation de café diminue le risque de désaturation ictale. Ces résultats doivent être confirmés par des études prospective, de même que leurs implications potentielles dans la prévention des SUDEP.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

L'effet de l'administration de caféine sur les crises d'épilepsie a été largement étudié chez l'animal mais ces études précliniques ont obtenu des résultats parfois contradictoires (7). D'une part certaines études ont montré que l'administration de caféine semblait pouvoir déclencher des crises d'épilepsie (13,14). A l'inverse d'autres études suggéraient plutôt un rôle protecteur sur les crises d'épilepsie et leurs complications chez l'animal (15,16). Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces résultats opposés : la dose, le mode d'administration, et l'âge d'exposition. En effet à dose élevée, à partir de 150 mg/kg, des graphoéléments paroxystiques à type de pointes apparaissent à l'EEG et des crises généralisées surviennent chez l'animal. A la dose de 300 mg/kg des états de mal épileptiques ont pu être déclenchés chez le rat (14). Lors de l'administration d'un agent proconvulsivant, le pentenyltétrazole (PTZ), on observait chez les animaux prétraités par caféine (100 mg/kg) un abaissement du seuil épileptogène par rapport au groupe contrôle (pentenyltetrazole seul) (13). Lors de l'exposition anténatale à des doses modérées de caféine (permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques chez la femelle en cours de gestation équivalentes à celles retrouvées chez les humains buveurs de 3-4 tasses de café par jour), les rats présentaient une susceptibilité augmentée aux crises dans les 2 premières semaines de vie (17,18). En revanche lors de l'exposition néonatale à de plus faible dose de caféine (15-20 mg/kg) pendant 4 jours le seuil épileptogène après administration de PTZ était plus élevé par rapport aux rats n'ayant pas reçu de caféine (19). Une autre étude montrait des résultats similaires, chez des rats exposés à des doses de 10 ou 20 mg/kg de caféine pendant 4 jours lors de leur 2^e semaine de vie (15,20). Chez les rats adultes, l'administration pendant 14 jours de faibles doses de caféine (6 mg/kg) permettait de diminuer la durée des crises déclenchées par injection de PTZ, comparé au groupe contrôle (16). De faibles doses de caféine pourraient aussi prévenir les complications liées à l'épilepsie. Dans un modèle animal de troubles cognitifs liés à des convulsions à J7 de vie déclenchée par l'injection d'acide kainate, l'administration de caféine à environ 69 mg/kg pendant 70 jours permettait d'améliorer les performances mnésiques à J90 de vie (21). Chez l'animal l'effet de la caféine sur l'épilepsie semble donc dose-dépendant avec un effet protecteur à petite dose et au contraire un effet proconvulsivant lors de l'administration aigue de forte dose de caféine. L'âge d'exposition semble aussi jouer un rôle. Il est cependant délicat de transposer ces données animales à l'homme. En effet le métabolisme de la caféine est différent selon les espèces et les doses administrées dans les études précliniques sont bien plus élevées que l'estimation de la consommation moyenne chez l'homme (22).

Les données humaines quant à elles sont peu nombreuses. Plusieurs cas rapportés suggèrent un effet proépileptique de la caféine (7). Un patient épileptique buvant près de 2L de thé glacé par jour a en effet décrit une nette amélioration du contrôle de ses crises en remplaçant son thé glacé habituel par une boisson décaféinée (23). Des crises inaugurales ont également été observées chez plusieurs jeunes femmes recevant de la caféine par voie intraveineuse pour un syndrome post ponction lombaire (24,25). Ces données ont conduit certains auteurs à déconseiller la prise de caféine aux patients atteints d'épilepsie. Il existe cependant peu d'études de grande ampleur. Parmi celles-ci, une étude de cohorte prospective, menée chez 116 608 infirmières âgées de 25 à 42 ans a étudié l'association entre la prise de caféine et le risque de crises d'épilepsie et maladie épileptique (26). Chez les 105 941 participantes incluses dans l'analyse, le risque de présenter une crise d'épilepsie ou une épilepsie n'était pas différent chez les infirmières consommant plus de 400 mg/j de caféine (soit environ 3 tasses de café par jour) par rapport à celles consommant moins de 200 mg par jour (crises d'épilepsie : RR = 0.77 IC95(0.41–1.47) et épilepsie : RR = 0.97 (0.57–1.67)). Dans une autre étude, menée en Norvège et portant sur 174 patients hospitalisés suite à la survenue d'une crise d'épilepsie, la consommation de caféine habituelle et le jour précédent la crise était estimée par entretien. Puis dans un entretien ultérieur (au moins 4 semaines plus tard), la consommation de caféine lors d'une journée sans crise était recueillie. La consommation de caféine au cours des 24 heures précédent la crise n'était pas plus élevée que la consommation habituelle ($p=0.37$) ni que la consommation au cours d'une journée sans crise ($p=0.13$). Chez les 121 patients suivis pour une épilepsie, il existait même au contraire une tendance ($p=0.073$) à une consommation moindre de café au cours des 24h précédent la crise par rapport à la consommation habituelle. Pour les patients suivis pour une épilepsie généralisée d'origine présumée génétique (22 patients) cette différence était statistiquement significative ($p=0.019$). L'effet de l'exposition anténatale à la caféine sur le risque de crises fébriles a été étudié au sein d'une cohorte danoise de 26324 nourrissons (27). La consommation de café était évaluée chez les femmes enceintes à 16 SA par un questionnaire. 391 enfants ont présenté des crises fébriles. Il n'a pas été montré d'association significative entre la consommation de café maternelle pendant la grossesse et le risque de crises fébriles chez le nourrisson. Toutes ces études ont néanmoins quelques limites. En effet l'exposition au café était généralement recueillie par autoquestionnaire, ce qui constitue un biais potentiel. De plus la quantification de la consommation de café se faisait généralement en nombre de tasse ou d'unité par jour or la quantité de caféine contenue dans une tasse est très variable selon la taille de la tasse et la méthode de préparation. L'effet exact de la caféine sur l'épilepsie reste donc encore incertain chez l'humain.

Concernant le lien entre la caféine et les troubles respiratoires, l'administration aigue et chronique de caféine diminue les apnées chez le rat (28) et est d'ailleurs utilisée pour le traitement des apnées

chez les prématurés (29). Afin d'étudier l'impact de cet effet dans les SUDEP, Shen *et al* (30) ont mis au point un modèle animal de SUDEP en inhibant 2 enzymes métabolisant l'adénosine : l'adénosine déaminase et l'adénosine kinase. Des crises étaient ensuite déclenchées par l'injection d'acide kainate. Dans le groupe contrôle, l'injection de 35 mg/kg d'acide kainate déclenchaient des crises d'épilepsies (clonies bilatérales) sans aucun décès au décours, alors que dans le groupe prétraité par inhibiteurs de l'adenosine deaminase et de l'adenosine kinase, 100% des animaux décédaient dans les suites des crises d'épilepsie. Les auteurs suggèrent donc qu'un déficit de l'élimination de l'adénosine pourrait être en cause dans les SUDEP. Dans ce modèle animal, l'injection de caféine (40 mg/kg) 30 secondes après l'évolution clonique vers une perte du tonus postural et une chute permettait de prolonger le temps de survie des animaux. Dans un autre modèle animal de SUDEP (souris DBA2) lié à des manipulations génétiques, les souris présentent une prédisposition à présenter des crises induites par le bruit, qui sont suivies par un arrêt respiratoire dans 75% des cas (31). L'administration de caféine (0.5 mg/kg) 30 minutes avant l'induction de crises audiogéniques chez ces souris entraînait une diminution significative des arrêts respiratoires. Malgré ces données, l'impact de la consommation chronique de caféine sur les dysfonctions respiratoires liées aux crises n'a jamais été étudié en tant que tel chez les patients souffrant d'épilepsie.

ARTICLE 1

Coffee consumption and seizure frequency in patients with drug-resistant focal epilepsy

Julie Bourgeois-Vionnet¹, Philippe Ryvlin^{2*}, Véronique Michel³, Luc Valton⁴, Philippe Derambure⁵, Valerio Fazzini⁶, Edouard Hirsch⁷, Louis Maillard⁸, Fabrice Bartolomei⁹, Julien Biberon¹⁰, Jérôme Petit¹¹, Arnaud Biraben¹², Arielle Crespel¹³, Pierre Thomas¹⁴, Martine Lemesle-Martin¹⁵, Philippe Convers¹⁶, Mathilde Leclercq¹, Sébastien Boulogne^{1,17}, and Sylvain Rheims^{1,17,18*} on behalf of the SAVE study Group

1. Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon and University of Lyon, Lyon, France
2. Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalo-Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland
3. Department of Neurology, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France
4. Department of Neurology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France
5. Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, EA 1046, University of Lille 2
6. Epileptology Unit, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière and Brain and Spine Institute (ICM ; INSERM UMR1127, CNRS UMR7225, UPMC University Paris 06), Paris, France
7. Department of Neurology, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France
8. Neurology Department, University Hospital of Nancy, Nancy, France
9. Clinical Neurophysiology and Epileptology Department, Timone Hospital, Marseille, France
10. Department of Clinical Neurophysiology, INSERM U930, University Hospital of Tours, Tours, France
11. La Teppe Epilepsy Center, Tain l'Hermitage, France
12. Department of Neurology, University Hospital of Rennes, Rennes, France
13. Epilepsy Unit, Montpellier, France
14. Department of Neurology, University Hospital of Nice, Nice, France
15. Department of Clinical Neurophysiology, University Hospital of Dijon, Dijon, France
16. Department of Neurology, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne, France
17. Lyon's Neuroscience Research Center, INSERM U1028 / CNRS UMR 5292 and Lyon 1 University, Lyon, France
18. Epilepsy Institute, Lyon, France

ABSTRACT

Objective: To assess the relation between coffee consumption and seizure frequency and the risk of Sudden and Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) in patients with drug-resistant epilepsy.

Methods: Cross-sectional analysis of data collected in the SAVE study, which included patients with drug resistant focal epilepsy during long-term EEG monitoring. Adult patients in whom both coffee consumption and data about seizure frequency, including focal to bilateral tonic-clonic seizures (FBTCS) were available were selected. Coffee consumption was collected using a standardized self-questionnaire where each included patient indicated her/his usual consumption. Coffee consumption was further classified into four groups: none, rare (from less than 1 cup/week to up 3 cups/week), moderate (from 4 cups/week to 3 cups/day) and high (more than 4 cups/day). Risk of SUDEP was evaluated using the revised SUDEP-7 inventory.

Results: Overall 620 patients were included. There was no relation between coffee consumption and total seizure frequency ($p=0.92$). In contrast, we observed a bimodal association between frequency of FBTCS and coffee consumption ($p=0.026$). The mean monthly FBTCS frequency was thus $1.01+/-6.63$ in patients who did not report coffee consumption, $1.40+/-7.13$ in those with rare consumption, $0.48+/-1.81$ in those with moderate consumption and $4.13+/-21.5$ in those with high consumption. No significant association was observed between score of the SUDEP-7 inventory and level of coffee consumption ($p=0.078$).

Conclusion: Our data suggest that effect of caffeine on seizures might depend on dose, with potential benefits at moderate doses but increased FBTCS susceptibility at high doses.

INTRODUCTION

Caffeine is the most commonly used central nervous system stimulant. It increases arousal, vigilance, motor activity, information processing and reaction speed (1,2). These effects are mainly related to blockage of adenosine A1 and A2a receptors (1,3). When acting through A1 receptors, adenosine is an inhibitory modulator of neuronal activity. Extracellular adenosine concentrations are increased in the immediate aftermath of a seizure, suggesting that its release might play a role in seizure termination through neuronal activity suppression (4,5).

However, the results of preclinical studies which investigated the relation between caffeine administration and seizure threshold are conflicting. Acute administration of high dose of caffeine can thus trigger seizures (6,7). However, those very high doses (> 100 mg/kg) do not reflect usual caffeine consumption, which is estimated to 37-417 mg/day in European adults (8). In contrast, other data suggested that chronic exposure to lower dose (6-20 mg/kg) of caffeine can protect young and adult rodents from seizures and their complications, including risk of Sudden and Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) (9-11). In patients with epilepsy, the relation between caffeine consumption and seizure frequency remains unclear. Some case reports suggested that coffee, tea or energetic drink might trigger seizures (1,2). However, large-scale studies are lacking.

Using a cross-sectional analysis of the data collected in a multicenter trial, the aim of the present study was to assess relation between coffee consumption and seizure frequency, including the frequency of focal to bilateral tonic-clonic seizures, as well as the risk SUDEP in a large population of patients suffering from drug-resistant focal epilepsy.

METHODS

The study was performed according to the STROBE guidelines for cross-sectional studies.

1. Study design and patients

The SAVE study is an ongoing multicenter stratified cluster-randomized controlled, parallel group, open-label trial, focusing on the management of antiepileptic drugs withdrawal during long-term video-EEG monitoring in patients with drug resistant seizures (NCT02679846). Its inclusion criteria are (i) patients (age ≥ 6 years) with drug-resistant focal epilepsy according to ILAE classification (12) (ii) who underwent long term monitoring using either video scalp EEG or intracranial EEG recordings.

In the present study, we selected adult patients (age ≥ 18 years) with drug resistant focal epilepsy included in the SAVE study between 15/02/2016 and 31/10/2018 in whom both coffee consumption and data about seizure frequency were available. Over this period, a total of 1029 patients were included in the SAVE study, including 176 children (age < 18 years) and 853 adults. Among the 853 adults, data about caffeine consumption and/or seizure frequency were missing in 229 patients and the epilepsy diagnosis after the long-term video-EEG monitoring was changed from focal epilepsy to psychogenic non-epileptic seizures in four patients. The 620 remaining patients were included in the present study.

2. Standard Protocol Approvals, Registrations, and Patient Consents

The SAVE study was approved by ethics committee (CPP Sud Est II 2014–852). All patients gave written informed consent.

3. Data collection

For all included patients, we collected:

- (i) Age, gender, age at epilepsy onset, epilepsy duration, MRI data and detailed medical history, including mental status, psychiatric comorbidities and results of Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)
- (ii) Ongoing antiepileptic drugs (AEDs) at study inclusion and total score of the Adverse Event Profile.
- (iii) Localization of the epileptogenic zone according to the combined results of all presurgical investigations.
- (iv) Monthly frequency of focal seizures during the three months preceding study inclusion and the total number of bilateral tonic-clonic seizures (FBTCS) over the last 12 months. Considering both the proportion of patients who did not report any FBTCS and the relation between number of FBTCS per year and risk of SUDEP that was previously reported (13), the number of FBTCS over the past 12 months were further classified into three groups: none, 1-3 FBTCS and > 3 FBTCS.
- (v) Coffee consumption was collected using a standardized self-questionnaire where each included patient indicated her/his usual consumption as the following: no consumption, less than 1 cup/week, between 1 et 3 cups/week, between 4 et 6

- cups/week, between 1 et 3 cups/day, between 4 et 6 cups/day and more than 6 cups/day. Usual coffee consumption was further classified into four groups: none, rare (from less than 1 cup/week to up 3 cups/week), moderate (from 4 cups/week to 3 cups/day) and high (more than 4 cups/day). Habits regarding caffeine consumption in the evening were also collected as the following: never, in a minority of days with caffeine intake, in a majority of days with caffeine intake and every evening.
- (vi) Risk of SUDEP was evaluated using the revised SUDEP-7 inventory (14), which take into account the number of FBTCS over the past 12 months, the total number of seizures, the number of AEDs, the duration of epilepsy and mental retardation.

4. Statistical analyses

a. Factors associated with monthly frequency of all seizure types

The association between monthly frequency of all seizure types and patients' clinical characteristics (i.e patients' gender and age, epilepsy duration, localization of the seizure focus, number of ongoing AED), usual coffee consumption (none, rare, moderate or high) and NDDI-E score was first assessed with Spearman's rank correlation, Mann-Whitney U test or Kruskall Wallis test, when appropriate. Interactions between monthly frequency of all seizure types and significant predictors at $p<0.1$ in univariate analyses were then further assessed using rank regression. This approach was chosen because the distribution of the monthly frequency of all seizure types was not normal and included several outliers (15). A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

b. Factors associated with occurrence of FBTCS over the past 12 months

Two parallel approaches were used:

- (i) The association between the monthly frequency of FBTCS over the past 12 months and patients' clinical characteristics, usual coffee consumption and NDDI-E score was assessed using the same method as the one described above for the monthly frequency of all seizures types, including the rank transformation of the dependant variable in the multivariate analysis. Considering the effect of caffeine consumption on topiramate or carbamazepine levels that was previously reported in the literature (1), we also investigated the relation between coffee consumption, number of FBTCS and use of these AEDs at study inclusion.

(ii) Differences between FBTCS groups (none, 1-3 or > 3 per year) regarding patients' clinical characteristics, usual coffee consumption and NDDI-E score were investigated using chi-square test or Kruskall Wallis test, where appropriate. Significant variables at $p<0.1$ in univariate analyses were then further assessed using multinomial logistic regression. A p -value of <0.05 was considered statistically significant.

c. Relation between the SUDEP-7 inventory score and the usual coffee consumption

This relation was analysed using Kruskall Wallis test. A p -value of <0.05 was considered statistically significant.

All statistical analyses were performed with SPSS version 22 software (SPSS Inc., Chicago, IL).

5. Data Availability Statement

Anonymized data will be shared on request from any qualified investigator.

RESULTS

1. Patients' characteristics

The 620 patients included 334 women (54%) and had a mean age of 33.1 years [range 22-57] and a mean duration of epilepsy of 18.6 years. Overall, 217 patients (35%) reported at least one FBTCS in the past year, including 60 with 1 to 3 FBTCS per year (10%) and 157 with >3 FBTCS per year (25%). In patients with at least one FBTCS in the past year, the median FBTCS frequency was 1.0 per month (Interquartile range (IR) 1.75). Patients received a median number of 2.0 AEDs at study inclusion (Interquartile range 1.0). Six patients were off treatment at study inclusion. As shown in supplementary table e-1, AEDs combinations were highly variable across patients. The most frequently used AEDs were lamotrigine (n=226 patients), levetiracetam (214) and lacosamide (n=197). The total score of the adverse event profile of AEDs was available for 537 patients and the mean score was $+/ -$ SD was 42.7 $+/ -$ 11. NDDI-E score was available in 563 patients. The mean $+/ -$ SD score was 12.2 $+/ -$ 4.3, with 163 patients having a score ≥ 15 . Localization of the epileptogenic zone could be determined in 370 patients

(60%) and was temporal in 277 (74.9%), frontal in 62 (16.8%), parietal in 11 (3%), occipital in 4 (1.1%) and perisylvian in 16 (4.3%).

Overall, 194 patients (31.3%) reported no coffee consumption, 40 (6.5%) less than 1 cup/week, 109 (17.6%) between 1 and 3 cups/week, 56 (9 %) between 4 and 6 cups/week, 121 (19.5%) between 1 and 3 cups/day, 71 (11.5%) between 4 and 6 cups/day and 29 (4.7%) more than 6 cups/day. Accordingly, usual coffee consumption was rare in 149 patients (24%), moderate in 100 (16.1%) and high in 177 (28.5%). Information about coffee intake in the evening was available for 574 patients. 385 (67%) of them indicated that they never consumed coffee in the evening whereas 130 (23%) reported evening intake in a minority of days, 22 (4%) in a majority of days, and 37 (6%) every evening. No relation between coffee consumption and the total score of the adverse event profile of AEDs was observed ($p=0.168$).

The revised SUDEP-7 inventory score was available in 607 patients with a median score of 3.0 (IR 2.0).

2. Relation between usual coffee consumption and monthly frequency of all seizure types

We did not identify factor associated with monthly frequency of all seizure types (table 1). Specifically, there was no relation between coffee consumption and seizure frequency of any type. Mean monthly seizure frequency for all seizure types $+$ / $-$ SD was 17.8 $+$ / $-$ 34.7 for patients without any coffee consumption, 14 $+$ / $-$ 23.6 for those with rare coffee consumption, 27.4 $+$ / $-$ 123.7 for those with moderate coffee consumption and 16.4 $+$ / $-$ 39.8 for those with high coffee consumption ($p=0.92$). No relation was observed between frequency of coffee intake in the evening and the monthly frequency of all seizure types.

3. Relation between usual coffee consumption and number of FBTCS

In univariate analyses, the monthly frequency of FBTCS over the past 12 months was associated with patients' age ($p=0.015$) and use of carbamazepine ($p=0.001$). The FBTCS rate thus decreased with patients' age and was lower in patients whose ongoing AE treatment included carbamazepine. The monthly frequency of FBTCS was also associated with usual coffee consumption ($p=0.018$), with lowest FBTCS rate observed in patients with moderate coffee consumption and the highest in those high

consumption. The monthly frequency of FBTCS was thus 1.01+/- 6.63 in patients who did not report coffee consumption, 1.40 +/- 7.13 in those with rare consumption (n=149), 0.48 +/- 1.81 in those with moderate consumption (n=176) and 4.13 +/- 21.5 in those with high consumption. The association between the monthly frequency of FBTCS and use of carbamazepine ($p=0.018$) and usual coffee consumption ($p=0.026$) was confirmed in multivariate analysis. No relation was observed between frequency of coffee intake in the evening and the monthly frequency of FBTCS.

To further analyse the relation between FBTCS and coffee consumption, the number of FBTCS over the past 12 months were classified into three groups (i.e none, 1-3 or > 3 , table 2). The three FBTCS groups significantly differed in terms of current use of carbamazepine and usual coffee consumption (0.011 and 0.046 using multinomial logistic regression, respectively). Patients with moderate coffee consumption reported no FBTCS (73%) more frequently than patients with other classes of coffee intake (table 2). In comparison with patients with moderate coffee consumption, those with rare consumption demonstrated a trend toward a greater risk of reporting 1-3 FBTCS (Odds-ratio (95% confidence interval) 2.07 (0.97-4.36), $p=0.06$) whereas those with high coffee consumption showed 2 fold greater risk of reporting > 3 FBTCS (OR (95% CI) 1.96 (1.09-3.53), $p=0.025$) (Table 3). No difference was observed between moderate consumption and no coffee intake (Table 2 and 3).

4. Relation between usual coffee consumption and SUDEP-7 inventory score

Despite a slightly greater SUDEP-7 inventory score in patients with high coffee consumption (3.51 +/- 1.84) than in others (2.97 +/- 1.47 for no coffee intake, 3.14+/- 1.56 for rare coffee consumption and 3.12 +/- 1.57 for moderate), no significant association was observed between score of the SUDEP-7 inventory and caffeine consumption ($p=0.078$).

DISCUSSION

Using cross-sectional analysis of data collected in patients with drug resistant focal epilepsy undergoing long-term video-EEG monitoring, we found a significant association between coffee consumption and FBTCS frequency. This association varies according to the amount of coffee intake. Patients with moderate coffee consumption reported lower rate of FBTCS than those with high coffee consumption. In contrast, there was no relation between coffee consumption and monthly frequency

of all seizure types. No significant association was observed between score of the SUDEP-7 inventory and level of coffee consumption.

Our study suffered from several limitations. Firstly, the intake of coffee was based on self-questionnaire, which is sensitive to recall and response biases. Secondly, we evaluated coffee consumption which approximated the true caffeine intake. Other sources of caffeine, including tea and energizing drinks, have not been considered. However, caffeine content in these beverages remains low compared to coffee (16,17). Coffee consumption was measured as number of cups per day or week. This method did not take into account the size of cup and, most importantly, the concentration of caffeine is highly variable across coffee preparation. A study thus reported variations of caffeine content from 29 to 176 mg per cup (16). In addition, we could not exclude that some patients reported coffee consumption without excluding use of decaffeinated coffee, especially in patients who indicated coffee intake in the evening.

Our results are consistent with preclinical data which showed that chronic exposure of low doses (6 to 20 mg/kg) of caffeine decreased seizure susceptibility in young and adult rodents (10,18,19). In humans, data about the link between epilepsy and caffeine intake are limited. In a case report, a patient with newly-diagnosed epilepsy reported drastic amelioration of seizure frequency when he stopped drinking 2L of ice tea per day (20). Inaugural seizures have also been reported in young non epileptic women receiving oral or intravenous caffeine for post-lumbar puncture syndrome (21–23). Based on available data, some authors have advised against coffee consumption in patients with epilepsy. While our results also suggest that caffeine might favour the occurrence of FBTCS at high dose (more than 4 cups a day), moderate consumption might have a protective effect. Among the few large-scale studies that have investigated the link between epilepsy and coffee, two also showed reassuring findings. An observational study of 174 patients hospitalized for epileptic seizures evaluated caffeine consumption on days with seizures compared with seizures free days (24). No difference was found between the caffeine intake 24 h prior to the seizure and the habitual consumption or the consumption on a seizure-free day. However, in the 121 patients diagnosed with epilepsy, there was a trend towards less caffeine ingestion prior to seizures as compared to the habitual intake. Another prospective study examined the association between caffeine intake and risk of seizure or epilepsy among women registered nurses (25). Among 105 941 participants, long-term average intake of 400 mg of caffeine/day compared with <200 mg/day was not associated with greater risk of seizures or epilepsy.

Pathophysiological mechanisms potentially underlying the effect of caffeine on seizures remain unclear, especially when considering opposite effects of acute and chronic administrations. Many

studies have demonstrated that chronic exposure to caffeine leads to an upregulation of adenosine A1 receptor, possibly providing decreased neuronal excitability (26,27). It has also been shown that chronic oral caffeine consumption, as well as acute caffeine injection in rats increase plasma adenosine concentration suggesting a receptor-mediated regulation of the plasma adenosine concentration (28). Although this hypothesis remains speculative, the caffeine consumption-related plasticity of the adenosine pathway might also play a role in limitation of seizure propagation, underlying our observation that moderate coffee consumption did not modulate the monthly frequency of all seizure types but was associated with decreased rate of FBTCS only. However, the very own effect of caffeine can be difficult to appreciate since caffeine intake is sometimes associated with other seizure precipitants as it may cause impaired sleep and emotional tension (1,24). In addition, we could not exclude a confounding effect of AED. Greater FBTCS rate is usually associated with more AED burden which could result in more side effects such as fatigue possibly leading to more coffee consumption. On the other hand, we did not observe relation neither between number of ongoing AEDs and coffee consumption nor between the Adverse Event Profile total score and coffee consumption.

We did not identify significant relation between the revised SUDEP-7 inventory score and coffee consumption. However, the informative value of the revised SUDEP-7 inventory score remains controversial (14). In addition, if the present study suggests that coffee consumption reduces FBTCS, it should not have any effect on the other risk factors of SUDEP constituting the SUDEP-7 inventory. Interestingly, adenosine is also involved in the control of autonomic function and can alter cardiovascular and respiratory functions through increased activation of brainstem adenosine receptors (29). In a mouse model for SUDEP, it has been found that survival time was increased with caffeine administration after seizure, suggesting that seizure-related adenosine release might have a deleterious effect on respiratory function (30). Whether or not coffee consumption might interfere with ictal/post-ictal respiratory dysfunction remains unknown in patients. Prospective epidemiological data about relation of coffee consumption and incidence SUDEP are required.

CONCLUSION

As observed in animal models of epilepsy, our data suggest that effect of caffeine on seizures might depend on dose, with potential benefits on frequency of FBTCS at moderate doses but increased risk at high doses (4 cups per day or more). Prospective studies are needed to confirm those results with a rigorous collection of caffeinated beverage quantities by patients.

REFERENCES

1. van Koert RR, Bauer PR, Schuitema I, Sander JW, Visser GH. Caffeine and seizures: A systematic review and quantitative analysis. *Epilepsy Behav* EB. 2018;80:37-47.
2. Bauer PR, Sander JW. The Use of Caffeine by People with Epilepsy: the Myths and the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 14 mai 2019;19(6):32.
3. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*. mars 1999;51(1):83-133.
4. During MJ, Spencer DD. Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Ann Neurol*. nov 1992;32(5):618-24.
5. Löscher W, Köhling R. Functional, metabolic, and synaptic changes after seizures as potential targets for antiepileptic therapy. *Epilepsy Behav* EB. oct 2010;19(2):105-13.
6. Cutrufo C, Bortot L, Giachetti A, Manzini S. Differential effects of various xanthines on pentylenetetrazole-induced seizures in rats: an EEG and behavioural study. *Eur J Pharmacol*. 3 nov 1992;222(1):1-6.
7. Chu NS. Caffeine- and aminophylline-induced seizures. *Epilepsia*. févr 1981;22(1):85-94.
8. EFSA explains risk assessment: Caffeine [Internet]. European Food Safety Authority. 2015 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/efsaexplainscaffeine150527>
9. Faingold CL, Randall M, Kommajosyula SP. Susceptibility to seizure-induced sudden death in DBA/2 mice is altered by adenosine. *Epilepsy Res*. 2016;124:49-54.
10. Souza MA, Mota BC, Gerbatin RR, Rodrigues FS, Castro M, Fighera MR, et al. Antioxidant activity elicited by low dose of caffeine attenuates pentylenetetrazole-induced seizures and oxidative damage in rats. *Neurochem Int*. mai 2013;62(6):821-30.
11. Tchekalarova J, Kubová H, Mares P. Effects of postnatal caffeine exposure on seizure susceptibility in developing rats. *Brain Res*. 30 mai 2007;1150:32-9.
12. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. juin 2010;51(6):1069-77.
13. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 25 avr 2017;88(17):1674-80.
14. Odom N, Bateman LM. Sudden unexpected death in epilepsy, periictal physiology, and the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsia*. 2018;59(10):e157-60.

15. Chen T, Tang W, Lu Y, Tu X. Rank regression: an alternative regression approach for data with outliers. *Shanghai Arch Psychiatry*. oct 2014;26(5):310-5.
16. Gilbert RM, Marshman JA, Schwieder M, Berg R. Caffeine content of beverages as consumed. *Can Med Assoc J*. 7 févr 1976;114(3):205-8.
17. Bunker ML, McWilliams M. Caffeine content of common beverages. *J Am Diet Assoc*. janv 1979;74(1):28-32.
18. Guillet R. Neonatal caffeine exposure alters seizure susceptibility in rats in an age-related manner. *Brain Res Dev Brain Res*. 27 oct 1995;89(1):124-8.
19. Kostopoulos G, Veronikis DK, Efthimiou I. Caffeine Blocks Absence Seizures in the Tottering Mutant Mouse. *Epilepsia*. 1987;28(4):415-20.
20. Kaufman KR, Sachdeo RC. Caffeinated beverages and decreased seizure control. *Seizure*. oct 2003;12(7):519-21.
21. Bolton VE, Leicht CH, Scanlon TS. Postpartum seizure after epidural blood patch and intravenous caffeine sodium benzoate. *Anesthesiology*. janv 1989;70(1):146-9.
22. Paech M. Unexpected postpartum seizures associated with post-dural puncture headache treated with caffeine. *Int J Obstet Anesth*. janv 1996;5(1):43-6.
23. Cohen SM, Laurito CE, Curran MJ. Grand mal seizure in a postpartum patient following intravenous infusion of caffeine sodium benzoate to treat persistent headache. *J Clin Anesth*. févr 1992;4(1):48-51.
24. Samsonsen C, Bråthen G, Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Is dietary caffeine involved in seizure precipitation? *Epilepsy Behav*. août 2013;28(2):147-50.
25. Dworetzky B, Bromfield E, Townsend M, Kang J. A prospective study of smoking, caffeine, and alcohol as risk factors for seizures or epilepsy in young adult women: Data from the Nurses' Health Study II. *Epilepsia* [Internet]. 2010 [cité 28 déc 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02268.x>
26. Jacobson KA, von Lubitz DK, Daly JW, Fredholm BB. Adenosine receptor ligands: differences with acute versus chronic treatment. *Trends Pharmacol Sci*. mars 1996;17(3):108-13.
27. Johansson B, Ahlberg S, van der Ploeg I, Brené S, Lindefors N, Persson H, et al. Effect of long term caffeine treatment on A1 and A2 adenosine receptor binding and on mRNA levels in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. avr 1993;347(4):407-14.
28. Conlay LA, Conant JA, deBros F, Wurtman R. Caffeine alters plasma adenosine levels. *Nature*. 11 sept 1997;389(6647):136.
29. Richerson GB, Boison D, Faingold CL, Ryvlin P. From unwitnessed fatality to witnessed rescue: Pharmacologic intervention in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. janv 2016;57 Suppl 1:35-45.
30. Shen H-Y, Li T, Boison D. A novel mouse model for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): role of impaired adenosine clearance. *Epilepsia*. mars 2010;51(3):465-8.

Table 1. Factors associated with monthly frequency of FBTCS and of all types of seizures

CBZ: Carbamazepine, ESL: acetate d'eslicarbazepine, LCS: lacosamide; LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigine, OXC: oxcarbazepine; PER: perampanel; TPM: topiramate; VPA: valproic acid; ZNS: zonisamide

	Monthly frequency of FBTCS		Monthly frequency of all types of seizure	
	P value (univariate analysis)	P value (multivariate analysis)	P value (univariate analysis)	P value (multivariate analysis)
Age	0,015	0,077	0,878	
Gender	0,303		0,896	
Age at epilepsy onset	0,776		0,379	
Epilepsy duration	0,061	0,377	0,272	
Number of ongoing AEDs	0,361		0,014	0,109
Current use of CBZ	0,001	0,018	0,037	0,126
Current use of TPM	0,677		0,180	
Seizure focus	0,497		0,026	0,098
Coffee consumption	0,018	0,026	0,92	
NDDIE	0,669		0,786	

Table 2. Factors associated with annual number of FBTCS. AED = Antiepileptic drug

	No FBTCS	1 to 3 FBTCS	> 3 FBTCS	P value (univariate)	P value (multivariate)
Age (years)	36.8 ± 12.4	35.4 ± 10.2	33.7 ± 10.6	0,07	0,054
Gender	Male 177 (62%)	33 (11%)	76 (27%)	0,221	
Female	226 (68%)	27 (8%)	81 (24%)		
Age at epilepsy onset	18.2 ± 11.8	18.3 ± 9.8	18.1 ± 11.2	0,83	
Epilepsy duration	18.3 ± 12.3	16.8 ± 10.4	15.4 ± 12.4	0,171	
Numbers of AEDs				0,314	
0	9 (75%)	0 (0%)	3 (25%)		
1	46 (64%)	7 (10%)	19 (26%)		
2	160 (61%)	33 (12%)	71 (27%)		
3 or more	186 (69%)	20 (7%)	63 (23%)		
Current use of CBZ	110 (76%)	9 (6%)	25 (17%)	0.005	0.011
Current use of TPM	36 (64%)	3 (6%)	17 (30%)	0.405	
Localization of the epileptogenic zone				0,155	
Temporal	186 (67%)	25 (9%)	66 (24%)		
Frontal	38 (61%)	8 (13%)	16 (26%)		
Parietal	5 (46%)	1 (9%)	5 (46%)		

Occipital	2 (50%)	2 (50%)	0		
Insular	13 (81%)	0 (0%)	3 (19%)		
Unknown	159 (63%)	24 (10%)	67 (27%)		
Coffee consumption				0,022	0,046
none	125 (64%)	13 (7%)	56 (29%)		
rare	92 (62%)	20 (13%)	37 (25%)		
moderate	130 (73%)	13 (7%)	34 (19%)		
high	56 (56%)	14 (14%)	30 (30%)		
NDDIE	12.2 ± 4.9	11.3 ± 4.0	12.5 ± 4.5	0,154	

Table 3. Relation between annual number of FBTCS and coffee consumption (multinomial logistic regression)

		No FBTCS		1 to 3 FBTCS per year		> 3 FBTCS / year	
		OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Coffee consumption	None	-	-	0.90 (0.39;2.06)	0.804	1.42 (0.85;2.36)	0.177
	Rare	-	-	2.06 (0.97;4.36)	0.06	1.44 (0.84;2.49)	0.185
	Moderate	-	-	-	-	-	
	High	-	-	2.40 (1.05;5.44)	0.037	1.96 (1.09;3.54)	0.025

Supplemental table e-1: Ongoing antiepileptic drugs

	Patients	
	n	%
Lamotrigine	226	36%
Levetiracetam	214	35%
Lacosamide	197	32%
Carbamazepine	144	23%
Perampanel	117	19%
Clobazam	110	18%
Zonisamide	99	16%
Eslicarbazepine acetate	84	14%
Valproic acid	78	13%
Oxcarbazepine	63	10%
Topiramate	56	9%
Clonazepam	23	4%
Phenobarbital	23	4%
Pregabalin	16	3%
Phenytoin	7	1%
Vagabatrin	4	1%
Diazepam	3	0%
Gabapentin	3	0%
Briveracetam	1	0%
Ethosuximide	1	0%
Felbamate	1	0%
Primidone	1	0%
Retigabine	1	0%
Rufinamide	1	0%
Tigabine	1	0%

ARTICLE 2

Relation between coffee consumption and risk of seizure-related respiratory dysfunction in patients with drug-resistant focal epilepsy

Julie Bourgeois-Vionnet MD¹, Julien Jung MD PhD^{1,2}, Romain Bouet PhD², Mathilde Leclercq¹, Hélène Catenoix MD^{1,2}, Laurent Bezin PhD^{2,3}, Philippe Ryvlin MD PhD⁴ and Sylvain Rheims MD PhD^{1,2,3}

1. Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon and University of Lyon, Lyon, France
2. Lyon's Neuroscience Research Center, INSERM U1028 / CNRS UMR 5292, Lyon, France
3. Epilepsy Institute, Lyon, France
4. Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalo-Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

ABSTRACT

Importance: Caffeine is an antagonist of adenosine pathway which is involved in regulation of breathing. Extracellular concentrations of adenosine are increased in the immediate aftermath of a seizure. Seizure-related overstimulation of adenosine receptors might promote peri-ictal apnea. Whether or not caffeine decreases risk of seizure-related respiratory dysfunction remains unknown.

Objective: To determine the relation between coffee consumption and seizure-related respiratory dysfunction.

Design and setting: Cross-sectional analysis of data collected in patients included in the SAVE study, which is a multicentre cluster-randomised open-label trial, focusing on the management of antiepileptic drugs withdrawal during video-EEG monitoring.

Participants: 90 patients with drug-resistant focal epilepsy with (i) ≥ 1 recorded seizure during the video-EEG monitoring with valid pulse oximetry (SpO_2) measurement at seizure onset and (ii) available data about coffee consumption, included in Lyon's epilepsy monitoring unit between February 2016 and October 2018.

Exposure: Coffee consumption was collected using a standardized self-questionnaire where each recruited patient indicated her/his usual consumption. Coffee consumption was further classified into four groups: none, rare (≤ 3 cups/week), moderate (4 cups/week to 3 cups/day) and high (> 4 cups/day).

Main outcome and measure: Peri-ictal hypoxemia (PIH) was defined as $\text{SpO}_2 < 90\%$ during at least 5 seconds occurring either during the ictal period, the post-ictal period or both. Evolution of the SpO_2 was assessed during the 3 minutes preceding the seizure onset, during the seizure and up to 10 minutes after the end of the seizure.

Results: 323 seizures were analyzed. Both the level of coffee consumption ($p=0.001$) and the localization of the epileptogenic zone ($p=0.013$) were independent risk factors for occurrence of PIH. In comparison with focal seizures (FS) in patients with no coffee consumption, risk of PIH was five times lower in FS in patients with moderate consumption (OR 0.18 (95% CI 0.06-0.54; $p=0.007$)) and ten times lower in FS in patients with high coffee consumption (OR 0.09 (95% CI 0.03-0.34; $p<0.001$)).

Conclusions and relevance: Coffee consumption decreased the risk of occurrence of seizure-related respiratory dysfunction, with a dose dependent effect. Relation between this observation and risk of sudden unexpected death in epilepsy will require specific investigations.

INTRODUCTION

Caffeine is one of the most frequently used stimulants of the central nervous system. It acts through interaction with adenosine, which binding to high affinity G protein-coupled receptors results in inhibitory modulation of neuronal activity¹. Caffeine is thus an antagonist of adenosine A1 and A2a receptors and its neurobiological action is associated with increased arousal, vigilance and motor activity¹. Adenosine pathway is also involved in regulation of breathing¹. Microinjection of adenosine analogs into the brainstem of cats induced a dose-related reduction in tidal volume, up to apnea at the highest dose², whereas both acute and chronic caffeine administration reduced apnea frequency in rodent³. Caffeine is thus widely used to treat apneas in preterm infants^{4,5}.

In patients with drug-resistant focal epilepsy, transient oxygen desaturation <90%, primarily resulting from ictal and/or post-ictal central apnea, occurs in 33% of strictly focal seizures^{6,7} (FS) and in up to 84% of focal to bilateral tonic seizures⁸ (FBTCS). Transient seizure-related dysfunction are more frequent in seizures of temporal lobe origin^{7,8}, suggesting a relation with ictal involvement of cortical areas that participate in respiratory control^{9,10}. However, as reported in patients who died from sudden and unexpected death in epilepsy (SUDEP)¹¹, a relation with the alterations of the molecular pathways involved in breathing control within the medulla has also been suggested¹².

Extracellular concentrations of adenosine are increased in the immediate aftermath of a seizure^{13,14}. According to the role of adenosine in breathing regulation, seizure-related overstimulation of adenosine receptors could participate to peri-ictal respiratory dysfunction. In pre-clinical models, administration of adenosine receptor antagonist, including caffeine, protected from seizure-induced respiratory arrest¹⁵⁻¹⁷.

However, whether or not chronic coffee consumption decreases risk of seizure-related respiratory dysfunction has not formally been evaluated yet. Using a cross-sectional analysis of data collected in an ongoing prospective study in patients with drug-resistant focal epilepsy undergoing long-term video-EEG monitoring, we assessed the relation between the usual coffee consumption and the risk of developing peri-ictal hypoxemia.

METHODS

The study was performed according to the STROBE guidelines for cross-sectional studies (supplementary text S1).

1. *Patients*

The SAVE study is an ongoing multicenter cluster-randomized controlled parallel group open-label trial focusing on the management of antiepileptic drugs withdrawal during long-term video-EEG monitoring in patients with drug resistant seizures (NCT02679846). Its inclusion criteria are (i) patients (age ≥ 6 years) with drug-resistant focal epilepsy according to ILAE classification ¹⁹ (ii) who undergo long term monitoring using either video scalp EEG or intracranial EEG recordings. For all included patients, we collect demographic, detailed clinical, MRI and inter-ictal EEG data. In some centers, we also collect raw data of all recorded seizures, which include EEG, video, pulse oximetry and EKG.

In the present study, we selected adult patients (age ≥ 16 years) with drug resistant focal epilepsy included in the SAVE study between 15/02/2016 and 31/10/2018 at Lyon's University Hospital according to the following criteria: (i) ≥ 1 recorded seizure during the long term monitoring ; (ii) available data about coffee consumption ; (iii) valid pulse oximetry (SpO_2) measurement at seizure onset in ≥ 1 recorded seizure.

Over this period, 156 patients were included. Among them, 27 did not present any seizure during long-term video-EEG and 21 did not report their coffee consumption. Among the 108 remaining patients, valid SpO_2 measurement at seizure onset was available in at least one of the recorded seizures in 90 who were included in the present study.

2. Standard Protocol Approvals, Registrations, and Patient Consents

The SAVE study was approved by ethics committee (CPP Sud Est II 2014–852). Every patient gave its written informed consent to participate.

3. Data collection

For each patient:

- (i) Age, gender, age at epilepsy onset, epilepsy duration, seizure frequency before admission in the epilepsy monitoring unit, MRI data and results of non-systematic complementary investigations performed to better localize the epileptogenic zone
- (ii) Final conclusion about the localization of the epileptogenic zone.
- (iii) Coffee consumption was collected using a standardized self-questionnaire where each included patient indicated her/his usual consumption as the following: no consumption. less than 1 cup/week. between 1 and 3 cups/week. between 4 and 6 cups/week. between 1 and 3 cups/day. between 4 and 6 cups/day and more than 6 cups/day.

cups/day. Usual coffee consumption was further classified into four groups: none, rare (from less than 1 cup/week to up to 3 cups/week), moderate (from 4 cups/week to 3 cups/day) and high (more than 4 cups/day). Habits regarding caffeine consumption in the evening were also collected as the following: never, in a minority of days with caffeine intake, in a majority of days with caffeine intake and every evening.

For each seizure:

- (i) State of wakefulness before seizure onset (awake/asleep) and sleep stage before seizure onset
- (ii) Seizure type: FS or FBTCS
- (iii) Seizure duration

4. Analysis of SpO_2 and EKG data

Characteristics of pulse oximetry

As described previously¹⁰, pulse oximetry was assessed using Xpod pulse oximeter (Nonin Medical Inc, Plymouth, MI, USA) connected to the video-EEG acquisition system (Micromed video-EEG acquisition system, Treviso, Italy). EKG was acquired with two precordial electrocardiographic electrodes connected to the video-EEG acquisition system

Quality of SpO_2 and EKG data

For each seizure, we simultaneously analyzed the SpO_2 value every second and all relevant information regarding the quality of SpO_2 recording provided by the video. SpO_2 values were considered informative only if the attachment of the oximetry sensor on patient's finger could be verified. A similar approach was applied to identify seizures with informative EKG data.

Evolution of SpO_2 during the course of the seizure and in the post-ictal period

We assessed the evolution of the SpO_2 during the 3 minutes preceding the seizure onset, during the seizure and up to 10 minutes after the end of the seizure. Peri-ictal hypoxemia (PIH) was defined as $SpO_2 < 90\%$ during at least 5 seconds occurring either during the ictal period, the post-ictal period or both. The nadir of the SpO_2 , its delay with respect to the end of the seizure and the total duration of the hypoxemia (i.e. period with $SpO_2 < 90\%$) were also collected.

Evolution of heart rate during the course of the seizure

We extracted 10 minutes of EKG signal recorded before, during and after the seizure. Each seizure onset-offset were visually identified and marked.

In order to perform a beat-to-beat analysis of the RR intervals, EKG signals were subjected to peak-to-peak analysis to detect QRS complex (R waves) using a dedicated Matlab® routine (MathWorks, Naticks, MA, USA)²⁰. Initial automatized extraction of EKG data was subsequently checked by visual inspection. Undetected QRS, ectopic beats or artifacts were manually corrected. If several consecutive beats could not be corrected, the recording was not used for subsequent analysis.

Tachycardia was detected if the RR interval during the seizure remained below a threshold defined over a baseline period (20 seconds before seizure onset) for at least 25% of all RR intervals collected during the seizure. The tachycardia threshold was defined for each seizure as an RR interval below the median of the baseline minus baseline standard deviation. The same approach was used to identify bradycardia, with threshold defined as 25% increase of RR interval.

5. Data availability statement

All anonymized data, including EEG, SpO₂ and EKG data, will be shared by request from any qualified investigator.

6. Statistical analysis

Primary outcome

The primary outcome was the occurrence of PIH during FS.

Association between occurrence of PIH and person- or seizure- specific variables was assessed with chi-square, or Mann-Whitney U or Kruskall-Wallis test where appropriate.

A generalized estimating equation model for a repeated measures logistic regression was then used to determine which variables were independently associated with occurrence of PIH after correction for individual effects and the varying number of seizures contributed by each person. Only significant predictors at $p < 0.1$ in univariate analyses were kept in the final model, with a level of significance at $p < 0.05$.

The same approach was applied in a sensitivity analysis where both FS and FBTCS were included in the dataset.

Secondary outcomes

The secondary outcomes were SpO₂ nadir, duration of the hypoxemia during FS with PIH and occurrence of ictal tachycardia or ictal bradycardia.

The same approach as the one described above for analysis of occurrence of PIH was applied to assess the association between occurrence of ictal tachycardia/bradycardia and person- or seizure- specific variables.

Association between SpO₂ nadir or duration of hypoxemia and person- or seizure- specific variables was assessed Mann-Whitney U test, Kruskall-Wallis test or Spearman correlation where appropriate. A generalized estimating equation model for a repeated measures linear regression was then used to determine which variables were independently associated with SpO₂ nadir or duration of hypoxemia after correction for individual effects and the varying number of seizures contributed by each person. Only significant predictors at $p < 0.1$ in univariate analyses were kept in the final model, with a level of significance at $p < 0.05$.

All statistical analyses were performed with SPSS version 22 software (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

1. Characteristics of patients and seizures

Patients' characteristics are detailed in table 1. Fifty-one men (57%) and 39 women (43%) with a mean \pm SD duration of epilepsy of 18.8 ± 11.4 years were included. The localization of the epileptogenic zone could be determined in 86 patients (96%), including 51 (57%) with temporal lobe epilepsy.

A total of 323 seizures were collected, including 317 FS and 6 FBTCS. Valid ictal recordings of EKG were available in 154 FS (n=54 patients). The mean \pm SD duration of seizures was 57.8 ± 82.7 seconds. Oxygen was administered during the seizure or within the first five seconds after seizure termination in two of the six FBTCS but in none of FS.

Overall, 18 patients (20%) reported no coffee consumption, 7 (8%) less than 1 cup/week, 14 (16%) between 1 and 3 cups/week, 12 (13%), between 4 and 6 cups/week, 25 (28%) between 1 and 3

cups/day, 10 (11%) between 4 and 6 cups/day and 4 (4%) more than 6 cups/day. Accordingly, usual coffee consumption was rare in 21 patients (23%), moderate in 37 (41%) and high in 14 (16%). As shown in supplemental table S1, at patient level, only age of patients significantly differed between groups of coffee consumption ($p=0.036$), with patients among reporting high coffee consumption being older (38.4 ± 7.9 years) than among those who never take coffee (28.9 ± 6.7 years). At seizure level (supplemental table S2), we observed a significant association between usual coffee consumption and sleep occurrence of seizure ($p<0.001$), duration of seizures ($p=0.017$) as well as localization ($p=0.01$) and lateralization ($p=0.001$) of the epileptogenic zone. In comparison with seizures in patients with no or rare coffee consumption, seizures in those with moderate and high consumption occurred more frequently during sleep (45% and 35% versus 24% and 11%) and were more frequently of extra-temporal lobe origin (66% and 65% versus 54% and 43%). Furthermore, seizure duration was shorter in patients who reported rare coffee consumption (48.6 ± 60.8 seconds) than in those with no (74.8 ± 96.2 seconds), moderate (58.8 ± 93.7 seconds) or high (69.7 ± 67.1 seconds) consumption.

2. Relation between coffee consumption and occurrence and severity of PIH

PIH occurred in 68 seizures (21%), including 64 of the 317 FS (20%) and four of the six FTBCS (66%). The SpO₂ nadir \pm SD was $80.0\% \pm 8.8\%$ in FS and $72.3\% \pm 11.4\%$ in FTBCS. Hypoxemia onset was observed during the course of the seizure in 38FS (59%). The SpO₂ nadir occurred in the post-ictal period in 37 FS (58%). Because SpO₂ sensor was removed by the patient before recovery of SpO₂ $> 90\%$ in 7 FS, the total duration of PIH could be reliably assessed in only 57 of the 64 FS with PIH. In these latter, the median duration of PIH was 46 seconds [range 5-274].

In univariate analyses (table 2), occurrence of PIH during FS was significantly associated with longer duration of seizures ($p<0.001$), coffee consumption ($p<0.001$) and temporal localization of the epileptogenic zone ($p<0.001$). Specifically, PIH occurred in 42% of FS in patients who reported no coffee consumption, but in 22%, 16% and 8% of FS in those with rare, moderate and high consumption, respectively (figure 1). In contrast, no relation was observed between occurrence of PIH and coffee consumption in the evening.

In multivariate analyses, both the level of coffee consumption ($p=0.001$) and the localization of the epileptogenic zone ($p=0.013$) remained independent risk factors for occurrence of PIH (table 2). Risk of PIH was significantly greater in FS of temporal lobe origin than in those arising from other lobes (Odds ratio (95% confidence interval) 3.53 (1.30-9.57); $p=0.013$). In comparison with FS in patients with no coffee consumption, risk of PIH was about three times lower in patients with rare consumption (OR 0.34 (95% CI 0.12-0.96; $p=0.041$), five times lower in those with moderate consumption (OR 0.18 (95%

CI 0.06-0.54; $p=0.007$)) and ten times lower when coffee consumption was high (OR 0.09 (95% CI 0.03-0.34; $p<0.001$). Risk of PIH was also significantly greater in FS of patients with rare consumption than in those with high consumption (OR 3.62 (95% CI 1.01-13.01; $p=0.049$). No difference was observed between moderate and high consumption (OR 1.91 (95% CI 0.59-7.33; $p=0.348$). The results remained similar when analyses were reprocessed with inclusion of both FS and FBTCS (supplementary table S3).

In FS with PIH, no association between coffee consumption and SpO₂ nadir was observed (table 3). In contrast, the duration of PIH increased with seizure duration ($p=0.007$) whereas PIH of shorter duration were observed in patients who did not report coffee consumption (30.5 ± 31.1 seconds) in comparison with those with rare (64.1 ± 60.1 seconds) and moderate or high consumption (95.9 ± 86.8 seconds) ($p=0.036$) (table 3).

3. Relation between coffee consumption and the heart rate

Ictal tachycardia was observed in 87 of the 154 FS (56%) with valid EKG data. No ictal bradycardia was observed.

As shown in table 4, there was no relation between coffee consumption and occurrence of ictal tachycardia. Risk of ictal tachycardia was significantly increased in seizures of temporal lobe origin in comparison with extra-temporal lobe epilepsy (OR 2.85, 95% CI 1.02-7.93; $p=0.045$) and in left-sided epileptogenic zones in comparison with those bilateral (OR 0.24, 95% CI 0.08-0.74; $p=0.013$).

DISCUSSION

Risk of PIH is mostly associated with generalized convulsive seizures^{8, 21} and temporal lobe epilepsy⁷ ^{6, 8}. However, a relation with molecular pathways involved in the regulation of breathing has also been reported, especially serotonin^{12, 22, 23}, in line with data reporting alteration of these neuronal groups in the medulla of patients who died from SUDEP¹¹. Using cross-sectional analysis of data collected in patients suffering from drug resistant focal epilepsy undergoing long-term EEG monitoring, we found a significant association between risk of PIH and coffee consumption. Specifically, we observed that coffee consumption prevented PIH, with a dose dependent effect.

Adenosine plays a key role in breathing regulation¹. Adenosine signaling through A1 receptors inhibits chemosensitive neurons in the brainstem^{22, 23}. Microinjection of adenosine analogs into the brainstem of cats induced a dose-related reduction in tidal volume and apnea² whereas both acute and chronic

caffeine administration reduced apnea frequency in rodents³. Furthermore, chronic caffeine administration alters the density of adenosine receptors in various brain regions in rodents²⁴, suggesting a long-term effect of caffeine on the adenosine pathway which might underlie the preventive effect of coffee consumption on seizure-related overstimulation of adenosine receptors in brain regions involved in breathing control.

However, the relation between coffee consumption and seizure-related respiratory dysfunction might be more complex. When PIH occurred, its duration increased with coffee consumption. A recent preclinical study showed that acute administration of caffeine exacerbated tissue postictal hypoxia in the brain, because of a vasoconstrictive effect through A2 receptors antagonization¹⁸. Most importantly, the relation between caffeine and occurrence of seizures remains unclear. Acute administration of high dose of caffeine can trigger seizures^{27, 28} whereas chronic exposure to lower dose protects young and adult rodents^{16, 29, 30}. In patients with epilepsy, case reports suggested that coffee consumption might trigger seizures¹⁴ whereas other studies reported a dose-dependent effect, with potential benefits at moderate doses but increased FBTCS susceptibility at high doses³¹.

Our study suffered from several limitations. Coffee consumption was based on self-questionnaire sensitive to recall and response biases. The true caffeine intake could only be approximated. The amount of caffeine is extremely variable depending on the size cup and preparation methods³² and caffeine content of tea or energy drink^{32, 33} was not taken into account. Finally, we could not exclude that some patients reported coffee consumption without excluding use of decaffeinated coffee.^{32, 33} Respiratory monitoring was limited to measurement of SpO₂. Thanks to detailed video review, the risk that some SpO₂ decreases were related to pulse oximeter artifacts remained low. However, in absence of plethysmography, occurrence of apnea could not be assessed. Furthermore, considering the factors that regulate pulse oximetry, we could not exclude that the SpO₂ evolution reflected cardio-vascular effects or neurovegetative effects of seizures and/or caffeine, resulting in peripheral vasoconstriction rather than respiratory effects.

Given the potential links between the mechanisms of transient peri-ictal central apnoea and presumptive mechanism of post-ictal fatal apnoea that leads to SUDEP³⁴, treatment strategies aiming at reducing the occurrence and severity of postictal respiratory dysfunction has been suggested as one of the most promising way to prevent SUDEP³⁵. In pre-clinical models of SUDEP, administration of adenosine receptor antagonist, including caffeine, protected from seizure-induced respiratory arrest¹⁵⁻¹⁷. In addition, seizure-related overstimulation of adenosine receptors could also contribute to SUDEP through effect on arousal. However, the exact relation between coffee consumption and long-term risk of SUDEP remains unknown and will require dedicated prospective studies. Importantly, it

will be important to balance the potential benefit of caffeine of seizure-related respiratory dysfunction and the risk of increasing the risk of occurrence of convulsive seizures which are the main risk factors of SUDEP³⁶ and which they trigger in most cases³⁷.

Figure 1: Relation between usual coffee consumption and occurrence of PIH

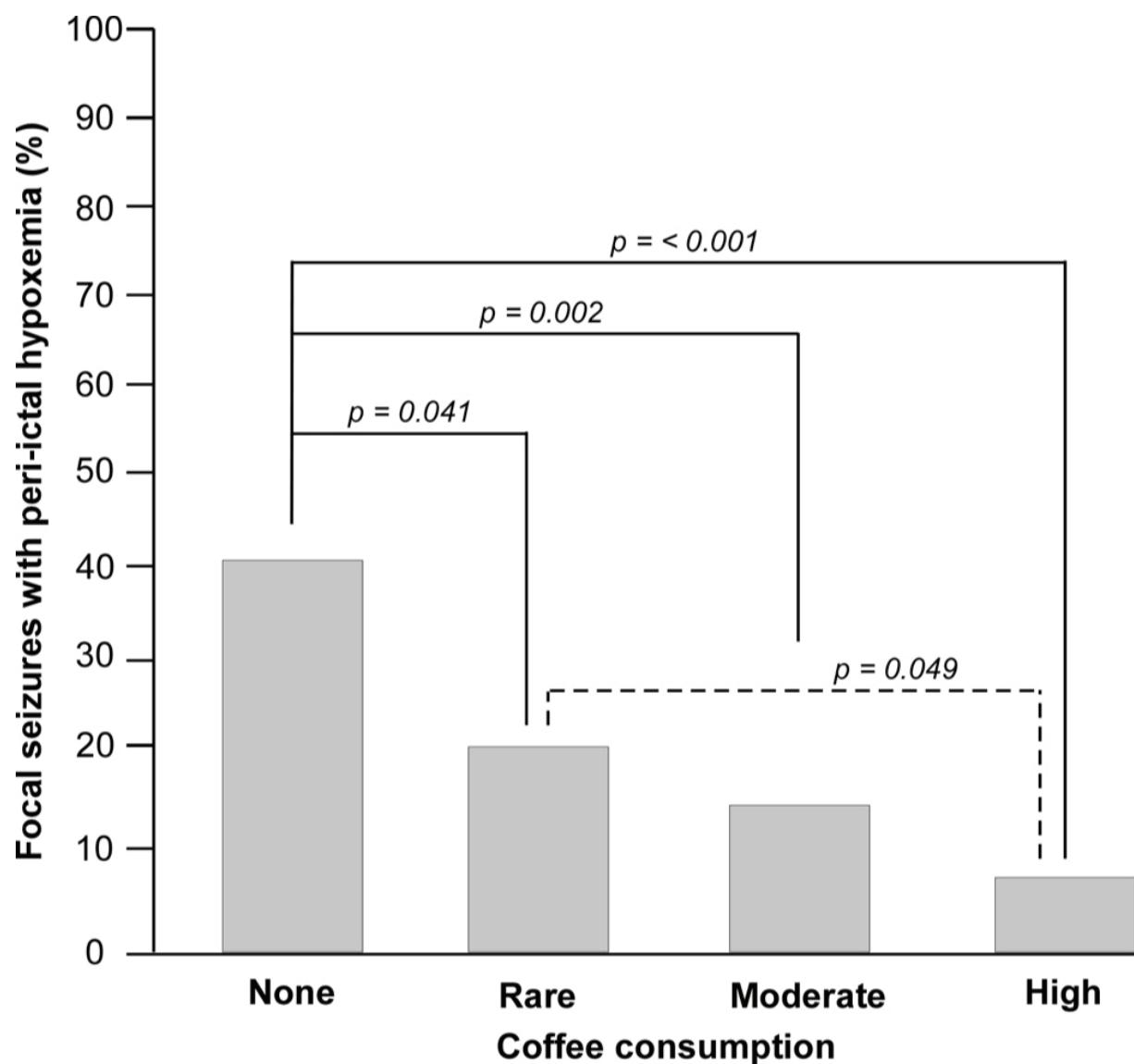


Table 1: Patients' characteristics

	Patients with SpO ₂ data		Patients with EKG data	
Number of patients, n	90		54	
Total number of seizures, n	323		155	
Total number of focal seizures, n	317		154	
Median number of focal seizures per patient, n (range)	2 (1-20)		2 (1-18)	
Age (years), mean ± SD	34.9 ± 11.1		35.9 ± 12.2	
Gender, n (%)				
Male	51	57%	31	57%
Female	39	43%	23	43%
Epilepsy duration (years), mean ± SD	18.8 ± 11.4		19.0 ± 12.5	
Seizure Focus, n (%)				
Temporal	51	57%	31	57%
Frontal	23	26%	14	26%
Parietal	2	2%	2	4%
Perisylvian/Insula	5	6%	3	5%
Multilobar	5	6%	2	4%
Unknown	4	4%	2	4%
Seizure Focus, n (%)				
Left	43	48%	23	43%
Right	36	40%	23	43%
Bilateral	7	8%	6	11%
Unknown	4	4%	2	3%
Coffee consumption				
None	18	20%	9	17%
Rare	21	23%	15	28%
Moderate	37	41%	20	37%
High	14	16%	10	19%
Coffee consumption in the evening				
Never	63	70%	39	72%
Rare	17	19%	11	20%
Frequent	9	10%	2	4%
Unknown	1	1%	2	4%

Table 2: Risk factors of PIH in FS

	Transient hypoxemia		Univariate analysis	Multivariate analysis	
	No	Yes		p value	Odds Ratio (95% CI)
Total (n, %)	253 80%	64 20%	-	-	-
Age (years, mean ± SD)	34.8 ± 11.9	37.3 ± 11.08	0.052	1.02 (0.98-1.05)	0.35
Gender					
Male	163 82%	37 18%	0.327	-	-
Female	90 77%	27 23%			
Epilepsy duration (years, mean ± SD)	19.5 ± 11.5	18.1 ± 10.7	0.63	1.00 (0.99-1.01)	0.397
Seizure occurring during sleep					
No	177 81%	43 19%	0.667	-	-
Yes	76 78%	21 22%			
Duration of seizure (seconds, mean ± SD)	49.3 ± 85.1	91.5 ± 62	< 0.001	-	-
Coffee consumption					
None	26 58%	19 42%		-	0.001
Rare	71 78%	20 22%	< 0.001	0.34 (0.12-0.96)	0.041
Moderate	112 84%	21 16%		0.18 (0.06-0.54)	0.002
High	44 92%	4 8%		0.09 (0.03 - 0.34)	< 0.001
Coffee consumption in the evening*					
Never	166 78%	46 22%		-	
Rare	44 82%	10 18%	0.453		
Frequent	43 86%	7 14%			
Localization of the epileptogenic zone**					
Temp	76 63%	44 37%	< 0.001	3.53 (1.30-9.57)	0.013
Extra-Temp	153 89%	19 11%		-	
Lateralization of the epileptogenic zone**					
Right	108 80%	27 20%		-	
Left	106 77%	32 23%	0.813		
Bilateral	15 79%	4 21%			

* Coffee consumption in the evening was unknown in 1 patient (n=1 seizure)

** Localization and lateralization could not be determined in 4 patients (n=25 seizures)

Table 3: Factors associated in SpO2 nadir and duration of PIH in FS (* Localization and lateralization could not be determined in 4 patients (n=25 seizures))

	SpO2 nadir						Duration of the PIH		
	Univariate analysis		Multivariate analysis		Univariate analysis		Multivariate analysis		
	Mean ± SD (%)	p value	Odds Ratio (95% CI)	p value	Mean ± SD (seconds)	p value	Odds Ratio (95% CI)	p value	
Age (year)	-	0.891	-	-	-	0.714	-	-	-
Gender									
Male	79.3 ± 10.2	0.796	-	-	73.7 ± 81.1	0.838	-	-	-
Female	79.8 ± 7.6	-	0.68	-	57.7 ± 48.0	-	0.697	-	-
Epilepsy duration	-								
Seizure occurring during sleep									
Yes	78.3 ± 7.9	0.073	0.99 (0.97-1.01)	0.289	78.7 ± 85.6	0.456	-	-	-
None	80.1 ± 9.6	-	-	-	61.9 ± 62.9	-	-	-	-
Duration of seizure	-								
Coffee consumption									
None	81.7 ± 9.0	0.335	-	-	30.5 ± 31.1	0.027	-	-	0.036
Rare	77.5 ± 10.6	-	-	-	64.1 ± 60.1	-	1.22 (0.90-1.66)	-	0.195
Moderate or high	80.7 ± 6.8	-	-	-	95.9 ± 86.8	-	1.43 (1.01-2.02)	-	0.042
Coffee consumption in the evening**									
Never	80.4 ± 9.4	0.438	-	-	64.3 ± 72.7	0.404	-	-	-
Rare	80.2 ± 4.5	-	-	-	80.3 ± 50.4	-	-	-	-
Frequent	77.0 ± 10.3	-	-	-	71.7 ± 94.1	-	-	-	-
Localization of the epileptogenic zone*									
Temp	79.9 ± 8.0	0.266	-	-	73.3 ± 70.5	0.127	-	-	-
Extra-Temp	80.1 ± 11.0	-	-	-	49.2 ± 68.1	-	-	-	-
Lateralization of the epileptogenic zone*									
Right	80.6 ± 9.3	0.495	-	-	60.5 ± 70.3	0.562	-	-	-
Left	78.9 ± 9.0	-	-	-	67.7 ± 71.8	-	-	-	-
Bilateral	84.3 ± 2.2	-	-	-	90.0 ± 69.8	-	-	-	-

Table 4: Risk factors of ictal tachycardia in FS

	Ictal tachycardia		Univariate analysis	Multivariate analysis	
	No	Yes		Odds Ratio (95% CI)	p value
Total (n, %)	67 44%	87 56%	-	-	-
Age (year)	34.7 ± 11.6	38.8 ± 12.8	0.045	1.00 (0.97-1.03)	0.947
Gender					
Male	41 45%	50 55%	0.641	-	-
Female	26 41%	37 79%			
Epilepsy duration	20.4 ± 12.0	21.0 ± 12.5	0.715	-	-
Seizure occurring during sleep					
No	57 51%	55 49%	0.003	-	0.056
Yes	10 24%	32 76%		3.29 (0.97-11.18)	
Duration of seizure	45.5 ± 59.6	33.5 ± 402.5	< 0.001	1.00 (0.99-1.01)	0.521
Coffee consumption					
None	10 40%	15 60%			
Rare	22 44%	28 56%	0.328	-	-
Moderate	30 50%	30 50%			
High	5 26%	14 74%			
Coffee consumption in the evening**					
Never	57 45%	70 55%		-	-
Rare	7 37%	12 63%	0.756	-	-
Frequent	3 38%	5 62%			
Localization of the epileptogenic zone*					
Temp	21 32%	45 68%	0.041	2.85 (1.02-7.93)	0.045
Extra-Temp	37 49%	39 51%		-	
Lateralization of the epileptogenic zone*					0.013
Right	16 29%	40 71%		1.94 (0.65-5.74)	0.234
Left	33 45%	41 55%	0.008	-	-
Bilateral	9 75%	3 25%		0.24 (0.08-0.74)	0.013

* Localization and lateralization could not be determined in 2 patients (n=12 seizures)

** Coffee consumption in the evening was unknown in 1 patient (n=1 seizure)

Supplementary table S1

	Usual coffee consumption				p value
	None	Rare	Moderate	High	
Number of patients, n	18	21	27	14	-
Total number of seizures, n	46	92	136	49	-
Total number of focal seizures, n	45	91	133	48	-
Age (years), mean ± SD	28.9 ± 6.7	34.3 ± 13.3	36.8 ± 11.6	38.4 ± 7.9	0.036
Gender, n (%)					
Male	8 44%	12 57%	20 54%	11 79%	0.269
Female	10 56%	9 43%	17 46%	3 21%	
Epilepsy duration (years), mean ± SD	15.8 ± 6.8	19.2 ± 12.0	16.7 ± 10.0	16.2 ± 14.9	0.141
Seizure Focus, n (%)					
Temporal	11 61%	14 67%	19 51%	7 50%	
Frontal	5 28%	4 19%	10 27%	4 29%	
Parietal	0 0%	0 0%	1 3%	1 7%	0.88
Perisylvian/Insula	1 6%	0 0%	3 8%	1 7%	
Multilobar	0 0%	0 0%	3 8%	1 7%	
Unknown	1 6%	2 9%	1 3%	0 0%	
Conclusion about the localization of the epileptogenic zone, n (%)					
Temporal	11 65%	14 74%	19 53%	7 50%	
Extra-temporal	6 35%	5 26%	17 42%	7 50%	0.396
Seizure Focus, n (%)					
Left	11 61%	8 38%	17 46%	7 50%	
Right	4 22%	10 48%	16 43%	6 43%	
Bilateral	2 11%	1 5%	3 8%	1 7%	
Unknown	1 6%	2 10%	1 3%	0 0%	0.776

Supplementary table S2

	Usual coffee consumption					Univariate analysis
	None	Rare	Moderate	High	p value	
Total (n, %)	46 14%	92 28%	136 42%	49 15%	-	
Seizure occurring during sleep					< 0.001	
No	35 76%	82 89%	75 55%	32 65%		
Yes	11 24%	10 11%	61 45%	17 35%		
Duration of seizure (seconds, mean ± SD)	74.8 ± 96.2	48.6 ± 60.8	58.8 ± 93.7	69.7 ± 67.1	0.017	
Seizure Type						
Focal	45 98%	91 99%	133 98%	48 98%	0.78	
sGTCS	1 2%	1 1%	3 2%	1 2%		
Localization of the epileptogenic zone**						
Temp	20 46%	41 57%	46 34%	17 35%	0.01	
Extra-Temp	23 54%	31 43%	88 66%	32 65%		
Lateralization of the epileptogenic zone**						
Right	8 19%	32 44%	65 48%	32 65%		
Left	29 67%	34 47%	61 45%	16 33%	0.001	
Bilateral	6 14%	6 8%	8 6%	1 2%		

* Coffee consumption in the evening was unknown in 1 patient (n=1 seizure)

** Localization and lateralization could not be determined in 4 patients (n=25 seizures)

Supplementary table S3: Risk factors of PIH in all seizures

	Transient hypoxemia		Univariate analysis	Multivariate analysis	
	No	Yes		p value	Odds Ratio (95% CI)
Total (n, %)	255 79%	68 21%	-	-	
Age (years, mean \pm SD)	34.7 \pm 11.9	36.9 \pm 11.06	0.065	1.01 (0.98-1.05)	0.388
Gender					
Male	163 81%	39 19%	0.32	-	-
Female	92 76%	29 24%			
Epilepsy duration (years, mean \pm SD)	19.3 \pm 11.5	18.3 \pm 10.8	0.77	-	-
Seizure occurring during sleep					
No	178 80%	46 20%	0.732	-	-
Yes	77 78%	22 22%			
Duration of seizure (seconds, mean \pm SD)	49.6 \pm 84.4	92.1 \pm 60.6	< 0.001	1.00 (0.99-1.01)	0.4
Coffee consumption					0.001
None	26 56%	20 44%		-	-
Rare	71 77%	21 23%	< 0.001	0.35 (0.13-0.94)	0.038
Moderate	114 84%	22 16%		0.18 (0.06-0.53)	0.002
High	44 90%	5 10%		0.11 (0.03-0.37)	< 0.001
Coffee consumption in the evening*					
Never	166 77%	49 23%		-	-
Rare	46 81%	11 19%			
Frequent	43 86%	7 14%	0.368		
Localization of the epileptogenic zone**					
Temp	77 62%	47 38%	< 0.001	3.53 (1.34-9.35)	0.011
Extra-Temp	154 89%	20 12%		-	
Lateralization of the epileptogenic zone**					
Right	108 79%	29 21%		-	-
Left	107 76%	33 24%			
Bilateral	16 76%	5 24%	0.881		

* Coffee consumption in the evening was unknown in 1 patient (n=1 seizure)

** Localization and lateralization could not be determined in 4 patients (n=25 seizures)

REFERENCES

1. Burnstock G. Physiology and Pathophysiology of Purinergic Neurotransmission. *Physiological Reviews*. 2007;87:659-797.
2. Barraco RA, el-Ridi MR, Ergene E, Phillis JW. Adenosine receptor subtypes in the brainstem mediate distinct cardiovascular response patterns. *Brain Res Bull*. 1991;26:59-84.
3. Bairam A, Uppari N, Mubayed S, Joseph V. An Overview on the Respiratory Stimulant Effects of Caffeine and Progesterone on Response to Hypoxia and Apnea Frequency in Developing Rats. *Adv Exp Med Biol*. 2015;860:211-220.
4. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354:2112-2121.
5. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020. *ERJ Open Res*. 2020;6
6. Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain*. 2008;131:3239-3245.
7. Lacuey N, Zonjy B, Hampson JP et al. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. *Epilepsia*. 2018;59:573-582.
8. Rheims S, Alvarez BM, Alexandre V et al. Hypoxemia following generalized convulsive seizures: Risk factors and effect of oxygen therapy. *Neurology*. 2019;92:e183-e193.
9. Lacuey N, Hampson JP, Harper RM, Miller JP, Lhatoo S. Limbic and paralimbic structures driving ictal central apnea. *Neurology*. 2019;92:e655-e669.
10. Loizon M, Ryvlin P, Chatard B et al. Transient hypoxemia induced by cortical electrical stimulation: A mapping study in 75 patients. *Neurology*. 2020
11. Patodia S, Soman A, O'Hare M et al. The ventrolateral medulla and medullary raphe in sudden unexpected death in epilepsy. *Brain*. 2018;141:1719-1733.
12. Murugesan A, Rani MRS, Vilella L et al. Postictal serotonin levels are associated with peri-ictal apnea. *Neurology*. 2019
13. Löscher W, Köhling R. Functional, metabolic, and synaptic changes after seizures as potential targets for antiepileptic therapy. *Epilepsy Behav*. 2010;19:105-113.
14. van Koert RR, Bauer PR, Schuitema I, Sander JW, Visser GH. Caffeine and seizures: A systematic review and quantitative analysis. *Epilepsy & Behavior*. 2018;80:37-47.
15. Shen H-Y, Li T, Boison D. A novel mouse model for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Role of impaired adenosine clearance. *Epilepsia*. 2010;51:465-468.
16. Faingold CL, Randall M, Kommajosyula SP. Susceptibility to seizure-induced sudden death in DBA/2 mice is altered by adenosine. *Epilepsy Res*. 2016;124:49-54.

17. Kommajosyula SP, Randall ME, Faingold CL. Inhibition of adenosine metabolism induces changes in post-ictal depression, respiration, and mortality in genetically epilepsy prone rats. *Epilepsy Res.* 2016;119:13-19.
18. Patodia S, Paradiso B, Garcia M et al. Adenosine kinase and adenosine receptors A₁ R and A_{2A} R in temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis and association with risk factors for SUDEP. *Epilepsia.* 2020
19. Fisher RS, Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:522-530.
20. Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy JC, Chouchou F. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol.* 2016;7:557.
21. Vilella L, Lacuey N, Hampson JP et al. Postconvulsive central apnea as a biomarker for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Neurology.* 2019;92:e171-e182.
22. Bateman LM, Li CS, Lin TC, Seyal M. Serotonin reuptake inhibitors are associated with reduced severity of ictal hypoxemia in medically refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 2010
23. Lacuey N, Martins R, Vilella L et al. The association of serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines with ictal central apnea. *Epilepsy Behav.* 2019;98:73-79.
24. Falquetto B, Oliveira LM, Takakura AC, Mulkey DK, Moreira TS. Inhibition of the hypercapnic ventilatory response by adenosine in the retrotrapezoid nucleus in awake rats. *Neuropharmacology.* 2018;138:47-56.
25. James SD, Hawkins VE, Falquetto B et al. Adenosine Signaling through A1 Receptors Inhibits Chemosensitive Neurons in the Retrotrapezoid Nucleus. *eneuro.* 2018;5:ENEURO.0404-18.2018.
26. Shi D, Nikodijević O, Jacobson KA, Daly JW. Chronic caffeine alters the density of adenosine, adrenergic, cholinergic, GABA, and serotonin receptors and calcium channels in mouse brain. *Cell Mol Neurobiol.* 1993;13:247-261.
27. Cutrufo C, Bortot L, Giachetti A, Manzini S. Differential effects of various xanthines on pentylenetetrazole-induced seizures in rats: an EEG and behavioural study. *Eur J Pharmacol.* 1992;222:1-6.
28. Chu NS. Caffeine- and aminophylline-induced seizures. *Epilepsia.* 1981;22:85-94.
29. Souza MA, Mota BC, Gerbatin RR et al. Antioxidant activity elicited by low dose of caffeine attenuates pentylenetetrazole-induced seizures and oxidative damage in rats. *Neurochem Int.* 2013;62:821-830.
30. Tchekalarova J, Kubová H, Mares P. Effects of postnatal caffeine exposure on seizure susceptibility in developing rats. *Brain Res.* 2007;1150:32-39.

31. Bourgeois-Vionnet J, Ryvlin P, Michel V et al. Coffee consumption and seizure frequency in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Annual Meeting of the American Epilepsy Society*. 2019
32. Gilbert RM, Marshman JA, Schwieder M, Berg R. Caffeine content of beverages as consumed. *Can Med Assoc J*. 1976;114:205-208.
33. Bunker ML, McWilliams M. Caffeine content of common beverages. *J Am Diet Assoc*. 1979;74:28-32.
34. 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.
35. Ryvlin P, Nashef L, Tomson T. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 2:23-28.
36. Harden C, Tomson T, Gloss D et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017;88:1674-1680.
37. 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.

DISCUSSION

Concernant l'effet de la caféine sur la fréquence des crises secondairement généralisées, nous avons montré qu'il existait, comme ce qui a été montré chez l'animal, un effet dose avec un effet plutôt protecteur à dose modérée (4 tasses par semaine à 3 tasses par jour). Au contraire, à dose élevée (à partir de 4 tasses par jour) il semble y avoir un risque plus important de crises secondairement généralisées. A l'inverse nous n'avons pas observé de lien entre la consommation de café et la fréquence des crises focales.

Le mécanisme physiopathologique à l'origine de ces résultats reste partiellement compris. Il semble exister un remodelage de la voie adenosinergique à long terme lors de la consommation chronique de café. En effet certaines études ont montré qu'il existait une augmentation du nombre de récepteurs A1 lors de l'exposition prolongée à la caféine, ce qui pourrait diminuer l'excitabilité neuronale (32,33). Certaines interrogations demeurent, notamment concernant l'absence de lien entre la caféine et la fréquence des crises strictement focales alors que nous avons observé un effet sur les crises secondairement généralisées. Une explication possible, bien qu'hypothétique, serait que la caféine permette de limiter la propagation des crises, et donc la généralisation secondaire, mais pas la survenue des crises.

Nos résultats sont concordants avec ceux d'études précédentes, ne montrant pas d'augmentation du risque de crise d'épilepsie chez les patients consommant de café, à l'exception des patients avec une consommation élevée de café, au-delà de 4 tasses par jour. Au final les données sont plutôt rassurantes et il n'y a pas d'argument pour déconseiller le café aux patients épileptiques si leur consommation reste modérée, c'est à dire limitée à 3 tasses par jour.

Dans cette étude il n'a pas été observé de lien entre le risque de SUDEP, évalué à l'aide du score SUDEP-7, et la consommation de café. Il est certain que l'utilisation d'un score a certaines limites. D'une part, la valeur de ce score reste controversée et une étude récente a montré, au sein d'une population d'épileptique, que les données de ce score étaient similaires entre les patients décédés des suites d'une SUDEP et les patients contrôles (34). D'autre part, si nous avons montré un effet de la caféine sur la survenue des crises généralisées, ces évènements ne représentent qu'un seul des différents paramètres évalués dans le score SUDEP-7 et il n'y a pas de raison que les autres paramètres (retard mental, nombre d'antiépileptiques et durée d'évolution de l'épilepsie) ne soient impactés par la consommation de café. Bien que certains facteurs de risque de SUDEP soient aujourd'hui clairement

identifiés, il reste difficile d'établir un score robuste permettant de définir le risque de SUDEP au sein d'une population de patients épileptiques (4).

Concernant les troubles respiratoires per et post critiques, nous avons mis en évidence une relation inverse, dose dépendante, entre la consommation de café et la fréquence de survenue des désaturations ictales. En effet plus la consommation de café est élevée, moins il est observé d'hypoxémie ictale. Ces résultats confortent l'hypothèse que le relargage massif d'adénosine pourrait être en cause dans l'hypoventilation centrale liée aux crises d'épilepsie et peut être dans les SUDEP. Le mécanisme exact des SUDEP reste encore mal compris à ce jour mais plusieurs travaux ont démontré qu'il existait une dysfonction respiratoire associée à une bradycardie sévère suivie secondairement d'une asystolie (5). Un déséquilibre de la voie adenosinergique pourrait être à l'origine des phénomènes de suppression post ictaux et dépression respiratoire possiblement impliqués dans les SUDEP. Dans une étude récente portant sur les pièces opératoires d'une population de 75 patients opérés d'une lobectomie temporale (35), il a été observé chez les patients présentant un haut risque de SUDEP une diminution du nombre de récepteurs A2 au niveau du cortex temporal, ce qui pourrait traduire d'une dysfonction de la réponse adenosinergique. Par ailleurs une élévation du nombre de récepteurs A1 a été observée dans l'amygdale chez les patients à haut risques de SUDEP, ce qui pourrait rendre compte de la dysfonction amygdalienne possiblement impliquée dans les SUDEP. L'amygdale et l'hippocampe pourraient être les centres limbiques du contrôle de la respiration, à l'origine d'apnée ictale au cours de crises spontanées ou liées à la stimulation intracranienne (36). En effet dans notre étude nous avons également observé que les désaturations étaient plus fréquentes chez les patients suivis pour une épilepsie temporelle en comparaison aux patients suivis pour une épilepsie extra temporelle. Néanmoins d'autres zones du cortex pourraient être impliquées, telles que le cortex périnsylvien (37).

La relation entre la caféine et les dysfonctions respiratoires pourraient être plus complexe car de façon paradoxale, les désaturations étaient plus courtes chez les patients ne buvant pas de café par rapport à ceux avec une consommation rare, modérée ou élevée. La durée de la désaturation étant également liée à la durée de la crise, on pourrait supposer que certains patients avec une consommation de café élevée souffrent de l'effet possible proépileptogène de la caféine à haute dose avec des crises d'épilepsies plus longues et donc des désaturations plus longues. Enfin, une étude récente a également montré que l'administration aigue de caféine pouvait exacerber l'hypoxie postictale au niveau cérébral du fait d'un effet vasoconstricteur lié à l'antagonisation des récepteurs A2 (35).

Il existe probablement d'autres facteurs impliqués dans les SUDEP que la seule hypoventilation centrale puisque ce phénomène est relativement fréquent, et présent dans les crises focales et généralisées alors qu'à l'inverse les SUDEP restent rares et plutôt associées aux crises généralisées (d'emblée ou secondairement) et non aux crises strictement focales. Le sommeil pourrait jouer un rôle particulier dans la survenue des SUDEP puisque ces évènements semblent survenir majoritairement la nuit. Certaines études ont d'ailleurs suggéré que la saturation pendant les crises survenant dans le sommeil était plus basse que dans les crises survenant à l'éveil, avec une chute de la saturation plus importante (38). Cependant, dans notre étude, il n'y avait pas de lien entre la fréquence des désaturations et le sommeil.

Ce travail a plusieurs limites. D'une part la quantité de café consommée a été évaluée par le nombre de tasses, ce qui approxime l'apport réel en caféine puisque la quantité est très variable en fonction de la taille de la tasse et de la méthode de préparation. Par ailleurs les autres sources de caféine telles que le thé ou les boissons énergétiques n'ont pas été prises en compte, néanmoins leur apport en caféine reste faible comparé au café (39,40). Enfin l'exploration de la fonction respiratoire pendant les crises étaient limités à l'analyse de la SpO₂ et en l'absence de plethysmographie il n'est pas possible d'affirmer que les désaturations étaient bien liées à des phénomènes d'apnées. Cependant du fait du contrôle visuel en vidéo de la bonne position du capteur et de l'absence de manipulation le risque que des artéfacts soient à l'origine d'une chute de la SpO₂ reste faible.

Des études prospectives, avec une quantification rigoureuse de la quantité de caféine consommée, sont nécessaires pour confirmer ces résultats et leur implication potentielle dans les SUDEP. Enfin il faudra pondérer les effets bénéfiques de la caféine sur la dysfonction respiratoire avec ses effets potentiellement aggravants à dose élevée sur la fréquence des crises d'épilepsie notamment sur les crises secondairement généralisées.

Nom, prénom du candidat : Bourgeois-Vionnet Julie

CONCLUSIONS

L'épilepsie est une des pathologies neurologiques les plus fréquentes. Il est admis que certains facteurs environnementaux tels que la dette de sommeil, le stress ou encore la consommation d'alcool peuvent influer sur le contrôle des crises. L'impact du café, une des boissons les plus consommées au monde, sur l'épilepsie reste cependant peu clair. Certaines études animales ont suggéré un rôle proconvulsivant de la caféine alors que d'autres études ont plutôt mis en évidence un rôle protecteur de la caféine sur l'épilepsie et ses complications telles que le risque de mort subite liée à l'épilepsie, notamment lors de l'exposition chronique à de petites doses. Peu de données humaines sont disponibles sur ce sujet.

Le but de notre première étude était de définir l'impact de la consommation de café sur la fréquence des crises partielles et secondairement généralisées ainsi que sur le risque de SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy). Nous avons analysé les données provenant d'un essai clinique multicentrique français actuellement en cours, l'essai SAVE, portant sur une population de patients suivis pour une épilepsie partielle pharmacoresistante. Les 620 patients inclus dans l'étude ont été divisés en 4 groupes en fonction de leur consommation de café : nulle, rare (3 tasses par semaine ou moins), modérée (4 tasses par semaine à 3 tasses par jour) ou élevée (4 tasses par jour et plus). La fréquence des crises, toute crises confondues, la fréquence des crises secondairement généralisées, et le risque de SUDEP évalué à l'aide du score SUDEP 7 inventory, ont ensuite été comparés parmi les 4 groupes.

Nous n'avons pas observé de différence sur la fréquence globale des crises d'épilepsie, ni sur le risque de SUDEP entre les 4 groupes. En revanche concernant la fréquence des crises secondairement généralisées il a été observé une différence significative avec une fréquence moindre dans le groupe ayant une consommation de café modérée alors qu'au contraire dans le groupe avec une consommation de café élevée la fréquence des crises secondairement généralisées était plus élevée.

Ces résultats suggèrent qu'il existe une relation dose dépendante entre la consommation de café et le risque de crises généralisées avec un effet protecteur à dose modérée et au contraire un effet aggravant à dose élevée (à partir de 4 tasses par jour).

Une deuxième étude a été menée ensuite pour étudier cette fois le lien entre la désaturation ictale et la consommation de café. La désaturation ictale est un phénomène fréquent, observé dans environ 30% des crises d'épilepsie, traduisant une dysfonction respiratoire qui pourrait être liée au relargage d'adénosine, un neurotransmetteur inhibiteur. Du fait de l'action antagoniste de la caféine sur les récepteurs de l'adénosine notre hypothèse était que la consommation de café permettrait de réduire le risque de désaturation ictale.

Cette étude portait également sur la population de patients avec une épilepsie focale pharmacorésistante inclus dans l'essai SAVE, où nous avons sélectionné les patients

inclus à Lyon, soit 108 patients. Les patients ont été divisés en 4 groupes en fonction de leur consommation de café de la même façon que lors de la précédente étude et nous avons analysé chaque crise enregistrée dans l'unité de vidéo EEG pour déterminer la présence ou l'absence de désaturation ictale. Nous avons observé une association significative entre la consommation de café et le risque de présenter une hypoxie ictale (IH). En effet plus la consommation de café était importante moins il était observé de désaturation ictale, avec une relation dose dépendante.

Ces résultats suggèrent que la caféine pourrait avoir un rôle protecteur sur la dysfonction respiratoire ictale. Or cette dysfonction respiratoire ictale est un des potentiels phénomènes impliqués dans les SUDEP. Des études complémentaires prospectives sont nécessaires pour confirmer nos résultats et explorer leurs potentielles implications avec les SUDEP.

Le Président de jury,
Nom et Prénom **Professeur Jérôme Honnorat**
Signature



VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux



Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le

BIBLIOGRAPHIE

1. Callaghan B, Choi H, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer DC, et al. Increased mortality persists in an adult drug-resistant epilepsy prevalence cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2014;85(10):1084-90.
2. Nashef L, Fish DR, Garner S, Sander JW, Shorvon SD. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia*. déc 1995;36(12):1187-94.
3. Ryvlin P, Kahane P. Does epilepsy surgery lower the mortality of drug-resistant epilepsy? *Epilepsy Res*. oct 2003;56(2-3):105-20.
4. Ryvlin P, Rheims S, Lhatoo SD. Risks and predictive biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy patient. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(2):205-12.
5. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. oct 2013;12(10):966-77.
6. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 25 avr 2017;88(17):1674-80.
7. van Koert RR, Bauer PR, Schuitema I, Sander JW, Visser GH. Caffeine and seizures: A systematic review and quantitative analysis. *Epilepsy Behav EB*. 2018;80:37-47.
8. During MJ, Spencer DD. Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Ann Neurol*. nov 1992;32(5):618-24.
9. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res*. 6 janv 2017;120(1):207-28.
10. Barraco RA, el-Ridi MR, Ergene E, Phllis JW. Adenosine receptor subtypes in the brainstem mediate distinct cardiovascular response patterns. *Brain Res Bull*. janv 1991;26(1):59-84.
11. Bateman LM, Li C-S, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain J Neurol*. déc 2008;131(Pt 12):3239-45.
12. Rheims S, Alvarez BM, Alexandre V, Curot J, Maillard L, Bartolomei F, et al. Hypoxemia following generalized convulsive seizures: Risk factors and effect of oxygen therapy. *Neurology*. 15 2019;92(3):e183-93.
13. Cutrufo C, Bortot L, Giachetti A, Manzini S. Differential effects of various xanthines on pentylenetetrazole-induced seizures in rats: an EEG and behavioural study. *Eur J Pharmacol*. 3 nov 1992;222(1):1-6.
14. Chu NS. Caffeine- and aminophylline-induced seizures. *Epilepsia*. févr 1981;22(1):85-94.

15. Tchekalarova J, Kubová H, Mares P. Effects of postnatal caffeine exposure on seizure susceptibility in developing rats. *Brain Res.* 30 mai 2007;1150:32-9.
16. Souza MA, Mota BC, Gerbatin RR, Rodrigues FS, Castro M, Fighera MR, et al. Antioxidant activity elicited by low dose of caffeine attenuates pentylenetetrazol-induced seizures and oxidative damage in rats. *Neurochem Int.* mai 2013;62(6):821-30.
17. Silva CG, Métin C, Fazeli W, Machado NJ, Darmopil S, Launay P-S, et al. Adenosine receptor antagonists including caffeine alter fetal brain development in mice. *Sci Transl Med.* 7 août 2013;5(197):197ra104.
18. Fazeli W, Zappettini S, Marguet SL, Grendel J, Esclapez M, Bernard C, et al. Early-life exposure to caffeine affects the construction and activity of cortical networks in mice. *Exp Neurol.* 2017;295:88-103.
19. Guillet R. Neonatal caffeine exposure alters seizure susceptibility in rats in an age-related manner. *Brain Res Dev Brain Res.* 27 oct 1995;89(1):124-8.
20. Tchekalarova J, Kubová H, Mares P. Postnatal caffeine treatment affects differently two pentylenetetrazol seizure models in rats. *Seizure.* sept 2009;18(7):463-9.
21. Cognato GP, Agostinho PM, Hockemeyer J, Müller CE, Souza DO, Cunha RA. Caffeine and an adenosine A(2A) receptor antagonist prevent memory impairment and synaptotoxicity in adult rats triggered by a convulsive episode in early life. *J Neurochem.* janv 2010;112(2):453-62.
22. Bauer PR, Sander JW. The Use of Caffeine by People with Epilepsy: the Myths and the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 14 mai 2019;19(6):32.
23. Kaufman KR, Sachdeo RC. Caffeinated beverages and decreased seizure control. *Seizure.* oct 2003;12(7):519-21.
24. Bolton VE, Leicht CH, Scanlon TS. Postpartum seizure after epidural blood patch and intravenous caffeine sodium benzoate. *Anesthesiology.* janv 1989;70(1):146-9.
25. Cohen SM, Laurito CE, Curran MJ. Grand mal seizure in a postpartum patient following intravenous infusion of caffeine sodium benzoate to treat persistent headache. *J Clin Anesth.* févr 1992;4(1):48-51.
26. Dworetzky B, Bromfield E, Townsend M, Kang J. A prospective study of smoking, caffeine, and alcohol as risk factors for seizures or epilepsy in young adult women: Data from the Nurses' Health Study II. *Epilepsia [Internet].* 2010 [cité 28 déc 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02268.x>
27. Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ, Ostergaard JR, Olsen J. Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics.* nov 2005;116(5):1089-94.
28. Bairam A, Uppari N, Mubayed S, Joseph V. An Overview on the Respiratory Stimulant Effects of Caffeine and Progesterone on Response to Hypoxia and Apnea Frequency in Developing Rats. *Adv Exp Med Biol.* 2015;860:211-20.
29. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 18 mai 2006;354(20):2112-21.

30. Shen H-Y, Li T, Boison D. A novel mouse model for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): role of impaired adenosine clearance. *Epilepsia*. mars 2010;51(3):465-8.
31. Faingold CL, Randall M, Kommajosyula SP. Susceptibility to seizure-induced sudden death in DBA/2 mice is altered by adenosine. *Epilepsy Res*. 2016;124:49-54.
32. Jacobson KA, von Lubitz DK, Daly JW, Fredholm BB. Adenosine receptor ligands: differences with acute versus chronic treatment. *Trends Pharmacol Sci*. mars 1996;17(3):108-13.
33. Johansson B, Ahlberg S, van der Ploeg I, Brené S, Lindefors N, Persson H, et al. Effect of long term caffeine treatment on A1 and A2 adenosine receptor binding and on mRNA levels in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. avr 1993;347(4):407-14.
34. Odom N, Bateman LM. Sudden unexpected death in epilepsy, periictal physiology, and the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsia*. 2018;59(10):e157-60.
35. Patodia S, Paradiso B, Garcia M, Ellis M, Diehl B, Thom M, et al. Adenosine kinase and adenosine receptors A1 R and A2A R in temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis and association with risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 3 avr 2020;
36. Lacuey N, Zonjy B, Londono L, Lhatoo SD. Amygdala and hippocampus are symptomatogenic zones for central apneic seizures. *Neurology*. 14 févr 2017;88(7):701-5.
37. Loizon M, Ryvlin P, Chatard B, Jung J, Bouet R, Guenot M, et al. Transient hypoxemia induced by cortical electrical stimulation: A mapping study in 75 patients. *Neurology*. 5 mai 2020;
38. Latreille V, Abdennadher M, Dworetzky BA, Ramel J, White D, Katz E, et al. Nocturnal seizures are associated with more severe hypoxemia and increased risk of postictal generalized EEG suppression. *Epilepsia*. 2017;58(9):e127-31.
39. Gilbert RM, Marshman JA, Schwieder M, Berg R. Caffeine content of beverages as consumed. *Can Med Assoc J*. 7 févr 1976;114(3):205-8.
40. Bunker ML, McWilliams M. Caffeine content of common beverages. *J Am Diet Assoc*. janv 1979;74(1):28-32.

ANNEXE 1

Score SUDEP 7

Facteur de risque de SUDEP	Score
Plus de 3 crises généralisées tonico clonique au cours de l'année passée	2
1 à 3 crises généralisées tonico clonique au cours de l'année passée	1
Plus de 50 crises d'épilepsie (tous types confondus) par mois au cours des 12 derniers mois	2
1 à 50 crises d'épilepsie (tous types confondus) par mois au cours des 12 derniers mois	1
Durée d'évolution de l'épilepsie supérieure à 30 ans	3
Utilisation de 3 traitements anti épileptique ou plus	1
Retard mental, QI < 70 ou non réalisable	2

Adapté de Odom N, Bateman LM. *Sudden unexpected death in epilepsy, periictal physiology, and the SUDEP-7 Inventory. Epilepsia. 2018;59(10):e157-60.*

Julie Bourgeois-Vionnet

Relation between coffee consumption, seizure frequency and seizure related respiratory dysfunction

Thèse de Neurologie : Lyon 2020 ; n° 128

Abstract

Objective: To assess the relation between coffee consumption and seizure frequency and ictal hypoxemia in patients with drug-resistant epilepsy. **Methods:** Cross-sectional analysis of data collected in the SAVE study, which included patients with drug resistant focal epilepsy during long-term EEG monitoring. Adult patients in whom both coffee consumption and data about seizure frequency were available were selected. Coffee consumption was collected using a standardized self-questionnaire where each included patient indicated her/his usual consumption. Coffee consumption was further classified into four groups: none, rare (from less than 1 cup/week to up 3 cups/week), moderate (from 4 cups/week to 3 cups/day) and high (more than 4 cups/day). Risk of SUDEP was evaluated using the revised SUDEP-7 inventory. We reviewed the video-EEG recordings of 156 patients included in Lyon center to identify those with ≥ 1 focal seizure and determine the presence of ictal/post-ictal hypoxemia (IH), defined as $\text{SpO}_2 < 90\%$ during at least 5 seconds. **Results:** Overall 620 patients were included. There was no relation between coffee consumption and total seizure frequency ($p=0.92$). In contrast, we observed a bimodal association between frequency of FBTCS and coffee consumption ($p=0.026$). The mean monthly FBTCS frequency was thus 1.01 ± 6.63 in patients who did not report coffee consumption, 1.40 ± 7.13 in those with rare consumption, 0.48 ± 1.81 in those with moderate consumption and 4.13 ± 21.5 in those with high consumption. IH was observed in 68/323 seizures. Occurrence of IH was associated with coffee consumption ($p=0.001$). **Conclusion:** Our data suggest that effect of caffeine on seizures might depend on dose, with potential benefits at moderate doses but increased FBTCS susceptibility at high doses. The risk of IH dramatically varied as a function of coffee consumption, with preventive effect of high consumption.

KEY WORDS : Epilepsy, coffee, hypoxemia, SUDEP

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jérôme HONNORAT

Membres : Monsieur le Professeur Sylvain RHEIMS

Monsieur le Professeur Tae Hee CHO

Madame le Docteur Nathalie ANDRE OBADIA

Monsieur le Docteur Sébastien BOULOGNE

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 03 juillet 2020

Julie BOURGEOIS-VIONNET

Impact de la consommation de café sur la fréquence des crises d'épilepsie et la dysfonction respiratoire liée aux crises

Thèse de Neurologie : Lyon 2020 ; n° 128

Résumé

Objectif : L'objectif de cette étude était d'étudier l'impact de la consommation de café sur la fréquence des crises et l'hypoxémie ictale au sein d'une population de patients avec une épilepsie partielle pharmacorésistante. Méthodes : Nous avons mené une analyse transversale des données collectées dans le cadre d'un essai multicentrique en cours (étude SAVE). Les patients adultes pour lesquels les informations concernant la fréquence des crises et la consommation de café étaient disponibles ont été inclus. La consommation de café était recueillie à l'aide d'un auto questionnaire où chaque patient indiquait sa consommation habituelle. Celle-ci était ensuite classée en 4 groupes : aucune consommation de café, consommation rare (3 tasses par semaine ou moins), modérée (4 tasses par semaine à 3 tasses par jour), et élevée (4 tasses par jour ou plus). Dans la seconde partie portant sur l'étude de la saturation, nous avons revu les données vidéo EEG des patients inclus à Lyon et sélectionné ceux ayant présenté au moins une crise au cours de leur hospitalisation. Pour chaque crise enregistrée nous avons déterminé s'il existait ou non une désaturation ictale se définissant par une chute de la saturation en dessous de 90 % pendant au moins 5 secondes. Résultats : Parmi les 620 patients inclus nous n'avons pas observé de lien entre la consommation de café et la fréquence des crises d'épilepsie, tout type de crise confondu ($p=0.92$). En revanche nous avons mis en évidence une association significative entre la consommation de café et la fréquence des crises secondairement généralisées ($p=0.026$). La fréquence moyenne par mois des crises secondairement généralisées était de $1.01 +/- 6.63$ chez les patients ne buvant pas de café, $1.40 +/- 7.13$ chez ceux avec une consommation rare, $0.48 +/- 1.81$ chez ceux avec une consommation modérée et $4.13 +/- 21.5$ parmi ceux avec une consommation élevée. 90 patients ont été inclus dans la seconde partie de l'étude. Une hypoxie ictale était présente dans 68/323 crises (21%). La présence d'une hypoxie ictale était significativement associée à la consommation de café ($p=0.001$) avec une relation inverse entre la consommation de café et le risque de désaturation. Conclusion : Nos données suggèrent que l'effet de la caféine sur la fréquence des crises dépend de la dose avec des effets bénéfiques à dose modérée mais un risque accru de crises secondairement généralisées à hautes doses. Ces données suggèrent aussi que la consommation de café diminue le risque de désaturation ictale.

MOTS CLES : Epilepsie, café, hypoxémie, SUDEP

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jérôme HONNORAT

Membres : Monsieur le Professeur Sylvain RHEIMS

Monsieur le Professeur Tae Hee CHO

Madame le Docteur Nathalie ANDRE OBADIA

Monsieur le Docteur Sébastien BOULOGNE

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 03 juillet 2020