HAL
open science

# Etude de l'implication électrophysiologique des ganglions de la base lors de crises focales motrices chez le primate.

Annaelle Devergnas

## To cite this version:

Annaelle Devergnas. Etude de l'implication électrophysiologique des ganglions de la base lors de crises focales motrices chez le primate.. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009. Français. NNT : . tel-00718961

**HAL Id: tel-00718961**

**https://theses.hal.science/tel-00718961**

Submitted on 18 Jul 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE**

**Présentée par**


# Annaelle DEVERGNAS


**Pour obtenir le titre de**

**Docteur de l'université joseph fourrier-Grenoble 1**
**Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**
**Discipline : Sciences Cognitives**

# Etude de l'implication électrophysiologique des ganglions de la base lors de crises focales motrices chez le primate.

**Co-Directeurs de thèse : Professeur Alim-Louis BENABID et Dr Stephan CHABARDES**

**Date de soutenance : le 11 février 2009**

**Membre du jury**

| | |
|---|---|
| **Professeur Jean-Michel DENIAU** | **Rapporteur** |
| **Docteur Hamid BENAZZOUZ** | **Rapporteur** |
| **Docteur Antoine DEPAULIS** | **Examinateur** |
| **Professeur Philippe KAHANE** | **Examinateur** |
| **Docteur Brigitte PIALLAT** | **Invité** |
| **Docetur Stéphan CHABARDES** | **Co-directeur** |
| **Professeur Alim-Louis BENABID** | **Co-directeur** |


**Thèse préparée au sein du l'unité INSERM 836, Nano Médecine et Cerveau.**
**Grenoble Institut des Neurosciences.**

# Sommaire

**CHAPITRE I** ..... **6**
**DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES** ..... **6**
**1. L'épilepsie** ..... **7**
1. Un peu d'histoire ..... 7
2. La classification des crises ..... 9
a. Les crises généralisées ..... 10
b. Les crises partielles ..... 12
3. Epidémiologie ..... 16
4. Etiologies ..... 16
5. Le diagnostic ..... 17
6. Traitements ..... 17
**2. Les ganglions de la base (GB)** ..... **20**
1. Anatomie et caractéristiques électrophysiologiques ..... 21
a. Le striatum ..... 21
b. Le NST ..... 23
c. Le GPe ..... 24
d. Le GPi ..... 24
e. La SNr ..... 25
2. Implication anatomo-fonctionnelle des GB ..... 26
a. Les circuits fonctionnels des GB ..... 26
b. Organisation fonctionnelles des circuits des GB ..... 29
c. La boucle NST/GPe ..... 30
d. Les projections du GPe sur les structures de sorties ..... 31
e. La boucle subthalamo-corticale ..... 32
3. Implication des GB dans les crises d'épilepsie ..... 33
a. L'implication de la SNr ..... 33
b. L'implication du NST ..... 38
c. L'implication du striatum dans les crises d'épilepsie ..... 42
d. L'implication du Pallidum ..... 44
**3. Les modèles animaux en épilepsie** ..... **47**
1. Les vecteurs moléculaires agissant sur les systèmes inhibiteurs et excitateurs ..... 49
a. Les vecteurs modulant la voie inhibitrice : le système GABAérgique ..... 50
b. Exemples de vecteurs en lien avec la voie excitatrice ..... 52
2. Les vecteurs métalliques ..... 54
a. Le cobalt ..... 54
b. Le zinc ..... 54
c. L'alumine ..... 54
d. Le fer ..... 55
3. Les vecteurs génétiques ..... 55
a. Les modèles d'apparitions spontanées ..... 56
b. Les modèles de crises reflexes ..... 56
4. L'embrasement ..... 58
a. L'embrasement par stimulation électrique ..... 58
b. L'embrasement par stimulation chimique ..... 58
5. Les modèles primates de crises focales motrices ..... 59
6. La pénicilline, de l'antibiotique à l'agent pro-convulsivant ..... 60
a. Sa découverte et son histoire ..... 60

b. Les variantes ..... 60
c. Formule chimique et mécanisme d'action en épilepsie ..... 61
d. Les crises focales motrices induites par la Pg ..... 62
**PROBLEMATIQUE ..... 64**
**CHAPITRE II ..... 67**
**MATERIEL ET METHODES ..... 67**
1. Les animaux ..... 68
2. La phase d'habituation de l'animal aux conditions expérimentales ..... 68
3. La procédure chirurgicale ..... 69
4. Le nettoyage et maintien stérile de la chambre d'enregistrements ..... 74
5. Acquisition des données ..... 74
6. Euthanasie ..... 79
7. Histologie ..... 80
8. Localisation des sites d'enregistrements ..... 81
9. Analyses des données ..... 83
10. Analyse de l'activité LFP et EEG ..... 90
**CHAPITRE III ..... 93**
**RESULTATS ..... 93**
**A. MODIFICATIONS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DES GB DANS UN MODELE DE CRISES FOCALES MOTRICES ..... 94**
**1. Induction de crises focales motrices par injection de pénicilline au niveau du cortex moteur de primate. Validation du modèle ..... 95**
1 Protocole ..... 95
2. Résultats ..... 96
a. Localisation de l'injection corticale de Pg ..... 96
b. Manifestations cliniques et électriques de l'état épileptique induit ..... 97
c. Caractéristiques électriques des crises ..... 101
3. Discussion ..... 105
4. Conclusion ..... 111
**2. Les modifications électrophysiologiques induites au sein des GB lors des périodes interictales et des pointes interictales. ..... 112**
1. Protocole ..... 113
2. Résultats ..... 114
3. Discussion ..... 122
4. Conclusion ..... 127
**3. Modification électrophysiologiques induites au sein de la zone motrice des GB lors de périodes ictales de crises focales motrices ..... 129**
1. Protocole ..... 130
2. Résultats ..... 131
3. Discussion ..... 141
4. Conclusion ..... 145
**B. MODIFICATIONS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DES GB DANS UN MODELE DE CRISES FOCALES PREMOTRICES ..... 146**
**1. Induction de crises focales prémotrices par injection de pénicilline au niveau du cortex prémoteur de primate. Validation du modèle. ..... 148**
1. Protocole ..... 148
2. Résultats ..... 149
3. Discussion ..... 156
4. Conclusion ..... 159

**2. Modifications électrophysiologiques induites au sein de la zone motrice des GB lors des périodes intericitales et des pointes intericitales sur un modèle de crises prémotrices. ..... 160**
1. Protocole ..... 161
2. Résultats ..... 162
3. Discussion ..... 165
4. Conclusion ..... 168
**3. Modifications électrophysiologiques induites au sein de la zone motrice des GB lors des périodes ictales de crises focales prémotrices ..... 169**
1. Protocole ..... 170
2. Résultats ..... 171
3. Discussion ..... 177
4. Conclusion ..... 181
**CHAPITRE IV ..... 182**
**DISCUSSION GENERALE ..... 182**
**PERSPECTIVES ..... 182**
1. Mise en évidence de l'implication des GB lors des crises focales motrices ..... 183
2. Mise en évidence de deux voies ayant des rôles différents dans les crises focales motrices ..... 186
3. Mise en évidence des spécificités des voies impliquées dans la propagation et le contrôle des crises ..... 187
4. Les limites de l'étude ..... 187
5. Conclusion et perspectives thérapeutiques ..... 189
**BIBLIOGRAPHIE ..... 190**
**ANNEXES ..... 208**
Annexe 1 : Table des illustrations ..... 209
Annexe 2 : Préparation histologique ..... 212
Annexe 3 : Analyse temps fréquence des pointes qui précédent la période ictale, des pointes intericitale et des premières pointes ictales, lors des crises motrices. ..... 213
Annexe 4 : Analyse post hoc de la variabilité de la fréquence des pointes EEG ictales lors des différentes session d'enregistrement. ..... 215
Annexe 5 : Poster à la Société des Neurosciences (Novembre 2007) ..... 216
Annexe 6 : Poster à l'American Epilepsy Society (AES, Décembre 2007) ..... 218
Annexe 7 : Modification de l'activité électrophysiologique des structures d'entrée des ganglions de la base lors des crises focales motrices chez le primate. ..... 220
Annexe 8 : Poster à la Fédération Européenne des Neurosciences (FENS, Juin 2008). 221
Annexe 9 : Poster à l'American Epilepsy Society (AES, Décembre 2008) ..... 223
Annexe 10 : Des modèles animaux pour developper la chirgie des épilepsies focales.. 225

## Index des abbréviations

| | |
|---|---|
| EEG | Electroencéphalogramme |
| EM | Etat de mal |
| GB | Ganglions de la base |
| GPe | Glopus pallidus externe |
| GPi | Globus pallidus interne |
| iv | Intra veineux |
| im | Intra musculaire |
| IP | intra péritonéale |
| KA | Acide kaïnique |
| LFP | Potentiel de champs locaux |
| NST | Noyau subthalamique |
| PA | Potentiel d'action |
| Pg | Pénicilline G |
| Pk | Parkinson |
| PTZ | Pentylènetétrazol |
| SC | Colliculus supérieur |
| SHF | Stimulation à haute fréquence |
| SNC | Système nerveux central |
| SNr | Substance noire réticulata |
| TC | Tronc cérébral |
| TLE | Epilepsie du lobe temporal |
| TOC | Trouble obsessionel compulsif |
| VA | Ventro-antérieur |
| VL | Ventro-latéral |
| ZE | Zone épileptogéne |

# CHAPITRE I

# DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

# 1. L'épilepsie

L'épilepsie est une pathologie chronique neurologique qui se caractérise par la répétition spontanée de crises épileptiques. Les crises correspondent à une hyperactivité anormale du cortex et se caractérisent par la survenue de décharges synchrones et incontrôlées d'une population de neurones. La symptomatologie va dépendre du siège initial de cette décharge cérébrale paroxystique et de son éventuelle propagation au sein du cortex (Halpern, Samadani et al. 2008). Une crise d'épilepsie peut survenir à tout moment de la vie et dans la moitié des cas il n'y aura pas de suite à cette crise.

## 1. Un peu d'histoire

Le terme épilepsie vient du Grec et signifie attaque, interception, arrêt soudain, Ambroise Paré compléta cette définition au milieu du XVI$^{ème}$ siècle par « une privation soudaine des sens et des sentiments ». L'épilepsie a longtemps été considérée comme ayant une origine spirituelle ou surnaturelle. Alors qu'Hypocrate, en 400 av. J-C, avait proposé un premier traité médical dans lequel il décrivait les différents symptômes et tentait d'expliquer ce qui était alors appelé le *morbus divinus*, ce n'est qu'à la fin du XIII$^{ème}$ siècle que l'épilepsie fut définie comme une pathologie neurologique (Jallon 1992).

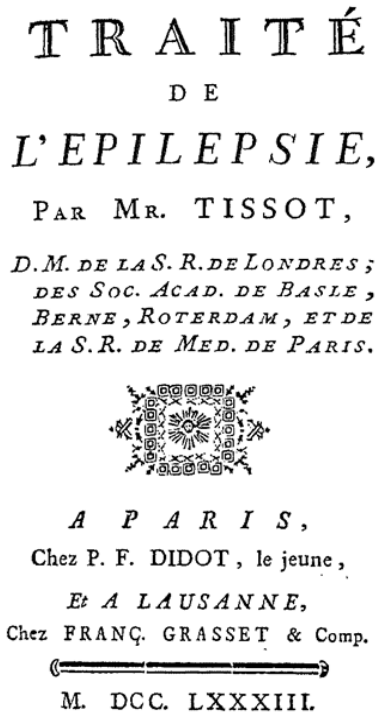

TRAITÉ
DE
L'EPILEPSIE,
PAR MR. TISSOT,
D.M. DE LA S. R. DE LONDRES; DES SOC. ACAD. DE BASLE, BERNE, ROTERDAM, ET DE LA S.R. DE MED. DE PARIS.
A PARIS,
Chez P. F. DIDOT, le jeune,
Et A LAUSANNE,
Chez FRANÇ. GRASSET & Comp.
M. DCC. LXXXIII.

Figure 1 : Traité de l'épilepsie de Tissot, édité chez Didot à Paris en 1783

En effet, pendant longtemps les superstitions religieuses ont freiné l'étude des maladies neuro-psychiatriques, en les considérant comme des maladies surnaturelles. Ce n'est qu'en 1783 avec le traité de l'épilepsie de Tissot (Tissot 1783) qu'une première approche scientifique de l'épilepsie a vu le jour (Figure 1). Mais ce sont surtout les études cliniques, anatomiques et physiologiques de John Hughlings Jackson (Figure 2) qui ont permis de faire passer l'épilepsie du champ de la psychiatrie à celui de la neurologie (Jackson 1938). Malgré des moyens techniques très limités, il décrivit avec justesse la décharge épileptique comme étant « … une décharge soudaine, temporaire et excessive de cellules instables d'une partie de la substance grise du cerveau… ». Ces travaux lui ont permis d'établir la première classification anatomo-clinique des épilepsies. Il a notamment décrit la progression des crises convulsives de la région motrice Rolandique auxquelles Bravais avait déjà consacré sa thèse en 1827. Les crises motrices de ce type sont à présent appelées crises Bravais-Jacksonniennes ou crises avec marche Jacksonienne (Halpern, Samadani et al. 2008)

Figure 2 : John Hughlings Jackson (1835-1911)

Mais c'est au cours du XXe siècle, que l'intérêt pour l'épilepsie va s'accroître et que de grandes avancées thérapeutiques et technologiques vont être faites. Dans un premier temps, les découvertes des effets anti-convulsivants du phénobarbital par Hauptmann en 1912 et de la phénytoïne par Punman et Merritt en 1937 vont révolutionner les traitements médicamenteux (Putnam and Merritt 1937). Puis dans un second temps, les travaux de Penfield et de Jasper ont permis la création des premières cartes anatomo-fonctionnelles qui furent à la base de la chirurgie de l'épilepsie. Les progrès techniques ont principalement été marqués par Berger, qui dans les années 1920 a présenté la technique d'électroencéphalogramme (EEG) permettant d'enregistrer l'activité corticale. Tous ces nouveaux outils ont permis une classification des épilepsies basée sur les caractéristiques cliniques mais aussi électrophysiologiques.

A présent, de nouvelles molécules permettent d'adapter le traitement pharmacologique en fonction des crises, et de nombreux outils technologiques (tels que l'imagerie par résonance magnétique, l'imagerie par Tomographie d'Emission de Positons, la scintigraphie, l'électrocorticographie, la stéréo-EEGpré-opératoire) permettent une meilleure localisation du foyer et une étude de la propagation de la crise.

## 2. La classification des crises

Une crise d'épilepsie unique dans le cadre d'une affection particulière ne peut être considérée comme une épilepsie. En effet, l'épilepsie se définit par la répétition de crises spontanées chez un même sujet. Une crise isolée est donc considérée comme une crise accidentelle due à un disfonctionnement transitoire du système nerveux central ou comme le symptôme d'une maladie sous jacente. Sur la base des observations cliniques et des enregistrements EEG, l'ILAE (International League Against Epilepsy) a crée une première (1981), puis une seconde (1989), classification internationale des épilepsies (Tableau 1). Cette classification distingue trois sous groupes : les crises généralisées, les crises partielles et les crises non classées. En parallèle, l'équipe de la Cleveland Clinic Fondation Ohio, a proposé une nouvelle classification alternative (Tableau 2) basée exclusivement sur la sémiologie clinique des crises (Luders, Acharya et al. 1999). Cependant cette dernière n'a pas encore été totalement approuvée et la classification de l'ILAE de 1981 reste la plus couramment utilisée. Elle distingue trois sous groupes, les crises généralisées, les partielles et les non classées.

## a. Les crises généralisées

Les épilepsies généralisées se définissent par la présence de décharges néocorticales paroxysmales synchronisées sur l'ensemble du cortex cérébral. On distingue les épilepsies absences (ou petit mal) qui sont fréquentes chez les enfants et jusqu'à l'adolescence. Elles se caractérisent par une brusque perte du contact avec un regard fixe et parfois quelques clonies au niveau de la face (clignement des yeux ou mâchonnement). Les crises myocloniques se définissent par l'apparition brutale de secousses musculaires des bras ou des jambes sans perte de connaissance. A l'inverse, l'atonie épileptique se définit par une perte du tonus postural qui peut entraîner une chute brutale ou se limiter à une chute de la tête en avant. Les épilepsies tonico-cloniques (ou grand mal) sont les plus impressionnantes, elles s'accompagnent d'une perte de conscience et évoluent en trois phases : tout d'abord une phase tonique (de contraction musculaire) puis clonique (de convulsion) et enfin une phase de récupération qui peut être assimilée à un coma et dont la durée peut varier de quelques minutes à quelques heures.

Tableau 1 : Classification de l'ILAE 1981

**Crises généralisées**

- Absences
  - Absences
  - Absences atypiques
- Crises myocloniques
- Crises atoniques
- Crises toniques
- Crises cloniques
- Crises tonico-cloniques

**Crises partielless**

- Crises partielles simples
  - Avec signes somatosensitifs ou sensoriels
  - Avec signes végétatifs
  - Avec signes psychiques
  - Avec signes moteurs
- Crises partielles complexes
  - Avec trouble de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatismes
  - Début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes
- Crises partielles secondairement généralisées
  - Crises partielles simples secondairement généralisées
  - Crises partielles complexes secondairement généralisées
  - Crises partielles simples évoluant vers une crise partielles complexe puis vers une généralisation secondaire

**Crises non classées**

### b. Les crises partielles

Lors des crises partielles, les décharges paroxystiques synchrones se limitent initialement à une zone du cortex. De façon générale, elles se caractérisent par leur brièveté et par la stéréotypie des manifestations d'une crise à l'autre et les crises partielles complexes se distinguent des crises simples par une perte de conscience du patient. Les manifestations cliniques de ces crises partielles vont être déterminées par la localisation du foyer et ainsi entraîner différents types de crises.

- Les crises partielles simples

Les crises partielles simples sensorielles sont dues à une localisation du foyer épileptogène, appelé la Zone épileptogène (ZE) au niveau des aires sensorielles et se caractérisent par des impressions visuelles, ou des hallucinations olfactives et auditives. Les crises partielles avec signes végétatifs sont pour leur part caractérisées par une hypersalivation ou des pesanteurs épigastriques, ou encore des troubles du rythme cardiaque, une horripilation, etc. alors que les crises à connotation psychosensorielle se définissent par une impression du patient d'être dans un monde onirique, ou bien peuvent être associées à des impressions de déjà vu, vécu ou entendu. Les crises partielles simples avec signes moteurs sont nombreuses et ont toutes des manifestations spécifiques. On distingue notamment les crises de type Bravais Jackson, les crises hémicorporelles et les crises adversives mais il existe également d'autres crises somato-motrices qui se définissent par des combinaisons variables de manifestations cloniques ou toniques d'une partie de l'hémicorps.

- Les crises Bravais-Jacksoniennes

Les crises Bravais-Jacksoniennes se caractérisent par des clonies controlatérales d'abord localisées à un seul segment de membre puis avec une extension, de proche en proche, de ces clonies aux autres segments de membre, due à la propagation de la décharge sur le cortex moteur. Typiquement la crise débute par une clonie du pouce et va s'étendre progressivement à la main puis à l'avant bras puis au bras, puis à la face, en suivant la représentation de l'homonculus moteur ; cependant cette progression va rester limitée au cortex Rolandique. Elle respecte également l'organisation somatotopique du cortex, ainsi la main et la face vont être particulièrement affectées. Cependant, de nombreuses crises se limitent à des clonies ou des spasmes toniques d'une seule partie de l'hémicorps et ne présentent pas pour autant toutes les caractéristiques de progression typique des crises Bravais–Jacksonienne. La fin de ces

crises peut être suivie d'une paresthésie ou d'un spasme tonique intéressant le même segment de membre intéressé initialement par la clonie.

Tableau 2 : Proposition de classification sémiologique des crises épileptiques (Luders et al. 1999)

- Auras : manifestations purement subjectives
  - Sensitivomotrices
  - Visuelles
  - Auditives
  - Olfactives
  - Gustatives
  - Autonomiques
  - Abdominale
  - Psychique
- Crises autonomiques : troubles végétatifs au premier plan et objectivement documentés
- Crises dialeptiques : prédominance de l'altération de l'état de conscience, ou relative absence de réponse
- Crises motrices
  - Crises motrices simples : manifestations motrices clairement non physiologiques, du même ordre que celles induites par la stimulaion électrique de certaines aires corticales
    - Spasmes épileptiques : incluant les spasmes tardifs
    - Crises myocloniques
    - Crises toniques
    - Crises cloniques
    - Crises tonico-cloniques
    - Crises versives : ipsi ou controlatéral
  - Crises motrices complexes : manifestations motrices imitant un mouvement naturel
    - Crises hypermotrices : manifestations proximales et violentes
    - Crises automotrices : manifestations distales et automatiques
    - Crises gélastiques
- crises spéciales : phénomènes négatifs
  - Crises atoniques : souvent précédée d'une composante myoclonique
  - Crises astatiques
  - Crises hypomotrices : diminution ou absence totale de tout mouvement
  - Crises akinétiques : impossibilité de réaliser un mouvement volontaire
  - Crises aphasiques
- Evènements paroxystiques dont la nature épileptique est incertaine

- Les crises cloniques hémicorporelles

Contrairement aux crises précédentes, les crises cloniques hémicorporelles impliquent d'emblée l'ensemble de l'hémicorps. Elles peuvent être à l'origine d'un déficit post-critique avec des séquelles qui peuvent être transitoires ou permanentes.

- Les crises adversives

Les crises adversives se manifestent par des comportements moteurs impliquant principalement les yeux, la tête et les membres supérieurs. Ces manifestations cliniques sont dues à une localisation du foyer au niveau du cortex frontal pré-rolandique et qui est le plus souvent à l'origine d'une déviation controlatérale des membres. Parmi les crises adversives, on distingue les crises oculogyres qui se manifestent par une déviation des yeux et parfois de la tête, des crises giratoires qui impliquent tout l'hémicorps et peuvent ainsi entraîner une chute.

### c. Les crises partielles complexes

Les crises partielles complexes s'accompagnent d'un trouble de la conscience, inaugural ou secondaire. Une crise partielle simple peut donc ensuite, parfois, évoluer vers une crise partielle complexe. Cliniquement, les patients présentent souvent des automatismes, qui correspondent à des manifestations motrices involontaires plus ou moins élaborées. On peut retrouver des automatismes oro-alimentaires (mâchonnement), des gestuelles simples (grattage) ou complexes (boutonnage et déboutonnage de vêtements), et des automatismes verbaux.

La crise la plus caractéristique de ce groupe est la crise temporale (TLE). Elle est caractérisée par la survenue d'auras souvent épigastriques associés ensuite à des automatismes oro-alimentaires ou gestuels, d'une prise de posture dystonique ipsi-latérale du membre supérieur avec le plus souvent une rupture de conscience totale ou partielle. Ces crises entrent souvent dans le cadre du syndrome de l'épilepsie mésiale du lobe temporal.

Cela démontre que l'origine et la propagation des décharges peuvent être très variées. Cependant les crises ne restent pas cloisonnées dans leur classification, ainsi une généralisation peut survenir suite à une crise partielle simple et/ou complexe.

### d. Les crises inclassables

Certaines crises restent inclassables, soit par manque de données cliniques soit en raison d'une sémiologie déroutante qui ne correspond à aucun des cas précédemment décrits. C'est le cas du *status epilepticus* ne peut pas être identifié dans cette classification. Or, cet état de mal est le cas le plus dangereux en épilepsie car il peut être mortel ou être la cause de séquelles neurologiques graves. Il se caractérise par la survenue de crises les unes à la suite des autres, et dans certain cas une nouvelle crise peut débuter alors que la dernière n'est pas encore achevée. Il faut également prendre en compte le fait que l'épilepsie peut s'auto-aggraver. En effet, la répétition des crises peut être à l'origine de lésions cérébrales qui peuvent à leur tour être à l'origine de nouvelles crises.

### e. Les états de mal (EM)

L'OMS (l'organisation mondiale de la santé) définit l'EM comme "un état caractérisé par une crise d'épilepsie qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition fixe et durable". La durée nécessaire pour considérer un EM reste assez mal définie. Le terme de « crises subintrantes » qui correspondent au chevauchement de plusieurs crises, la crise suivante débutant alors que la précédente n'est pas encore finie, et le terme de *status epileticus*, sont en pratique des synonymes de l'EM.

- La classification des EM à partir de la classification des épilepsies

Il existe plusieurs classifications des EM mais la complexité et le nombre des phénomènes à traiter rendent la tâche difficile et pour l'instant aucune de ces classifications ne semble être communément admise. Gastaud proposa en 1983, une classification des EM se basant sur la classification des crises (Gastaut 1983). Cette classification reprend exactement les mêmes catégories que la classification de L'ILAE de 1981(EM généralisés, partiels, et non classés) et permet d'identifier assez facilement le type d'EM des patients. Cependant, les EM ne doivent pas être confondus avec les crises qui les constituent. Ce sont des entités propres dont le pronostic, l'étiologie et le traitement peuvent différer des crises élémentaires auxquelles cette classification fait référence. On peut également distinguer les EM convulsifs des EM non convulsifs.

- Le syndrome de Kojewnikow

Ce syndrome est proche des crises motrices et se caractérise par des crises partielles somato-motrices, des clonies ou des myoclonies. Ces manifestations cliniques ne concernent qu'une seule partie du corps (la plupart du temps une partie supérieure), ces clonies apparaissent à de faibles fréquences, de façon régulière ou irrégulière et sont toujours accompagnées d'un grapho-élément sur l'EEG. Ce syndrome peut perdurer durant des heures, des mois voire des années et ses causes peuvent être multiples : les principales sont les troubles vasculaires, métaboliques, les encéphalopathies et les gliomes mais dans environ 28% des cas les causes restent indéterminées (Bien and Elger 2008). L'étiologie peut être variable mais nécessite forcement la présence d'une ZE au niveau du cortex moteur primaire, bien qu'elle puisse parfois intéresser des régions sous corticales. Le traitement nécessite dans 84% des cas une combinaison d'au moins 2 antiépileptiques et dans certains de ces cas, les crises restent tout de même pharmaco-résistantes (Sinha and Satishchandra 2007).

## 3. Epidémiologie

L'épidémiologie peut s'évaluer via la prévalence et l'incidence d'une pathologie. La prévalence est le nombre de cas pour 1000 habitants à un instant donné et l'incidence correspond au nombre de nouveaux cas survenant par an pour 100 000 habitants. Plusieurs études ont été faites (Fong, Kwan et al. 2008; Halpern, Samadani et al. 2008) et ont ainsi pu montrer que la prévalence était relativement stable dans le monde avec 0,5 à 0,8% de la population atteinte. L'incidence en fonction du sexe montre une légère prédisposition masculine et l'incidence en fonction de l'âge présente un profil bimodal. En effet, l'incidence est élevée entre 0 et 10 ans puis raugmente à partir de 75 ans. L'incidence en fonction du type de crises est beaucoup plus difficile à chiffrer ; cependant, selon les dernières études, les crises partielles seraient les plus fréquentes (Velez and Eslava-Cobos 2006).

## 4. Etiologies

Les causes de l'épilepsie sont très nombreuses et tout un chacun peut être sujet à une crise d'épilepsie un jour dans sa vie. Les facteurs génétiques et situationnels sont en interactions même si pour chaque patient l'un est prédominant. La classification internationale des syndromes épileptiques distingue les épilepsies idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques (1989). Les épilepsies sont, pour 40% d'entre elles, idiopathiques et les épilepsies symptomatiques (environ 50% des épilepsies) sont des pathologies acquises dont la survenue peut être due à des facteurs situationnels tels que le jeûne, l'alcool ou encore la

fatigue. Mais elles peuvent être également une conséquence d'autres pathologies telles qu'un traumatisme crânien, une infection, une tumeur cérébrale ou encore un trouble vasculaire. L'absence d'une étiologie clairement démontrée définit l'épilepsie cryptogénique.

## 5. Le diagnostic

Dans un premier temps, c'est l'interrogatoire du patient ou de sa famille qui permet de suspecter des crises d'épilepsie. Puis l'examen clinique permet parfois d'orienter le diagnostic du type d'épilepsie et ses possibles causes. Le diagnostic précis repose en fait sur l'enregistrement EEG avec ou sans privation de sommeil, et surtout sur l'enregistrement vidéo-EEG, lorsque cela est possible et que la fréquence des crises le permet. Les examens anatomo-fonctionnels vont ensuite permettre de mettre en évidence le ou les foyers épileptogènes. Pour cela, les cliniciens disposent de nombreux outils, tels que le scanner cérébral, l'IRM dont la résolution spatiale est plus précise, et les enregistrements électrophysiologiques. Ces derniers peuvent être des examens de surface, c'est le cas de l'EEG avec des électrodes placées sur le crâne et de l'électrocorticographe (ECoG) dont les électrodes sont en contact direct avec la surface corticale. La technique de stéréo EEG permet de faire des enregistrements électrophysiologiques en profondeur grâce à des électrodes implantées chirurgicalement dans des zones d'intérêts. Ces techniques permettent de suivre en temps réel, la propagation spatio-temporelle d'une crise au sein d'un lobe, entre plusieurs lobes et parfois d'un hémisphère à l'autre. Ces examens sont couplés à des enregistrements vidéos qui permettent de synchroniser les manifestations cliniques et les activités électriques.

## 6. Traitements

La médication a pour but de réduire la fréquence des crises mais n'a jusqu'à présent, aucun rôle sur la prévention de l'épileptogénèse. Aujourd'hui de nombreuses molécules antiépileptiques s'avèrent très efficaces dans la majorité des cas, avec cependant des effets secondaires bien connus. C'est ainsi que 7 patients épileptiques sur 10 peuvent vivre normalement au prix parfois d'un traitement à vie, et en adaptant une hygiène de vie à leur maladie et à ses conséquences (certains facteurs tels que la fatigue, le stress, l'alcool, le bruit permanent, la lumière intermittente ou encore le jeûne peuvent favoriser l'apparition des crises). Dans les autres cas, les épilepsies sont dites pharmaco-résistantes ou réfractaires.

Une alternative à certaines épilepsies infantiles réfractaires est une diète cétogène riche en lipides et très pauvre en protéines et en glucides dont le mécanisme anti-épileptique reste encore inconnu.

Dans les cas des épilepsies focales pharmaco-résistantes de l'adulte, dont la ZE n'affecte pas une zone fonctionnelle du cortex (telle que celles dédiées au langage, à la vision, à la mémoire et à la motricité), une chirurgie de résection peut être envisagée. Cette intervention consiste à réséquer la ZE par des techniques micro-chirurgicales. Cette technique s'adresse principalement aux épilepsies uni-lobaires dans la grande majorité des cas, parfois multi-lobaires (fronto-temporale, ou temporo-occipitale). Le pronostic global est bon lorsque la ZE a pu être définie de façon précise et a pu être réséquée en totalité. Par exemple, dans les épilepsies temporales mésiales ou polaire-mésiales, 70 à 80% des patients sont guéris, le pourcentage étant inférieur pour les épilepsies extra-temporales. Le pronostic dépend également de la présence ou non d'une lésion identifiable, les épilepsies cryptogéniques étant plus difficilement contrôlables par les techniques chirurgicales car elles sont en fait souvent moins bien définies.

Dans le cas des épilepsies pharmaco-résistantes dont la résection chirurgicale n'est pas envisageable, la stimulation cérébrale peut être envisagée comme une alternative. La stimulation peut se faire au niveau du nerf vague ou au niveau des structures profondes du cerveau. La stimulation du nerf vague est proposée dans certains cas d'épilepsies infantiles pharmaco-résistantes et de très bons résultats ont été obtenus sur les épilepsies atoniques, en terme de fréquence des crises (Rychlicki, Zamponi et al. 2006). Les effets remarquables de la stimulation à hautes fréquences (SHF) sur les troubles du mouvement sont à l'origine des études sur l'application de cette technique à d'autres pathologies telles que les épilepsies pharmaco-résistantes (Benabid, Koudsie et al. 2001). Les recherches faites dans ce domaine sur des modèles animaux ont permis de mettre au point quelques études pilotes chez l'humain. De nombreuses structures ont été testées comme le noyau antérieur du thalamus chez le rat (Hamani, Ewerton et al. 2004) et chez l'humain (Upton, Amin et al. 1987), le noyau centro-médian (Velasco, Velasco et al. 2006), le striatum (Chkhenkeli and Chkhenkeli 1997), et le noyau subthalamique (NST) chez le rat (Vercueil, Benazzouz et al. 1998) et chez l'homme (Chabardes, Kahane et al. 2002). Même si de bons résultats préliminaires ont été obtenus lors de la stimulation du NST pour des épilepsies de la région frontale, les résultats de ces

différentes études restent mitigés (Chabardes, Kahane et al. 2002; Halpern, Samadani et al. 2008). Il est donc nécessaire de reprendre l'analyse des circuits impliqués dans la propagation des crises d'épilepsies sur des modèles animaux présentant une grande similarité avec les réseaux que l'on retrouve chez l'homme.

Comme nous l'avons vu, il existe de nombreux types différents d'épilepsie, et chacune de ces épilepsies a une étiologie, des symptômes et des traitements qui lui sont propres. Le cas des épilepsies focales motrices est particulièrement problématique car ce type d'épilepsie est souvent pharmaco-résistant et la localisation du foyer épileptogène limite toute intervention chirurgicale de résection si l'on souhaite ne pas créer de déficit fonctionnel définitif. Il est donc important de mieux comprendre les mécanismes mis en jeux dans la propagation et le contrôle de ce type de crises

# 2. Les ganglions de la base (GB)

Les GB se composent d'un ensemble de noyaux sous corticaux interconnectés. Ils sont organisés en un circuit qui possède 2 entrées, 2 sorties et 2 noyaux intermédiaires (figure 3). Les 2 entrées sont le striatum (lui-même composé du noyau caudée et du putamen) qui reçoit des informations de la quasi-totalité du cortex et le noyau subthalamique (NST) qui reçoit principalement les afférences de l'aire motrice et du cortex frontal. Les 2 sorties sont le globus pallidus interne (GPi) et la substance noire réticulée (SNr) qui sont tous deux GABAérgiques et projettent sur le thalamus et le tronc cérébral. Les 2 noyaux intermédiaires sont le globus pallidus externe (GPe) et la substance noire compacta (SNc). Les études utilisant les techniques de traçages antéro et rétro-grades (Alexander, DeLong et al. 1986) ainsi que celles utilisant le blocage pharmacologique des structures ont permis de mieux comprendre les connexions au sein de ce circuit. Les outils électrophysiologiques ont permis de caractériser l'activité des différentes structures et d'évaluer les éventuelles modifications induites par certaines pathologies, essentiellement celle produisant des mouvements anormaux (parkinson essentiellement, mais aussi dystonies, tremblement essentiels, etc.).

La connaissance de la physiologie des ganglions de la base a été à l'origine de la compréhension des mécanismes induisant les pathologies du mouvement. Elles ont conduit par ailleurs au développement de techniques neurochirurgicales lésionnelles dans un premier temps (thalamotomie, pallidotomie) puis, de techniques de stimulation à haute fréquence permettant d'obtenir un effet lésionnel réversible. Il est à présent démontré que les GB sont impliqués dans le contrôle de différentes fonctions comme la motricité. Leurs rôles dans les domaines cognitifs et émotionnels sont encore mal connus, même si des arguments radiologiques (imagerie métabolique, imagerie fonctionnelle) et obtenus lors de stimulation aigue du NST semblent le suggérer fortement.

Par contre, l'implication des GB dans des pathologies autres que motrices, notamment lors de crises d'épilepsie, est encore mal définie. Si certains travaux expérimentaux, radiologiques et électrophysiologiques, semblent bien montrer l'implication des GB lors des crises épileptiques, leur rôle respectif dans la genèse, le contrôle ou simplement la propagation est toujours discuté..

Le but de ce travail était donc d'étudier l'implication des GB lors de crises partielles, motrices, chez le primate sub-humain. .Nous verrons donc dans un premier temps l'anatomie et les caractéristiques électrophysiologiques de ces structures, leurs implications anatomo-fonctionnelles et enfin leur rôle dans la propagation et le contrôle des crises d'épilepsies.

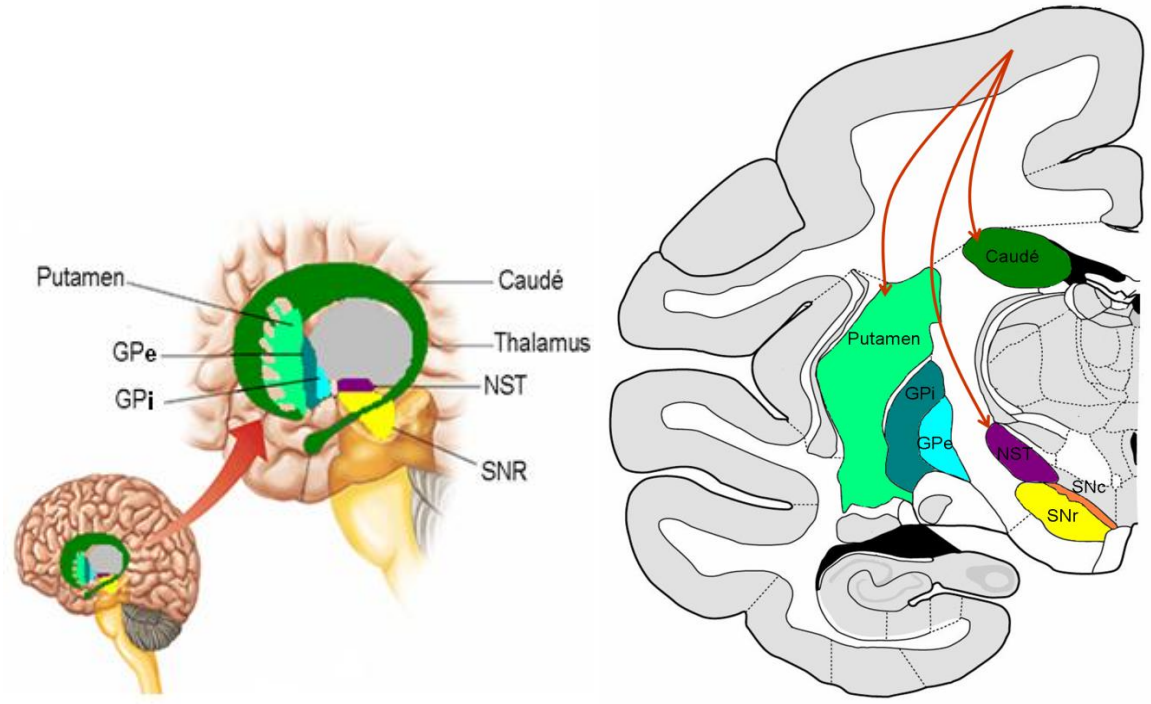



Figure 3 : les ganglions de la base. A. Schéma de localisation des GB sur une coupe sagittale. B. Schéma de localisation des structures des GB et projection du cortex moteur sur le GB, d'après une coupe frontale de primate non humain, *Macaca Fascicularis.*(Brain Info 2007).

## 1. Anatomie et caractéristiques électrophysiologiques

### a. Le striatum

- Données anatomiques

Le striatum est une des voies d'entrée du GB et se compose du putamen (la partie latérale) et du noyau caudé (la partie médiane) (figure 3.B). Cette distinction du striatum entre caudé et putamen n'est pas présente chez le rongeur mais se retrouve chez le chat et le primate non humain (Carpenter 1976). La forme très caractéristique du noyau caudé permet de diviser ce noyau en 3 parties : la tête, le corps et la queue. Les afférences du striatum sont excitatrices (glutamatérgiques) et proviennent de l'ensemble du cortex, à l'exception du cortex visuel et auditif primaire. Ces projections sont organisées topographiquement sur le striatum ; en effet, les afférences du cortex moteur et du cortex sensoriel d'un même membre convergent spatialement au niveau du striatum (Nambu, Kaneda et al. 2002). De plus, le putamen reçoit

majoritairement les afférences des régions centrale et pré-centrale alors que les projections arrivant sur le noyau caudé proviennent principalement de la région pré-frontale et des aires associatives et que très peu d'afférences proviennent de la région motrice (Aldridge, Gilman et al. 1990). Les efférences du striatum sont inhibitrices (GABAérgiques) et se dirigent d'une part vers les structures de sorties, le GPI et la SNr et d'autre part vers le GPe.
La distinction entre le noyau caudé et le putamen est particulièrement marquée au niveau de leurs implications fonctionnelles. Alors que les parties antérieures du noyau caudé et du putamen sont principalement impliquées dans les fonctions associatives, la partie postérieure du putamen (contrairement au noyau caudé) et impliquée dans les fonctions sensori-motrices (Parent and Hazrati 1995).

- Données électrophysiologiques

En se basant sur les propriétés électrophysiologiques des cellules du striatum, 2 types de cellules ont pu être différenciés, les PANS et les TANs. Les PANS sont des neurones dits phasiques et dont l'activité augmente avec le mouvement. Leur fréquence de décharge est très basse, elle est comprise entre 0.01 et 0.5Hz et leurs potentiels d'action (PA) sont de courte durée. Les TANs déchargent de façon tonique et irrégulière, ils correspondent aux inter-neurones cholinergiques. Leur fréquence de décharge est comprise entre 2 et 5Hz , avec des potentiels d'action (PA) de courte durée et ne répondent pas aux stimulations sensori-motrices (Benett and Wilson 1998). D'après les études de Alexander et Delong lors d'enregistrements sur primate, 92% des cellules du striatum serait des PANs et seulement 8% des TANS (Alexander and DeLong 1985). Cependant cette proportion n'est pas unanimement admise car les PANs sont souvent silencieuses et par conséquent difficiles à détecter. De plus, certains neurones présentent des caractéristiques propres aux 2 groupes et sont donc difficilement classables. C'est pourquoi Benett et Wilson proposent une catégorie supplémentaire, les STANs qui correspondraient aux neurones déchargeant parfois de façon tonique parfois de façon phasique (Benett and Wilson 1998). Cependant, une étude intracellulaire faite chez le rat a montré que le mode de décharge des neurones GABAérgiques du striatum variait selon l'état de veille de l'animal (Mahon, Vautrelle et al. 2006). En effet, durant les phases de sommeil, ces neurones déchargeaient de façon rythmique et leurs activités étaient corrélées avec l'activité corticale alors que, durant les phases d'éveil, les neurones déchargeaient de façon irrégulière et n'était pas corrélés avec l'activité corticale (Mahon, Vautrelle et al. 2006).

Durant l'état de base chez le primate, les neurones striataux déchargent avec un pattern majoritairement bursté et avec une fréquence inférieure à 10Hz (Starr, Subramanian et al. 2000).

## b. Le NST

- Données anatomiques

Le NST est la seconde porte d'entrée des GB et reçoit des afférences en provenance du cortex moteur primaire, prémoteur, moteur supplémentaire et des aires visuelles. Ces projections corticales sont topographiquement organisées ; cependant la petite taille de cette structure induit forcement des convergences (Parent and Hazrati 1995). Le NST reçoit également des afférences GABAérgiques (inhibitrice) en provenance du GPe avec lequel il forme une boucle d'oscillation indépendante au sein des GB (Plenz and Kital 1999). Le NST est la structure excitatrice des GB, il projette des efférences glutamatérgiques sur le GPe, le GPi et la SNr (Blandini, Nappi et al. 2000). Il est intéressant de noter que les neurones se projetant sur le GPe et le GPi sont topographiquement dissociés de ceux se projetant sur la SNr (Parent and Hazrati 1995).

- Données électrophysiologiques

Chez le primate, le NST est une structure très dense en neurones dont la plupart déchargent de façon tonique à une fréquence comprise entre 20 et 30Hz (Wichmann, Bergman et al. 1994a; Wichmann, Bergman et al. 1994b ; Starr, Subramanian et al. 2000). Malgré sa petite taille, on retrouve une délimitation spatiale des différentes fonctions, avec la partie associative au niveau ventro-latéral, la partie limbique qui est plus médiane et antérieure et la zone sensori-motrice qui est localisée dans la partie dorso-latérale. Chez le primate, la taille de la zone impliquée dans les fonctions sensori-motrices est très importante par rapport à la taille des parties limbiques et associatives (Parent and Hazrati 1995).Cette observation est en accord avec le fait que cette structure est connue pour être extrêmement liée à la motricité. Il a notamment été montré que la fréquence de décharge des neurones se modifie en fonction des mouvements (Matsumura, Kojima et al. 1992; Wichmann, Bergman et al. 1994a; Wichmann, Bergman et al. 1994b). Au sein même de cette zone sensori-motrice, les projections sont organisées de façon somatotopique avec une représentation de l'extrémité inférieure du corps sur la partie dorsale du NST et la représentation de la face sur la partie médiane (DeLong, Crutcher et al. 1985) (figure 5).

## c. Le GPe

- Données anatomiques

Les afférences inhibitrices du GPe proviennent du striatum et les afférences excitatrices du NST. En retour, le GPe projette des efférences GABAérgiques inhibitrices sur le NST formant ainsi une boucle au sein même des GB (Plenz and Kital 1999). Il est à présent admis que le GPe envoie également des projections inhibitrices sur le GPi et la SNr(Hazrati, Parent et al. 1990; Shink, Bevan et al. 1996).

- Données électrophysiologiques

Les neurones du GPe ont un mode de décharge qui leur est propre avec une activité tonique et des pauses caractéristiques. Leur fréquence de décharge est comprise entra 30 et 50Hz (Aldridge, Gilman et al. 1990; Starr, Subramanian et al. 2000). Leurs activités (fréquence de décharge et le nombre de pause) varient en fonction des mouvements oculomoteurs. Il a notamment été montré que la probabilité qu'une pause survienne est inversement proportionnelle à l'activité motrice (Elias, Joshua et al. 2007). Comme pour le NST, on peut distinguer les projections impliquées dans les fonctions limbiques qui sont situées dans la partie ventro-antérieure, les fonctions associatives se situent dans la zone antero-dorsale et la partie sensori-motrice, postérieure.

## d. Le GPi

- Données anatomiques

Le GPi est l'une des portes de sortie des GB et par conséquent il reçoit les afférences de toutes les structures des GB qui se trouvent en amont. Ainsi les informations provenant du striatum, du NST et, comme nous l'avons également vu précédemment, du GPe arrivent sur le GPi. Alors que les afférences striatales se concentrent sur un seul neurone, celles du NST vont se mettre en contact avec plusieurs neurones (Parent and Hazrati 1995). Il a également été montré que les groupes de neurones interconnectés du NST et du GPe innervaient la même population neuronale du GPi (Shink, Bevan et al. 1996). Les neurones du GPi sont GABAérgiques et se projettent sur la partie antérieure des noyaux ventro-latéraux (VL) et ventro-antérieurs (VA) du thalamus ainsi que sur le tronc cérébral (TC). Bien qu'on ne retrouve pas à proprement parler cette structure chez les rongeurs et le chat, elle est assimilée au noyau endopédonculaire, même si elle n'assure pas exactement les mêmes fonctions que

chez l'homme ou chez le primate non humain (Chuman and Neafsey 1983; Benazzouz, Piallat et al. 1995; Meissner, Harnack et al. 2004).

- Données électrophysiologiques

Chez le primate sain, les neurones du GPi déchargent de façon plus régulière que les neurones de GPe et à une fréquence plus élevée qui est comprise entre 45 et 80Hz (Aldridge, Gilman et al. 1990; Starr, Subramanian et al. 2000). L'activité de ces neurones est affectée aussi bien par les mouvements passifs que par les mouvements actifs (Nambu 2007). Environ 70% des neurones répondant au mouvement, montraient une augmentation et 30% une inhibition (Mink and Thach 1991). Le fait que l'activation soit majoritaire suggère une forte contribution des afférences en provenance du NST. Contrairement aux neurones du GPe qui sont fortement corrélés entre eux, les neurones d'une même zone du GPi ne le sont pas (Bar-Gad, Heimer et al. 2003; Nambu 2007). Comme dans les autres structures des GB, il existe une organisation spatiale des différentes fonctions ; Ainsi, la partie associative se trouve au niveau dorsal, la partie sensori-motrice au niveau ventro-latéral et la partie limbique au niveau rostro-médian(Shink, Bevan et al. 1996).

## e. La SNr

- Données anatomiques

La SNr est la seconde porte de sortie des GB et elle aussi reçoit des afférences du striatum et du NST. De même que pour le GPi, les projections provenant du striatum se concentrent sur un seul neurone alors que celles du NST sont diffuses. Les efférences de la SNr sont GABAérgiques et se projettent sur les mêmes structures que celles du GPi (VL, VA et TC) mais sur des zones différentes. La SNr envoie également des projections sur le colliculus supérieur et le noyau pédonculo-pontin (Parent and Hazrati 1995).

- Données électrophysiologiques

Chez le primate, la SNr n'est pas une structure aussi dense que le NST mais le taux de décharge de ses neurones est plus rapide avec une fréquence comprise entre 50 et 80Hz (Starr, Subramanian et al. 2000). Les neurones de la SNr répondent aux mouvements oculaires et sont alors inhibés dans la plupart des cas. Chez le primate, contrairement au GPi, où ce sont les fonctions sensori-motrices qui sont majoritairement représentés, pour la SNr ce sont les fonctions associatives qui sont dominantes, les projections sensori-motrices et limbiques n'étant que faiblement représentées (Parent and Hazrati 1995). Chez le rongeur, les

fonctions motrices de la SNr sont beaucoup plus importantes et on peut supposer que l'absence de GPi, entraine une compensation par la SNr des fonctions qui lui sont imparties chez le primate et l'homme.

## 2. Implication anatomo-fonctionnelle des GB

### a. Les circuits fonctionnels des GB

Les premières études faites sur le circuit et l'implication des GB ont suggéré l'existence de 2 boucles distinctes : la boucle motrice et la boucle associative. La boucle motrice, dont le putamen est la structure d'entrée principale, reçoit des afférences du cortex sensori-moteur et en retour transmet l'information au cortex prémoteur. La boucle associative, dont le noyau caudé est la structure d'entrée, reçoit des afférences des aires associatives et renvoie les informations au cortex préfrontal (DeLong, Crutcher et al. 1983). Cette ségrégation des différentes voies de projection est renforcée par la topographie fonctionnelle (partie limbique, motrice et associative) au sein des différentes structures des GB. Par la suite, les études d'Alexander de 1986 ont montré l'existence d'au moins 5 circuits parallèles, cortex-GB-thalamus-cortex qui mettent en jeu les différentes aires du cortex frontal et différentes zones des structures des GB (Alexander, DeLong et al. 1986). Chacun de ces circuits correspond à un système responsable de l'exécution de fonctions différentes (figure 4) :

- Le circuit moteur permet la programmation, l'initiation et l'exécution du mouvement,
- Le circuit oculomoteur permet de la même façon la programmation, l'initiation et l'exécution des mouvements oculaires,
- Le circuit préfrontal dorso-latérale est impliqué dans la boucle cognitive et plus précisément dans les processus de mémorisation spatiale,
- Le circuit orbito-frontal latéral est également un système cognitif impliqué dans les processus d'adaptation comportementale,
- Le circuit limbique permet de relier les influences émotionnelles et affectives au comportement moteur.

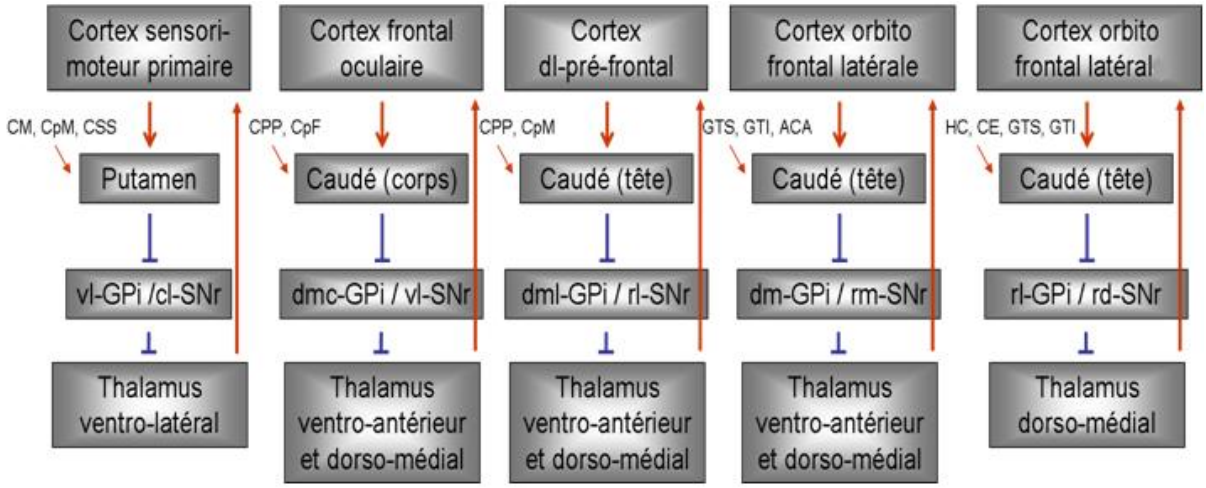



Figure 4 : Proposition d'organisation de 5 circuits thalamo-corticaux d'après Alexander, et al. en 1986. Chaque circuit implique une région spécifique du cortex cérébral, le striatum (le putamen et le caudé), le pallidum externe et interne (GPe et GPi), la substance noire réticulata (SNr) et le noyau subthalamique (NST). Les abréviations utilisées correspondent à : CM : cortex moteur ; CpM : cortex prémoteur ; CSS : cortex somato-sensoriel ; CPP : cortex pariétal postérieur ; CpF : cortex pré-frontal ; GTS : gyrus temporal supérieur : GTI : gyrus temporal inferieur; ACA : aire cyngulaire antérieure ; CH : cortex hippocampique ; CE : cortex enthorinal et les suivantes correspondes aux parties vl : ventro-latérale ; cl : caudo-latérale ; dm : dorso-médiale ; dmc : dorso-médiale caudale ; dml : dorso-médiale latérale ; rd : rostro-dorsale ; rl : rostro-latérale ; rm : rostro-médiale

Chacun de ces circuits passe par les GB mais ce sont différentes régions de ces structures qui vont être impliquées en fonction du circuit et au sein même de ces régions, on retrouve une organisation topographique des membres. Dans le cas du circuit moteur, les travaux de Alexander et Crutcher ont mis en évidence des projections différentes pour le bras, la jambe et la face (Figure 5) (Alexander and Crutcher 1990). Cependant l'organisation synaptique de ces différents circuits reste identique et plusieurs voies de propagation de l'information corticale ont été découvertes, au sein même du réseau des GB.

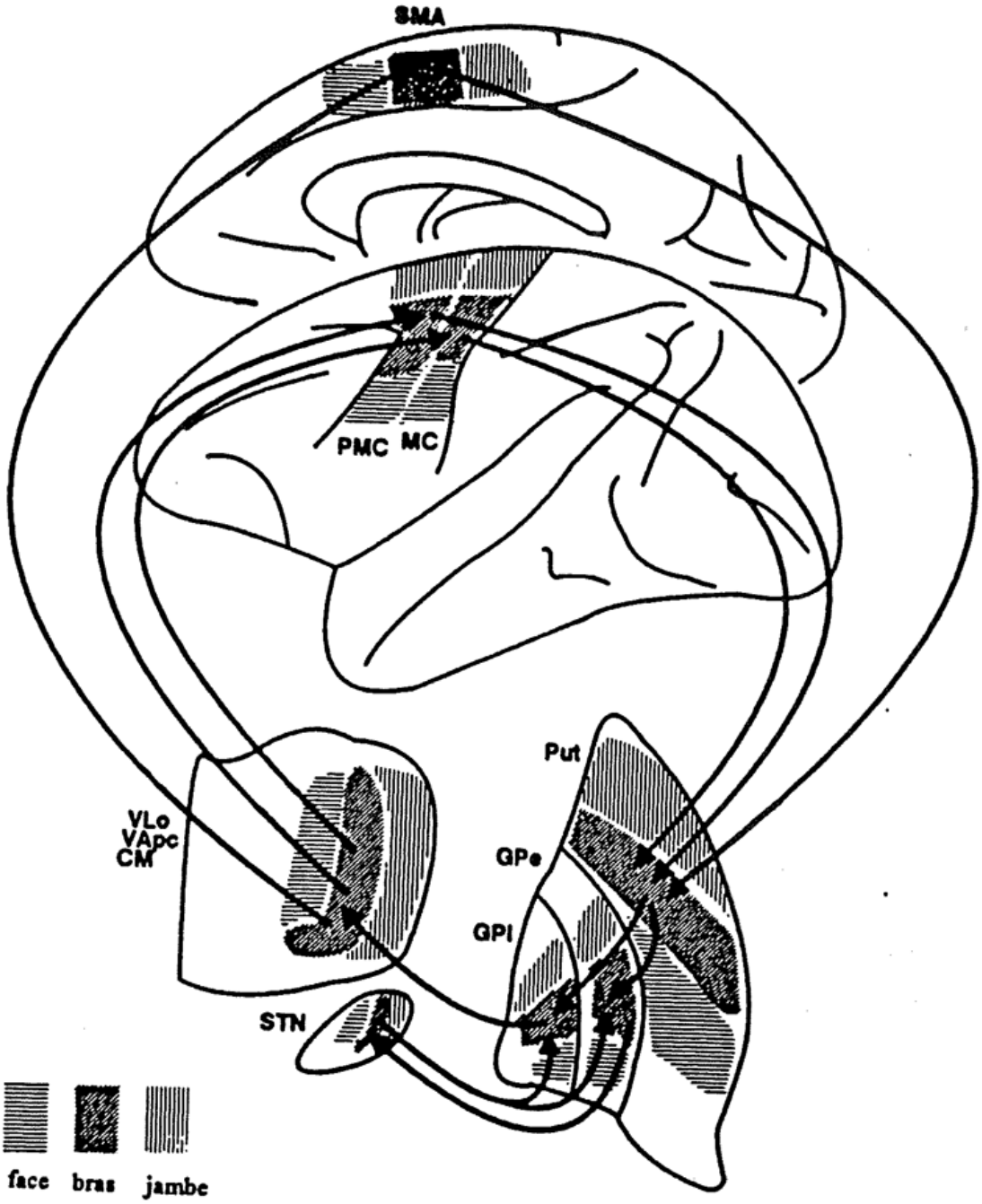



Figure 5 : Organisation somatotopique du circuit moteur d'après Alexander et Crutcher (1990). CM : centre médian ; GPe : segment externe du pallidum ; GPi : segment externe du pallidum ; MC : cortex moteur primaire ; PMC : cortex prémoteur ; Put : putamen ; SMA : aire motrice supplémentaire ; VApc : noyau ventral antérieur parvocellulaire ; VLo : noyau ventro-latéraloralis.

## b. Organisation fonctionnelles des circuits des GB

L'architecture anatomo-fonctionnelle des GB a fait l'objet de nombreuses recherches qui ont abouti au modele des GB qui distingue 2 voies, l'une dite directe et l'autre dite indirecte (Albin, Young et al. 1989). Dans ce modèle, le striatum reçoit les informations corticales et les transmet aux structures de sortie (SNr et GPi) via des voies directe et indirecte. Ces 2 voies prennent leur origine au niveau de 2 sous-populations différentes de neurones striataux. Ceux exprimant des récepteurs dopaminergiques D1 émettent une projection monosynaptique sur les structures de sortie et constituent la voie directe. Le second groupe de neurones striataux, exprimant des récepteurs D2, transfère également l'information aux structures de sortie mais par le biais de la voie indirecte. Cette voie est plus complexe, un premier relais se fait au niveau du GPe puis un deuxième au niveau du NST qui transmet au final l'information aux 2 structures de sortie. Cependant, cette ségrégation au niveau des neurones striataux a été remise en cause par la mise en évidence d'interconnexions entre ces 2 populations (Yung, Smith et al. 1996).

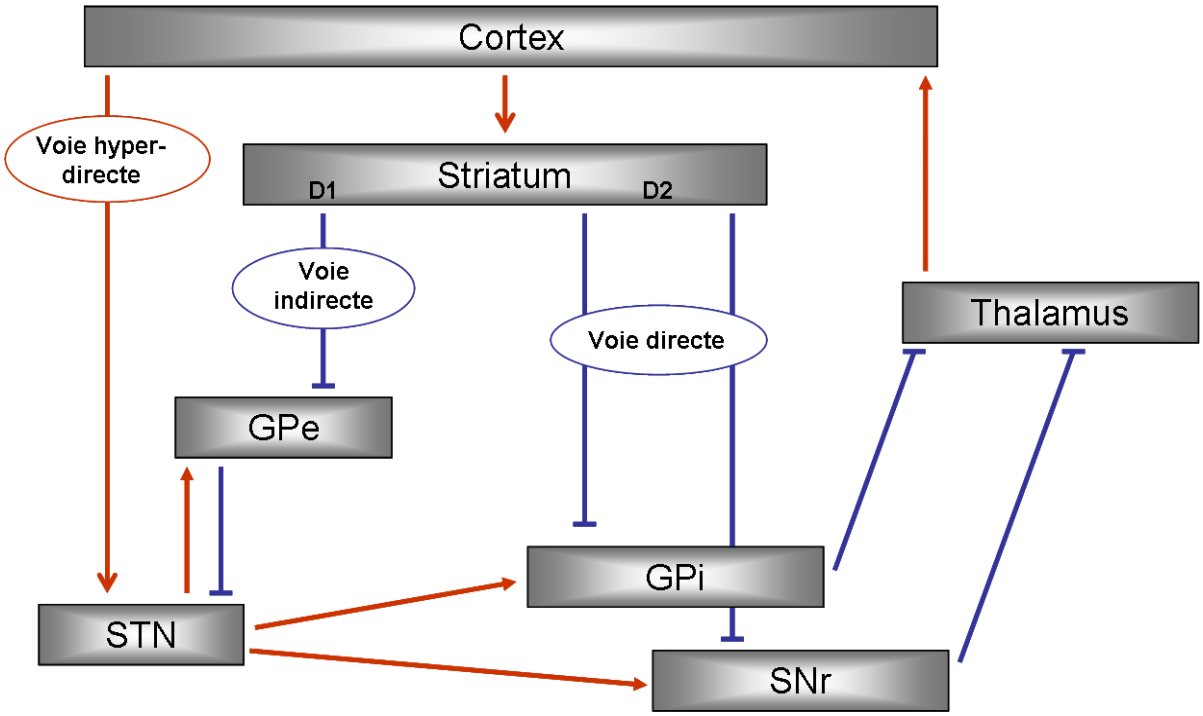



Figure 6 : Schéma du circuit des ganglions de la base, avec les voies hyper-directe, directe et indirecte. Les connexions inhibitrices sont représentées par un trait bleu et les connexions excitatrices par une flèche rouge.

Ce modèle fut par la suite complété par les travaux d'Albin et al qui mirent en évidence la présence d'une troisième voie de propagation au sein des GB et une seconde structure d'entrée (Albin, Young et al. 1995). Cette nouvelle voie est appelée la voie hyper-directe par opposition à la voie directe. Les informations corticales sont directement transmises au NST (qui devient ainsi la seconde porte d'entrée des GB) puis l'information va être directement envoyée aux structures de sortie. Cette nouvelle théorie met le NST dans une situation centrale et ambigüe puisqu'il est impliqué dans les voies hyper-directe et indirecte.

### c. La boucle NST/GPe

Les projections du NST sur le GPe ont été mises en évidence chez le primate (Nauta and Cole 1978; Kita, Chang et al. 1983; Canteras, Shammah-Lagnado et al. 1990) puis l'existence de connections réciproques entre le GPe et le NST a été trouvée chez le rat (Kita and Kitai 1994; Maurice, Deniau et al. 1998). L'activité au sein de cette boucle a été liée à l'activité corticale, lors de situations artificielles telles que des stimulations corticales puis cette activité a été retrouvée dans les états naturels de sommeil chez le rat (Magill, Bolam et al. 2000). L'activité au sein de ce complexe n'est pas entièrement dépendante de l'activité corticale puisqu'il a également été montré que le complexe NST/GPe était un système autonome, qui agissait comme un pacemaker central pour imposer un rythme d'oscillation au sein des GB. En effet, les neurones de ce complexe ont la particularité d'émettre des activités burstées oscillantes dont la fréquence d'oscillation est d'environ 4Hz et bien que ces 2 structures présentent des corrélations cellulaires, ce rythme ne se retrouve pas au sein des cross-corrélations. Ce constat suggère que ces oscillations sont dues aux propriétés de décharge des neurones de NST et GPe(Plenz and Kital 1999). Lors d'une forte inhibition, les neurones du NST répondent par un long potentiel post-synaptique inhibiteur qui est suivi par un important burst de rebond (Bevan, Wilson et al. 2000; Bevan, Magill et al. 2002). On peut donc envisager que ce burst permette d'aller activer le GPe via les projections glutamatérgiques NST/GPe et qu'en retour le GPe inhibe le NST, ce qui potentiellement donnera lieu à une nouvelle inhibition suivie d'un burst de rebond, permettant ainsi l'entretien de la boucle de synchronisation entre le NST et le GPe (Gatev, Darbin et al. 2006). Il est également intéressant de noter que les neurones interconnectés du NST et du GPe se projettent sur la même population de neurones du GPi et que ceci a été retrouvé pour les différentes parties fonctionnelles des structures du NST et de GPe (Shink, Bevan et al. 1996). Les voies directe et indirecte se projettent donc sur les mêmes neurones avec des effets opposés.

### d. Les projections du GPe sur les structures de sorties

De nombreuses études ont montré qu'une partie des neurones du GPe était liée aux structures de sortie. Des connections réciproques ont été mises en évidence entre le GPe et le GPi par une méthode de traceur chez le rat (Kincaid, Penney et al. 1991; Nakanishi, Kita et al. 1991; Bolam and Smith 1992; Kita and Kitai 1994) et chez le primate (Hazrati, Parent et al. 1990; Smith, Wichmann et al. 1994). Ainsi chez le primate, le GPi et la SNr reçoivent également des projections GABAérgiques provenant du GPE. Ces projections correspondent à 15% des afférences du GPi alors que 70% proviennent du striatum et 10% du NST (Shink and Smith 1995; Parent, Levesque et al. 1999; Nambu 2007).

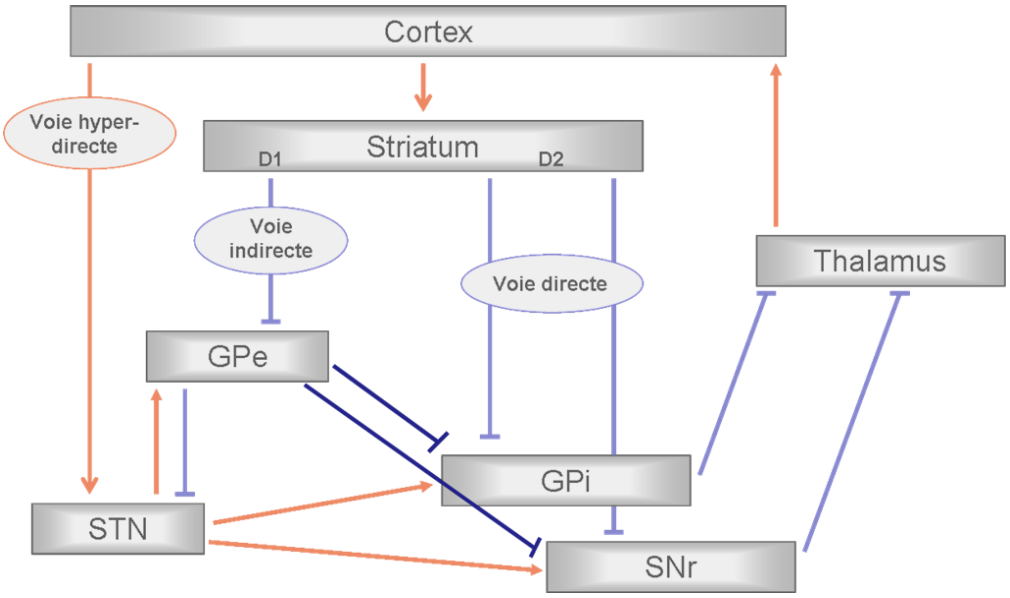



Figure 7 : Schéma du circuit des ganglions de la base avec les projections du GPe vers les structures de sorties. Les connexions inhibitrices sont représentées par un trait bleu et les connexions excitatrices par une flèche rouge.

De plus il a été montré que les neurones interconnectés entre le NST et le GPe innervaient la même population de neurones du GPi. La topographie de ces connexions respecte donc l'organisation fonctionnelle de ces différentes structures. Ainsi, les parties sensori-motrices du NST et de GPe sont interconnectées et se projettent toutes deux sur la partie sensori-motrice du GPi (Shink, Bevan et al. 1996).

### e. La boucle subthalamo-corticale

Le NST ne se contente pas de recevoir directement les informations corticales. En réponse, il renvoie des projections excitatrices sur le cortex sensori-moteur et préfrontal. La distribution topographique de ces projections suggère un circuit semi-ouvert car les neurones du NST peuvent recevoir des projections de zones corticales qu'ils n'innervent pas en retour (Degos, Deniau et al. 2008).

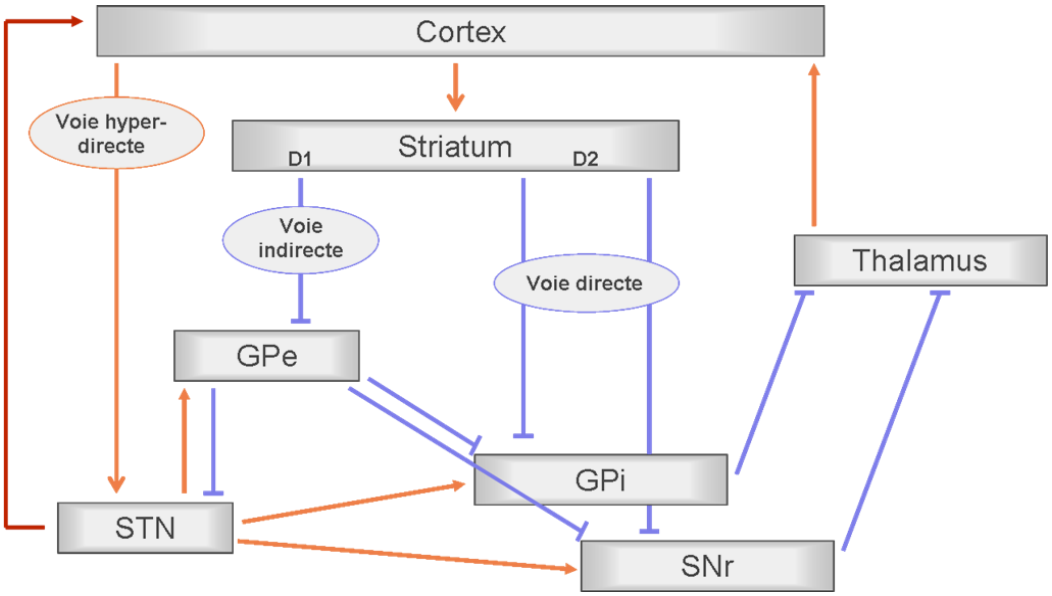



Figure 8 : Schéma du circuit des ganglions de la base avec la boucle subthalamo-corticale. Les connexions inhibitrices sont représentées par un trait bleu et les connexions excitatrices par une flèche rouge.

Cette nouvelle boucle pourrait jouer un rôle prépondérant dans certaines pathologies et être à l'origine de l'entretien d'un rythme pathologique au sein des GB (Degos, Deniau et al. 2008). Cette boucle vient d'être mise en évidence chez le rongeur et sa présence reste à confirmer chez le primate et l'humain. Cependant il a déjà été mis en évidence que le NST jouait un rôle majeur dans les troubles du mouvement tels que la maladie de Parkinson (Pk), les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) mais également dans l'épilepsie (Benabid, Koudsie et al. 2000; Chabardes, Kahane et al. 2002; Fontaine, Mattei et al. 2004). Dans ces différentes pathologies, le maintien en résonnance d'une oscillation pathologique peut être la source de symptômes comme le tremblement dans la maladie de Pk, un comportement dans les TOC et des crises dans le cas de l'épilepsie.

## 3. Implication des GB dans les crises d'épilepsie

Dès les années 70 l'implication des GB a été mise en évidence sur plusieurs modèles expérimentaux. Leur implication a été montrée, entre autres, à l'aide d'un marquage autoradiographique lors des crises motrices induites chez le rat (Collins, Kennedy et al. 1976) et lors d'une étude électrophysiologique sur le chat (Neafsey, Chuman et al. 1979). A partir de cette époque les GB ont été largement étudiés, leurs connexions clairement établies et leurs fonctions en partie élucidées. Ils ont pris alors une place prépondérante dans l'intégration des composantes du comportement. De par leurs fonctions et leur position sous-corticale, ils apparaissent comme des structures d'intérêt pouvant assurer une propagation, voire un contrôle, dans différents types de crises d'épilepsie. La propagation se définit comme étant la capacité d'une structure à relayer le signal paroxystique et à l'entretenir alors que le contrôle consiste en la capacité d'une structure à stopper ou à empêcher la survenue de la crise. Nous avons tenté ici de passer en revue les différentes études mettant en évidence le rôle des différentes structures des GB dans la propagation et le contrôle des crises.

### a. L'implication de la SNr

La SNr est la structure des GB dont le rôle en épilepsie a été le plus étudié chez le rongeur. La place qu'elle occupe au sein du circuit des GB du rongeur, où elle apparaît relativement volumineuse et où elle constitue la structure de sortie essentielle du circuit des GB, en a fait une structure de choix pour les études initiales.

#### i. Mise en évidence

- Les études électrophysiologiques

Les données électrophysiologiques par enregistrement direct des activités extracellulaires des GB sont rares et ont intéressé principalement le rat. Une étude électrophysiologique a montré une implication des neurones de la SNr, avec une activation de 50% et une inhibition de 30% des cellules de la SNr sur un modèle de crises focales induites par une injection de Pg chez le rat (Kaniff, Chuman et al. 1983). Récemment, d'autres données, obtenues sur un modèle de crises absences du rat (GAERS), ont également montré une augmentation de la fréquence de décharge dès le début de la crise s'accompagnant d'une modification du mode de décharge, l'activité devenant burstée et synchrone avec les pointes enregistrées au niveau cortical (Deransart, Hellwig et al. 2003). Une augmentation de la fréquence de décharge ainsi qu'une modification du mode de décharge se caractérisant par la survenue de burst, durant les crises,

ont également été retrouvées dans la partie postérieure de la SNr sur un modèle de rat présentant des crises induites par kindling (Bonhaus, Walters et al. 1986; Gernert, Fedrowitz et al. 2004). Malgré l'évidence de la corrélation entre ces bursts et la pointe EEG corticale, il a été montré sur ce même modèle que les bursts des neurones de la SNr survenant juste après une pointe corticale n'étaient pas corrélés à l'activité motrice provoquée par la crise (Bonhaus, Russell et al. 1991). En effet, cette activité burstée qui suivait la pointe ictale a également été retrouvée sur des animaux immobilisés. Les neurones de la SNr seraient donc impliqués dans la propagation des crises indépendamment de leur localisation au sein de la SNr et donc de leur implication fonctionnelle dans les boucles motrices.

- Les études pharmacologiques

Les études pharmacologiques de Gale et al. (Gale and Iadarola 1980) ont été à l'origine du concept du contrôle nigral des épilepsies. Ces auteurs ont en effet montré que l'injection d'un agoniste GABAérgique (Muscimol), au niveau de la SNr, bloquait d'une part les crises tonico-cloniques induites chimiquement (par injection de bicuculline et de pentylenetrazol) et d'autre part celles induites par des électrochocs (Iadarola and Gale 1982). Cet effet antiépileptique provoqué par l'inhibition chimique de la SNr a été retrouvé sur plusieurs modèles d'épilepsies généralisées chez le rat, dont les crises audiogènes (Millan, Meldrum et al. 1988), les crises limbiques induites par pilocarpine (Turski, Andrews et al. 1990 ; Turski, Cavalheiro et al. 1986), par kindling (Gernert and Loscher 2001), ou par électrochocs (Shehab, Simkins et al. 1996). Les modèles induits par injection de différentes molécules comme la PentyleneTetraZole (PTZ) (Iadarola and Gale 1982), le flurothyl (Sperber, Wurpel et al. 1989), l'acide kaïnique (KA) (Le Gal La Salle, Shen et al. 1984) et la bicuculline (Garant and Gale 1986) ont également été testés. Cet effet anti-épileptique de l'inhibition de la SNr a été aussi obtenu pour des modèles génétiques de crises généralisées non convulsives chez le rat GAERS (Depaulis, Vergnes et al. 1988; Depaulis, Snead et al. 1989; Moshe, Garant et al. 1995). Sur ce dernier modèle, il a été montré de plus un effet dose dépendant du muscimol en terme d'efficacité et de durée de l'effet anti-crises (Depaulis, Vergnes et al. 1988; Depaulis, Snead et al. 1989). Un résultat identique a été retrouvé sur un modèle de crises limbiques induites par kindling (McNamara, Galloway et al. 1984).

Cependant, ces données ont toutes été obtenues sur des modèles de rat et peu de données sont disponibles chez le primate. Seul Gale a montré, sur un modèle de crises induites par injection de bicuculline au niveau du cortex pyriforme, qu'une injection unilatérale et ipislatérale de

muscimol n'était pas suffisante pour diminuer les crises, alors qu'injectée bilatéralement elle entrainait une protection contre les crises (Gale 2004).

Malgré de nombreux résultats concluant à l'effet antiépileptique de l'inhibition de la SNr, certaines études ont mis en évidence qu'à forte dose le muscimol avait un effet pro-convulsivant (Moshe, Garant et al. 1995). De plus, il a été montré que l'injection nigrale de muscimol pouvait atténuer l'effet anticonvulsivant des benzodiazépines sur un modèle de crises induites par injection de bicuculline ; toutefois cet effet n'a pas été retrouvé pour les crises induites par injection de PTZ ou par électrochocs (Zhang, Rosenberg et al. 1991). Ces contradictions peuvent, en partie, être expliquées par le site de l'injection au sein de la SNr (Moshe, Garant et al. 1995). Lors d'une étude sur un modèle de crises cloniques, Moshe et al. (1995) ont identifié la partie antérieure comme étant anti-convulsivante et la partie postérieure comme pro-convulsivante. Cette distinction entre les 2 zones a été confirmée sur un modèle de crises généralisées induites par kindling (Gernert and Loscher 2001). De même, lors d'une étude faite sur un modèle d'électrochoc, une diminution des crises a été observée après inhibition de la partie postérieure de la SNr (Shehab, Simkins et al. 1996). Ainsi, alors que la partie postérieure de la SNr était considérée comme pro-convulsivante dans des modèles de crises cloniques et de kindling, elle avait un effet anticonvulsivant sur un modèle de crises généralisées induites par électrochocs. Il semblerait donc que cette distinction entre les zones pro- et anti-convulsivantes soit fonction du type de crises induites. Aucune étude n'a jusqu'à présent était réalisée sur la localisation des zones pro et anti-convulsivantes de la SNr chez le primate. Cependant la présence de cette ségrégation chez le rat laisse penser que cette distinction doit être encore plus marquée chez le primate et implique aussi le GPi très développé chez le primate.

### ii. La théorie du contrôle nigrale des crises

Sur la base de leurs résultats pharmacologiques, le groupe de Gale a élaboré la théorie du contrôle nigral des crises qui suppose que les connexions synaptiques de la SNr soient capables de modifier le comportement et la propagation des crises (Gale 1985). Ce système de contrôle nigral des crises inclue le NST, la SNr et les couches profondes du colliculus supérieur (SC) (figure 9).

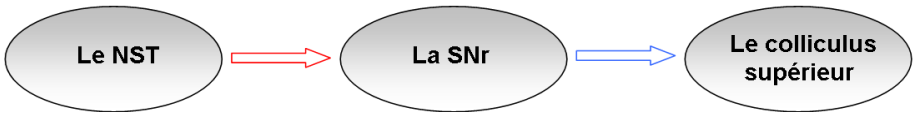



Figure 9 : Représentation des connexions mises en jeux dans le contrôle nigral des crises, la flèche rouge représente une activation et la flèche bleue une inhibition.

Dans ce modèle, le colliculus supérieur joue, par ces propriétés anti-convulsivantes, le rôle d'inhibiteur de crise qu'il faut donc activer pour interrompre la crise. Plusieurs moyens d'action sont possibles pour activer le colliculus : on peut directement inhiber la SNr et lever l'inhibition qui s'exerce dessus ou, encore plus en amont, inhiber le NST activateur de la SNr. En effet, le fait de diminuer l'activité du NST ou de la SNr, permettrait de désinhiber le colliculus supérieur et ainsi d'activer un effet anti-crises (Luders, Najm et al. 2004). L'effet anticonvulsivant du SC a été mis en évidence chez le rongeur, en montrant qu'une lésion bilatérale de ce noyau altérait de façon dramatique l'effet anticonvulsivant des injections intranigrales de muscimol sur un modèle d'induction de crise par électrochocs (Garant and Gale 1987). Cette théorie de désinhibition du SC a été testée en injectant un antagoniste GABAérgique (la bicuculline) directement au niveau du SC, ce qui prévenait l'apparition des crises toniques induites par électrochocs (Dean and Gale 1989), des crises limbiques (Gale, Pazos et al. 1993) mais également des crises généralisées non convulsives (Depaulis, Liu et al. 1990). Un élément supplémentaire venant étayer cette théorie est le fait que cet effet n'a pas été retrouvé sur les crises qui étaient résistantes à l'injection de GABA agoniste dans la SNr(Weng and Rosenberg 1992). Lors de cette étude, l'effet d'une injection de bicuculline a été testé sur 3 modèles de crises : un effet anticonvulsivant a été trouvé pour le modèle de crises induites par électrochocs mais aucun effet n'a été obtenu pour les modèles de crises induites par injection de PTZ et de bicuculline qui étaient résistants à l'injection de GABA agoniste dans la SNr.

Chez le primate, les couches profondes du SC n'ont pas encore fait l'objet d'étude portant directement sur l'épilepsie. Cependant, des études portant sur les saccades oculaires ont permis de montrer qu'une injection de muscimol au niveau de la SNr avait les mêmes effets qu'une injection de bicuculline au niveau du SC (Hikosaka and Wurtz 1985; Hikosaka and Wurtz 1985). Même si ces expériences ne démontrent pas le rôle anti-convulsiviant du SC chez le primate, elles prouvent néanmoins qu'une interaction fonctionnelle entre la SNr et le SC similaire à celle décrite chez le rongeur existe chez le primate.

Aucune autre donnée n'est disponible, à notre connaissance, sur le rôle antiépileptique éventuel d'une autre structure des GB.

iii. Les effets de la stimulation à haute fréquence

- Les données expérimentales

Les effets de l'inhibition pharmacologique de la SNr ont amené quelques équipes à tester les effets de la stimulation à haute fréquence, supposée inhibitrice des corps cellulaires, sur différents modèles de crises. La stimulation chronique bilatérale à haute fréquence (130Hz ; 60ms de durée de pulse; 200-2000µA d'intensité) avait un effet anticonvulsivant sur les crises tonico-cloniques induites par injection de flurothyl chez le rat (Velisek, Veliskova et al. 2002). Les mêmes effets ont été retrouvés sur un modèle de crises absences avec une stimulation aigue bilatérale de la SNr (60Hz ; 60ms ; max 300µA), cependant les auteurs ont constaté un phénomène d'échappement (Feddersen, Vercueil et al. 2007). Les crises qui survenaient durant la minute qui suivait l'application de la stimulation à haute fréquence ne pouvaient pas être bloquées par une nouvelle stimulation. Les auteurs considéraient cette période comme étant une période réfractaire au cours de laquelle le réseau de contrôle ne pouvait être réactivé. Ceci est en accord avec le fait que, sur ce même modèle de crises absences, une application chronique de ces paramètres de stimulation ne permettait pas de bloquer les crises et avait même tendance à les aggraver (Feddersen, Vercueil et al. 2007). Le modèle de crises induites par kindling a également été testé et dans 43% des cas, la stimulation aigue de 20 secondes de la SNr (130Hz, 60ms, 100-200µA) permettait de bloquer les crises (Shi, Luo et al. 2006). Un effet à long terme pouvait même être observé car cette stimulation pouvait avoir un effet protecteur face à un nouveau protocole de kindling et cet effet pouvait perdurer durant les 4 jours qui suivaient la stimulation.

- Les essais cliniques

Lors d'un protocole clinique effectué sur un patient atteint de myoclonique progressive, il a été montré qu'une stimulation à haute fréquence (SHF) de la SNr (160Hz, 90ms, 2,5-3V) diminuait de 50% les crises (Vesper, Steinhoff et al. 2007). L'emplacement des contacts de l'électrode leur a permis de tester la stimulation du NST ainsi que celle de la SNr et dans ce type de crises, la stimulation de la SNr s'est avérée plus efficace que celle du NST.

L'ensemble de ces résultats montre que, sur des modèles d'épilepsie très différents, la SNr est fortement impliquée dans la propagation mais également dans le contrôle des crises, même si cette implication est dépendante du site et du modèle. Cependant, les réseaux responsables du contrôle des crises d'épilepsies par la SNr ne sont pas encore clairement définis et des études sur le primate doivent encore être menées.

## b. L'implication du NST

Le NST est la structure centrale du système des GB, il reçoit des projections corticales et relaie directement l'information aux structures de sortie par la voie hyper-directe, mais il est également au centre de la voie indirecte et il est la seule source excitatrice au sein des GB. Nous avons vu précédemment que l'inhibition de la SNr avait un effet anticonvulsivant ; vu que cette structure reçoit des projections excitatrices du NST, il a donc été supposé que l'inhibition du NST reviendrait à une inhibition de la SNr.

### i. Mise en évidence

Les études électrophysiologiques

- Les données obtenues sur les modèles animaux

Dans le modèle génétique de crises absences du rat (GAERS), une modification de l'activité intracellulaire et extracellulaire des neurones du NST a été observée juste après la survenue d'une pointe corticale, sous la forme d'une brève inhibition suivie d'un rebond d'excitation (Paz, Deniau et al. 2005). D'autre part, la présence d'une forte synchronisation entre l'activité corticale et l'activité unitaire des neurones du NST permettrait d'entretenir les crises de type absence en propageant l'excitation corticale aux structures de sortie des GB.

De même, il a été observé une augmentation des synchronisations entre les cellules du NST et de la SNr , chez un modèle de TLE induit par kindling chez le rat, renforçant cette théorie de propagation de la crise depuis le cortex , vers le NST et la SNr (Shi, Luo et al. 2007). Lors de cette étude, ces 2 structures étaient compromises électriquement ; cependant au niveau temporel, et de façon inattendue, le NST était compromis après la SNr qui était, quant à elle, compromise en même temps que le cortex somato-sensoriel. Or, selon le schéma des GB et en accord avec les travaux de Deniau et al, le NST aurait dû être compromis plus précocement, du fait de l'existence d'une voie hyper-directe. Les auteurs présentaient cette propagation de

la crise comme étant peut être spécifique aux TLE et proposaient d'étudier ce réseau des GB sur d'autres types de crises.

Dans un modèle de crises absences, une étude électrophysiologique a montré une forte implication du NST, au niveau unitaire, renforcé par une forte cohérence entre l'activité corticale et les LFP du NST (Magill, Sharott et al. 2005). Cette augmentation significative de la cohérence était visible pour des fréquences comprises entre 3 et 40 Hz avec une dominance entre 7 et 8 Hz correspondant à l'oscillation majoritaire enregistrée au niveau du cortex et 2,7 ms plus tard au niveau du NST. Les neurones du NST semblent donc être très rapidement impliqués dans ce modèle de crises absences, en accord avec le schéma anatomo-fonctionnel des ganglions de la base et contrairement à ce qui a été trouvé sur le modèle de TLE (Shi, Luo et al. 2007).

L'ensemble de ces résultats électrophysiologiques (unitaire et LFP) montre une forte implication du NST dans différents types de crises consistant en un recrutement d'une importante population des neurones de cette structure.

- Les données cliniques

Suite à l'implantation des électrodes de stimulation chronique (Medtronic, mineapolis, USA) au sein du NST chez quelques patients épileptiques implantés, il a été possible d'enregistrer l'activité des LFP au niveau du NST et l'activité EEG corticale. Il a ainsi été montré que la fréquence de décharge des 113 neurones du NST enregistrés chez 2 patients atteints de crises frontales suite à une encéphalopathie, était de 7,8±8,5Hz et que leurs modes de décharge ne semblaient présenter aucune oscillation (Montgomery 2008). Un lien entre l'activité corticale et l'activité électrophysiologique du NST a été confirmé chez 4 patients épileptiques (Dinner, Neme et al. 2002). Par contre, Hamer et al. n'ont pas retrouvé de cohérence entre l'activité corticale et celle du NST, chez 1 patient présentant des crises motrices focales (Hamer, Luders et al. 2003). Toutefois, il est important de souligner que ce résultat a été obtenu sur un patient unique et qu'aucune véritable analyse de cohérence entre les signaux n'a pu être menée car, les données EEG et LFP étaient acquises par des systèmes distincts.

Les études pharmacologiques

Il est apparu que l'inhibition pharmacologique du NST, par une injection bilatérale d'un agoniste GABAérgique (muscimol), présentait un effet antiépileptique sur des crises absences chez le rat (Deransart, Marescaux et al. 1996). La diminution des crises par inhibition pharmacologique bilatérale du NST (par injection de muscimol) a également été retrouvée sur

des modèles de crises cloniques induites par flurothyl et de crises limbiques induites par bicuculline (Veliskova, Velsek et al. 1996; Dybdal and Gale 2000). Dans le cas des crises cloniques, l'injection unilatérale était suffisante pour induire un effet anticonvulsivant significatif alors que, dans le cas des crises limbiques, une injection bilatérale était nécessaire. Dans le cas des crises toniques induites par électrochocs, aucun effet anticonvulsivant n'a pu être décelé après une injection bilatérale de muscimol dans le NST (Shehab, Ljubisavljevic et al. 2006).

## ii. Les effets de la stimulation à haute fréquence et des lésions du NST

- Les données expérimentales

Les techniques de lésion et de stimulation du NST ont permis d'obtenir un effet antiépileptique chez le GAERS (Vercueil, Benazzouz et al. 1998). Lors de cette étude, il a été montré qu'une lésion bilatérale de ce noyau permettait de réduire les crises de 60% et que la stimulation bilatérale aigue du NST (130 Hz, 60ms de durée de pulse, 0-300µA) permettait de stopper les crises alors que la stimulation unilatérale n'avait aucun effet. L'effet de cette stimulation bilatérale était tout de même transitoire puisque, lors d'une stimulation continue de 10 minutes, les crises réapparaissaient au bout de 2 minutes. Cependant, cet effet thérapeutique, obtenu sur un modèle de crises absence, n'a pas été confirmé sur un modèle de crises toniques induites par électrochocs (Shehab, Ljubisavljevic et al. 2006).

Lors de cette étude, la lésion chimique bilatérale du NST (par injection de KA ou d'acide iboténique) et la stimulation à haute fréquence du NST (130Hz et 256Hz) n'avaient pas entrainé d'amélioration sur les crises toniques induites par électrochocs. Les effets de la simulation du NST semblent être fonction du modèle puisque, par ailleurs, une diminution de la durée des généralisations secondaires a été trouvée sur un modèle de crises limbiques induites par injection de KA, lors d'une stimulation unilatérale du NST (Usui, Maesawa et al. 2005). Cet effet sur la généralisation secondaire ne s'accompagnait pas pour autant d'un effet positif sur les crises focales dont la durée était augmentée. Cependant, la stimulation était unilatérale et il aurait été intéressant de connaître les effets de la stimulation bilatérale sur ce type de crises. Ainsi, sur un modèle crises focales motrices induites par Penicilline G (Pg) la stimulation bilatérale aigue du NST (130Hz, 100ms, 300-450µA) n'a pas permis de bloquer les crises (Chabardes 2006). Au cours de la stimulation, une diminution de l'amplitude des pointes a tout de même pu être observée ainsi qu'une modification du mode de décharge des

pointes ictales qui devenaient burstées au bout de quelques minutes de stimulation. Il a été supposé que la stimulation pouvait être assimilée à une désynchronisation du système qui se mettrait en place progressivement. La validation de cette hypothèse nécessiterait donc de tester dans des conditions similaires une stimulation chronique. Les paramètres de la stimulation présentaient également un effet sur l'efficacité de la stimulation (Lado, Velisek et al. 2003). Ainsi, la stimulation bilatérale du NST à 130Hz augmentait de façon significative le seuil de déclenchement des crises tonico-cloniques induites par injection de flurothyl alors que la stimulation à 800Hz le diminuait et que la stimulation à 256 Hz n'induisait aucun effet. Il semblerait donc que les très hautes fréquences, au delà de 500 Hz et qui ne sont jamais utilisées en clinique humaine, soient plus efficaces du moins sur certains modèles expérimentaux.

- Les données cliniques

Les résultats plutôt encourageants obtenus sur les modèles animaux ainsi que le succès de l'application de la stimulation à haute fréquence pour la maladie de Pk ont été à l'origine de protocoles cliniques d'évaluation de la SCP dans les épilepsies. La SHF du NST est un traitement chirurgical appliqué avec succès chez les patients parkinsonien depuis les années 90 (Limousin, Pollak et al. 1995). Ce traitement, dont le fonctionnement est réversible pourrait être envisagé comme une nouvelle thérapeutique pour les épilepsies pharmacorésistantes dont l'exérèse du foyer épileptique n'est pas envisageable (Benabid, Koudsie et al. 2001). Les premiers résultats obtenus sur une patiente atteinte de dysplasie de la région motrice ont été impressionnants avec une diminution d'environ 80% des crises (Benabid, Minotti et al. 2002). Cependant, les résultats suivants montraient des améliorations beaucoup moins nettes. Il a ainsi été montré, lors d'une étude réalisée sur 5 patients, que le type d'épilepsie avait un impact déterminant (Chabardes, Kahane et al. 2002). Les patients atteints d'une épilepsie de la région centrale montraient une nette amélioration (de 67 à 80%) alors qu'elle n'était que partielle pour le patient atteint d'une épilepsie myoclonique sévère et qu'aucune amélioration n'avait été notée pour le patient atteint d'une épilepsie fronto-insulaire. Des résultats mitigés analogues ont été retrouvés sur 4 patients atteints d'épilepsies frontales et temporales. : une diminution de la fréquence des crises de 42 et 75% n'a été constatée que sur 2 patients sur 4 (Neme, Montgomery et al. 2004). Cette différence entre les patients n'était pas due aux types d'épilepsie puisque l'un des patients était atteint d'une épilepsie du lobe temporal et l'autre d'épilepsie du lobe frontal. Ces patients rapportaient

également une diminution de la durée et de la sévérité des crises. L'amélioration était également modérée lors d'une étude faite sur 2 patients atteints de crises frontales avec une diminution de 50% et 33% des crises, cependant les crises étaient devenues plus sévères et détérioraient la qualité de vie des patients (Handforth, DeSalles et al. 2006).
La variabilité de ces résultats nous rappelle la complexité et l'hétérogénéité des différentes formes d'épilepsies mais les résultats positifs nous laissent penser que cette technique pourrait être envisagée dans certains types d'épilepsie comme notamment, comme nous l'avons souligné précédemment, dans le cas des épilepsies de la région motrice qui sont pharmaco-résistantes et dont l'exérèse du foyer n'est pas envisageable.

## c. L'implication du striatum dans les crises d'épilepsie

Les différentes parties du striatum n'étant pas différenciées chez le rat, les résultats obtenus sur ces modèles concernaient le striatum dans son ensemble alors que sur les modèles de chats ou de primates ainsi que chez l'homme, une distinction était faite entre le noyau caudé et le putamen.

### i. Mise en évidence

#### Les études électrophysiologiques

Il a été montré que plus de 80% des neurones de la tête du noyau caudé augmentaient leurs fréquences de décharge et devenaient burstés durant les crises induites par injection de Pg chez le chat (Neafsey, Chuman et al. 1979). Cette augmentation de la fréquence de décharge des neurones striataux se retrouvait lors d'enregistrement sur des tranches obliques (préservant les connexions entre le striatum et le cortex frontal) après application de bicuculline au niveau cortical et cette activité était corrélée avec les bursts corticaux (Bracci, Centonze et al. 2004). Des pointes et des ondes lentes ont également été observées dans le striatum de rat présentant des crises généralisées non convulsives et ces pointes étaient très étroitement corrélées dans le temps avec les décharges corticales (Vergnes, Marescaux et al. 1990).

Les études pharmacologiques

L'injection d'un antagoniste GABAérgique (la bicuculline) dans le striatum est apparue présenter un effet préventif sur les modèles de crises induits chez le rat par injection de bicuculline au niveau du cortex pyriforme, des injections systémiques de pilocarpine, de bicuculline et de KA(Turski, Cavalheiro et al. 1989). L'effet anticonvulsivant de l'injection striatale de bicuculline sur le modèle de crises induites par la pilocarpine chez le rat n'était pas dépendant du site de l'injection et pouvait être stoppé par une injection de GABA agoniste (muscimol) au niveau du striatum (Turski, Diedrichs et al. 1991). Cet effet se mettait en place au cours du développement puisqu'il n'a pu être retrouvé sur un modèle de crises induits par pilocarpine que sur des rats âgés d'au moins 4 semaines (Cavalheiro, de Feo et al. 1992). Ces résultats suggèrent que la crise pourrait être modulée en agissant sur les neurones striataux GABAérgiques. Il a alors été supposé que le maintien des crises serait dû à une altération de la transmission GABAérgique au sein des GB. Cependant, des études imminohistochimiques ont montré, sur un modèle de crises induites par kindling, que le nombre de neurones GABAérgiques n'était diminué ni dans la SNr (Freichel, Ebert et al. 2004) ni dans le striatum (Loscher, Schirmer et al. 2006) suggérant leur atteinte fonctionnelle plutôt que leur dégénérescence.

## ii. Les effets de la stimulation à haute fréquence et des lésions du striatum

- Les données expérimentales

Lors de la lésion de la tête du noyau caudé, une tendance à l'augmentation de la fréquence des crises a été observée sur un modèle de crises motrices induites par injection d'alumine chez le primate (Oakley and Ojemann 1982). Paradoxalement, chez le rat, la lésion du striatum par injection d'acide iboténique augmentait de façon significative le nombre de stimulations nécessaires pour induire des crises par kindling et permettait également de diminuer nettement le nombre de crises induites par kindling, cette diminution étant proportionnelle à la taille de la lésion (Yamada, Mori et al. 2002). On voit donc que la lésion du striatum peut avoir soit un effet anticonvulsivant soit un effet pro-convulsivant en fonction de l'espèce animale utilisée.

Une tendance à la diminution de la fréquence des crises a été obtenue lors de la stimulation chronique à haute fréquence de la tête du noyau caudé (100Hz, 1ms, 1-4mA) sur un modèle de crises motrices induites par injection d'alumine chez le primate (Oakley and Ojemann 1982). Par contre l'application de ces mêmes paramètres de stimulation avec une alternance

on/off de 10 minutes avait tendance à augmenter la fréquence des crises. Cette absence d'effet marqué peut être expliquée par le choix de stimuler le caudé lors de crises focales motrices. En effet, le cortex sensori-moteur se projette essentiellement sur le noyau caudé chez le chat alors que chez le primate, comme nous l'avons vu précédemment, la boucle sensori-motrice implique majoritairement le putamen. Ce constat est en accord avec l'étude d'autoradiographie faite sur un modèle de crises focales motrices chez le primate qui ne montrait aucune implication du noyau caudé mais au contraire une forte implication du putamen, ainsi que du GPe, GPi et de la SNr (Hosokawa, Kato et al. 1983).

- Les données cliniques

En 1997, Chkhenkeli et al. ont rapporté les premiers essais de stimulation à basse fréquence de la tête du noyau caudé sur 74 patients, et 24 patients et ils montraient des résultats concluants avec une diminution de l'activité interictale et un arrêt des généralisations (Sramka and Chkhenkeli 1990; Chkhenkeli and Chkhenkeli 1997). L'étude suivante faite sur 38 patients a confirmé que la stimulation à basse fréquence de la tête du noyau caudé supprimait les crises subcliniques et réduisait la fréquence des crises généralisées, partielles et secondairement généralisées (Chkhenkeli, Sramka et al. 2004). Ces résultats sont toutefois à prendre avec précaution puisqu'aucune de ces études n'avait de contrôle.

## d. L'implication du Pallidum

Le GPi est la seconde structure de sortie du circuit des GB. Cependant, contrairement à la SNr qui a fait l'objet de nombreuses recherches, peu d'études se sont intéressées au pallidum. Cette faible disponibilité de données est probablement dû au fait que, dans la majorité des cas, les crises étaient induites sur des modèles de rat, dont la principale structure de sortie du circuit des GB est la SNr.

### i. Mise en évidence

Les études électrophysiologiques

Une modification de plus de 75% des neurones du noyau endopédonculaire (l'équivalent du GPi) a été observée lors de crises focales motrice induites par Pg chez le chat (Neafsey, Chuman et al. 1979). Ces neurones pouvaient être divisés en 2 groupes, ceux qui étaient inhibés durant la crise et ceux qui étaient activés. Par la suite, les auteurs ont montré qu'une

lésion de la tête du noyau caudé diminuait fortement le nombre de neurones du noyau endopédonculaire ou GPI impliqués durant la crise (Chuman and Neafsey 1983). En effet, seulement 18% des neurones montraient une modification de leurs fréquences de décharge avec 14% de neurones activés et 4% inhibés. Ces résultats suggèrent d'une part une implication du GPi dans les crises mais également une forte implication des projections striatales dans la propagation de la crise.

Les études métaboliques

Une augmentation de glucose au niveau du GPe et du noyau entopédonculaire (équivalent du GPi) mais également de la SNr a pu être mise en évidence sur 3 modèles de myoclonies généralisées induites par des agents cholinergiques chez le rat (Scremin, Shih et al. 1998). De même, une augmentation de la consommation de glucose a été observée dans ces 3 structures sur un modèle de crises focales secondairement généralisées induites par injection d'acide kaïnique au niveau du GPe de rat (Sawamura, Hashizume et al. 2002). Une augmentation de glucose a été également retrouvée dans le pallidum lors de crises focales motrices induites par Pg chez le primate, ainsi qu'au niveau du putamen et de la SNr (Hosokawa, Kato et al. 1983). Cette implication du pallidum a également été mise en évidence lors d'une étude d'imagerie menée sur des patients atteints de crises motrices (Fukuda, Masuda et al. 2006). A contrario, aucune modification de glucose n'a pu être notée sur 12 patients atteints de TLE alors qu'une altération dopaminergique avait été trouvée au niveau du noyau caudé, du putamen et du NST (Bouilleret, Semah et al. 2008).

## ii. Les effets de la stimulation à haute fréquence et des lésions du pallidum

- Les données expérimentales

Il a été montré que la lésion du GPe par injection de KA chez des rats sains entrainait le développement de crises focales secondairement généralisées. Dans les heures qui suivaient la lésion, les crises diminuaient pour disparaître complètement 18 heures après la lésion et aucune crise spontanée n'a été détectée durant les 30 jours qui ont suivi la lésion (Sawamura, Hashizume et al. 2002). A contrario, la lésion du GPi ne modifiait pas les crises focales

motrices induites par injection de Pg au niveau du cortex moteur de primates, par contre la stimulation (à basse fréquence) du GPi provoquait un épisode critique maximal durant la totalité de la stimulation soit 90 secondes (Hosokawa, Iguchi et al. 1980).

- Les données cliniques

Aucune donnée clinique n'est actuellement disponible sur la stimulation ou la lésion du pallidum.

L'ensemble de ces données nous montre à quel point les implications des GB en épilepsie peuvent être dépendantes du type de crise étudiée. L'étude de Rektor confirmait cette idée, en montrant que l'implication électrophysiologique du striatum et de pallidum chez des patients atteints de TLE était dépendante de la propagation corticale de la crise (Rektor, Kuba et al. 2002). En effet, Les structures des GB n'étaient impliquées que lorsque les crises se propageaient au niveau du lobe frontal.

## Conclusion

L'ensemble des données exposées ci-dessus confirme que les GB sont souvent impliqués durant les crises, mais que la nature de cette implication varie en fonction du type de crise, les crises notamment motrices paraissant fortement liées à leur implication des. Cette revue de la littérature soulève quelques questions et commentaires :

1) La plupart des ces études ne permet pas d'aboutir à une vue globale du réseau de propagation des crises puisque seulement 1 ou 2 structures des GB étaient étudiées simultanément. Il est donc essentiel d'étudier, pour un type de crises donné, les modifications sur l'ensemble du réseau.

2) Il est important de déterminer si les modifications des GB sont dues aux crises elles-mêmes ou aux mouvements qu'elles induisent : ce distinguo est d'autant plus nécessaire dans le cas des épilepsies motrices pour lesquelles des mouvements toniques, cloniques ou dystoniques sont produits par activation de la région rolandique

3) Il est nécessaire de mieux apprécier la réelle implication des GB : s'agit-il de la simple propagation d'une activité synchrone transmise par les voies directes et plus précisément par la voie hyper-directe ou bien s'agit-il d'un phénomène plus complexe dans lequel les GB joueraient un rôle actif sur cette propagation, l'exacerbant ou la bloquant. La réponse à cette dernière question serait particulièrement importante en thérapeutique.

# 3. Les modèles animaux en épilepsie

Les modèles animaux sont indispensables pour mieux appréhender les mécanismes des pathologies. *L'American National Research Council Committee on Animal Models for Research and Aging* a formulé la définition suivante : « *En recherche biomédicale, un modèle animal permet l'étude de données de référence sur la biologie ou le comportement, sur lequel on peut étudier un processus pathologique spontané ou induit, celui-ci ayant un ou plusieurs aspects communs avec un phénomène équivalent chez l'humain ou d'autres espèces animales.* ». Bien que les modèles permettent de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes biologiques, leurs approches demeurent néanmoins réductrices et leurs limites doivent toujours être prises en compte. Un modèle reste donc une préparation simplifiée qui ne reproduit en aucun cas l'ensemble des caractéristiques d'une pathologie. L'évaluation d'un modèle peut se faire selon 3 critères principaux : l'isomorphisme ou similarité des symptômes, la prédictivité ou efficacité pharmacologique et enfin l'homologie ou similarité étiologique. Le manque de certitude sur l'étiologie de la plupart des épilepsies et le caractère induit de la majorité des modèles ne permettent généralement pas de conclure de façon certaine sur ce critère. Il n'existe donc pas de modèle parfait mais des modèles qui vont être plus ou moins adaptés à chaque cas.

## Le choix de l'espèce

Le choix du modèle va être dépendant du niveau d'étude, de l'infra-cellulaire à l'animal entier, de la pathologie, du but de l'étude ainsi que des contraintes expérimentales. Le choix de l'espèce, pour des raisons éthiques, se porte préférentiellement vers l'espèce la moins avancée. Cependant, afin de pouvoir transposer certaines hypothèses à la pathologie humaine, et notamment aux mécanismes mis en jeux lors de certaines pathologies, une forte proximité phylogénétique s'avère nécessaire. D'autre part, nous avons vu précédemment que les structures des GB étaient fortement impliquées dans la propagation et le contrôle des crises chez le rat mais les dissemblances au sein de ce circuit entre le rat et l'homme peuvent expliquer en partie les difficultés de transfert thérapeutique d'une technique neurochirurgicale du rat vers l'homme. L'hétérogénéité des résultats obtenus jusqu'à présent chez l'homme par l'application de la SHF nous pousse à aller plus loin dans l'analyse et la connaissance du fonctionnement des GB dans l'épilepsie et de leur rôle éventuel comme circuit de contrôle.

Dans le but de proposer à terme une nouvelle approche thérapeutique pour les patients atteints de ce type d'épilepsie, nous avons donc décidé d'étudier l'implication de ce réseau des GB sur le modèle primate non humain dont les caractéristiques anatomiques des GB sont similaires.

L'utilisation du modèle primate est l'objet de débats au sein de la communauté scientifique et civile, les opposants dénonçant un manque d'éthique lié à ce type d'expérimentation et les partisans arguant que les études sur les primates sont indispensables afin de transposer efficacement les résultats à l'humain.

Ce dernier argument est d'autant plus valable dans les disciplines telles que les neurosciences, les études pharmacologiques et toxicologiques. Les opposants s'appuient sur la non correspondance de certains résultats entre le primate et l'humain mais ne prennent pas pour autant en compte les nombreux cas qui ont permis de faire avancer la recherche. Ainsi les études sur la maladie de Pk ont permis la mise au point d'une nouvelle thérapie directement applicable à l'humain en se basant sur les connaissances acquises chez le singe MPTP (Bergman, Wichmann et al. 1990; Benazzouz, Gross et al. 1993; Benazzouz, Boraud et al. 1996). Il est primordial de souligner que, dans ce cas précis, la démonstration d'une efficacité de la SHF du NST chez le rat aurait été difficile, tant les symptômes de la maladie de parkinson chez le rat sont éloignés de ceux rencontrés chez le patient.

En ce qui concerne notre étude, il est intéressant de préciser qu'elle vient à la suite de nombreuses autres réalisées chez le rongeur et qui ont permis de jeter les bases d'une réflexion sur le rôle des GB en épilepsie. Les limites de cette espèce, en ce qui concerne l'application thérapeutique potentielle chez l'homme, rendent légitime notre recherche sur le primate ; le choix du modèle primate n'étant donc absolument pas redondant.

Cependant il est important de noter que la justification biologique de l'utilisation de tels modèles ne dispense en aucun cas d'une éthique très rigoureuse et de la prise en compte des contraintes expérimentales et des éventuelles souffrances subies par les animaux. Le nombre d'animaux impliqués n'est dans aucune mesure le même lorsqu'il s'agit d'études chez le primate ou chez le rongeur. Il est nécessaire de poursuivre les efforts et le développement de nouvelles technologies ayant pour but de s'abstenir d'utiliser des modèles animaux : les analyses in vitro portant par exemple sur la culture de neurones ou encore les analyses sur les réseaux de neurones. Mais, ces démarches, capitales en neurosciences fondamentales, s'avèrent largement insuffisantes au niveau d'une recherche pré-clinique, expérimentant notamment une technique chirurgicale et qui plus est, sur le cerveau.

## Le choix du mode d'induction

La disponibilité de nombreux modèles d'épilepsies reflète d'une part l'hétérogénéité des épilepsies mais montre également qu'aucun de ces modèles ne permet de reproduire à l'identique la pathologie humaine. En effet, le chapitre précèdent a montré qu'il existe un très grand nombre d'épilepsies très différentes les unes des autres. Notre intérêt s'est porté plus précisément sur les épilepsies focales de la région motrice dont on a vu précédemment qu'elles sont souvent pharmaco-résistantes et chirurgicalement inopérables sans créer des déficits permanents invalidants.

Plusieurs catégories de modèles sont capables d'induire des crises focales et nous distinguerons notamment les vecteurs agissant sur la régulation des systèmes excitateurs et inhibiteurs, des vecteurs métalliques, génétiques et des techniques d'embrasement. Un même agent peut être utilisé pour des préparations in *vitro* ou *in vivo* et induire des crises focales ou généralisées. En effet, en fonction du mode d'injection (systémique ou local), de l'espèce et de la dose, le modèle de crises peut être très variable. Nous ne détaillerons pas les modèles *in vitro* dont l'intérêt est une approche des mécanismes au niveau intra-cellulaire et moléculaire mais qui ne permettent pas l'étude d'un réseau dans son ensemble. Nous présenterons donc de façon non exhaustive une partie des modèles animaux de crises d'épilepsies décrits dans la littérature, avec un intérêt plus particulier centré sur les modèles de crises focales pouvant être induites sur le primate.

## 1. Les vecteurs moléculaires agissant sur les systèmes inhibiteurs et excitateurs

La transmission neuronale se fait par des voies inhibitrices et excitatrices ; la modulation de ces voies permet d'induire des crises d'épilepsies en facilitant l'excitabilité ou en affaiblissant l'inhibition. Ainsi la modulation du système nerveux central (SNC) par la modération de la voie inhibitrice ou le renforcement de la voie excitatrice permet d'induire des crises. La modulation de ces voies se fait principalement par des agents chimiques qui vont se fixer directement sur les récepteurs et permettent ainsi de renforcer ou de modérer ces systèmes. Les principaux neurotransmetteurs de ces voies sont respectivement le système GABAérgique pour la voie inhibitrice et le système cholinergique (excitateur au niveau du SNC) et glutamatérgique pour la voie excitatrice.

## a. Les vecteurs modulant la voie inhibitrice : le système GABAérgique

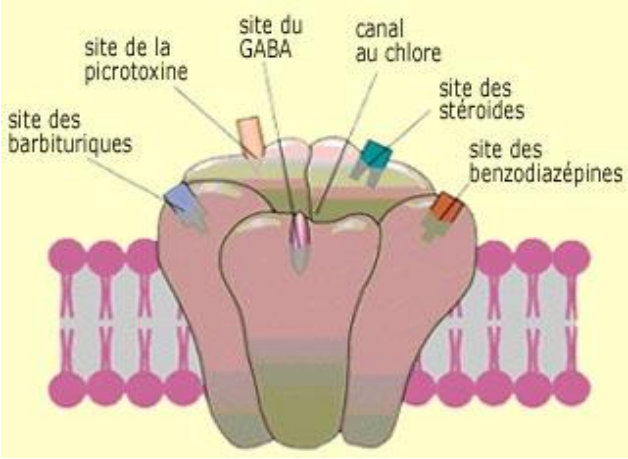



Figure 10 : Représentation schématique d'un récepteur GABA et de ses sites d'actions.

Les agents chimiques induisant les crises vont agir principalement sur le récepteur GABA qui est le principal inhibiteur du système nerveux central. Ces substances sont dites modulatrices car elles diminuent ou augmentent l'effet du GABA en se fixant de façon spécifique sur son récepteur.

- Le pentylènetétrazol (PTZ)

Le PTZ est un antagoniste GABAérgique qui se fixe sur le site du des récepteurs GABAa, il peut être utilisé pour induire des crises *in vitro* et *in vivo*. Son application sur des tranches d'hippocampe de souris permet de reproduire les crises hippocampiques similaires à celles survenant lors de crises d'épilepsies du lobe temporal (TLE), alors que son injection par voie intraveineuse (IV) entraîne des myoclonies qui peuvent par la suite se généraliser en crises tonico-cloniques. D'autre part, les injections intra-péritonéales (IP) de PTZ créent un modèle d'épilepsie généralisée non convulsivant de type absence. Ce modèle *in vivo* a pu être utilisé sur différentes espèces telles que le rat (Szyndler, Piechal et al. 2006), le chat (Magistris, Mouradian et al. 1988) et le primate (Marcus and Watson 1967), avec toutefois des effets variables d'une espèce à l'autre. En effet, d'après (Marcus and Jacobson 2007) alors que le PTZ induit des crises généralisées d'emblée chez le chat, il provoque chez le primate une progression des crises qui débutent au niveau moteur et qui se généralisent par la suite. Des arguments tels que l'évolution phylogénétique du cerveau mais également un effet de dépendance à la dose, ont été envisagés pour expliquer l'origine de ces divergences.

- La bicuculline

La bicuculline est un antagoniste GABAérgique agissant sur le site GABA des récepteurs GABAa, elle a principalement été utilisée sur le rongeur. Son injection IP a permis d'induire des crises néocorticales focales (Zouhar, Mares et al. 1989) et de mettre au point un modèle de crises focales motrices chez de jeunes rats alors que son injection dans le cortex pyriforme de rats entraînait la survenue de crises limbiques (Blandini, Fancellu et al. 2006). Elle n'a été que très peu utilisée pour les études sur le primate bien que son injection en IV permette d'induire un *status epilepticus* (McCandless, DeFrance et al. 1986).

- La pénicilline G (Pg)

La Pg est elle-aussi un antagoniste GABAérgique principalement utilisé pour induire un modèle de crises généralisées tonico-cloniques et absences chez le rat lors de son injection IP. A l'inverse, les crises induites par injections locales de Pg ont un caractère très focal et peuvent s'adapter à différentes espèces. Ainsi des crises focales motrices ont pu être induites chez le rat (Collins 1978; Elger and Speckmann 1983; Chabardes 2006), le mouton (Opdam, Federico et al. 2002), le chat (Chuman and Neafsey 1983) et sur le primate (Kato, Malamut et al. 1980; Hosokawa, Kato et al. 1983).

- La picrotoxine

La pricrotoxine est un antagoniste GABAergique qui se fixe sur un site spécifique du récepteur GABA (Figure 10). Il peut être utilisé *in vitro* sur des coupes d'hippocampe (Su, Radman et al. 2008) et son utilisation *in vivo* sur le rat, permet d'obtenir un modèle de *status epilepticus* (Hamani and Mello 1997) ou encore un modèle d'épilepsie développementale (Hewapathirane, Dunfield et al. 2008).

- Un exemple d'utilisation de toxine : la toxine tétanique

La toxine tétanique est une protéine qui agit au niveau du SNC en bloquant la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs (tel que le GABA). Cette absence d'inhibition entraîne une augmentation de l'activité des motoneurones qui conduit à des spasmes musculaires pouvant provoquer le décès. L'utilisation de cette toxine date de 1962 et fut faite par Carrera qui développa un modèle de crises focales motrices chroniques chez le chien (Carrea and Lanari 1962). En effet, l'administration locale de toxine tétanique au niveau du cortex moteur a

permis d'obtenir un modèle de crises focales motrices et d'un syndrome de Kojewnikow tout d'abord chez le chat (Louis, Williamson et al. 1990) puis chez le rat (Nilsen, Walker et al. 2005). En 1990, une étude faite sur 5 chats a montré que, dans un délai de 2 à 18 jours après une injection de toxine tétanique dans le cortex moteur primaire, tous les animaux présentaient 3 types d'états épileptiques : des crises focales motrices avec ou sans généralisations secondaires et un état similaire au syndrome de Kojewnikow (Louis, Williamson et al. 1990). De même chez le rat, la toxine tétanique induit de façon chronique des myoclonies qui sont résistantes à la majorité des antiépileptiques, phénytoïne et diazépam (Nilsen, Walker et al. 2005).Cette toxine a également été utilisée pour des injections dans l'hippocampe, notamment chez le rat (Mellanby and George 1979) et le chat (Darcey and Williamson 1992). Cependant son application principale concerne les crises focales (Jefferys and Walker 2005).

## b. Exemples de vecteurs en lien avec la voie excitatrice

- Action de la pilocarpine sur le système cholinergique

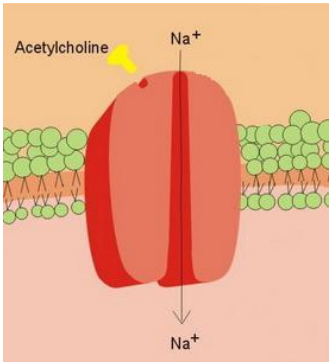



Figure 11 : Représentation schématique d'un récepteur cholinergique et du site d'action de l'acétylcholine

La pilocarpine est un agoniste de l'acétylcholine qui, en se fixant sur le site des récepteurs muscariniques du SNC, permet l'ouverture des canaux sodium et favorise l'excitabilité des neurones. Elle permet d'induire de façon chronique chez le rat des crises limbiques, des TLE et des status epilepicus, par injection directe dans l'hippocampe, dans l'amygdale ou bien par injection systémique (Turski, Ikonomidou et al. 1989; Cavalheiro, Naffah-Mazzacoratti et al. 2005). Bien que des crises aiguës ainsi qu'un *status epilepticus* aient pu être également observés à la suite d'une injection systémique sur des marmousets (*Callithrixjachus*), ce modèle n'a pas été ultérieurement utilisé sur le primate (Mello et al., données non publiées).

- Action de l'acide kaïnique sur le système glutamatérgique

Le KA est une neurotoxine qui agit comme agoniste glutamatérgiqueexcitotoxique sur des récepteurs qui lui sont propres. Son effet excitateur entraînerait la mort des neurones, par action dépolarisante. Son action neurotoxique a été rapportée pour la première fois *in vivo* par (Olney, Rhee et al. 1974) et par la suite le KA a été utilisé pour réaliser des lésions cérébrales. En épilepsie, son injection peut être faite par voie systémique ou intracérébrale et cette dernière permet une meilleure reproductibilité des crises. Le KA est principalement utilisé sur le rat comme modèle de TLE. Son injection directe dans les structures limbiques permet d'obtenir un bon modèle d'épilepsies mésio-temporales avec des crises limbiques ainsi que des lésions cérébrales à distance (Berger, Lassmann et al. 1989). Il a également été utilisé pour induire sur des babouins *Papio-Papio*des TLE et des crises limbiques (Menini, Meldrum et al. 1980; Cepeda, Tanaka et al. 1982).

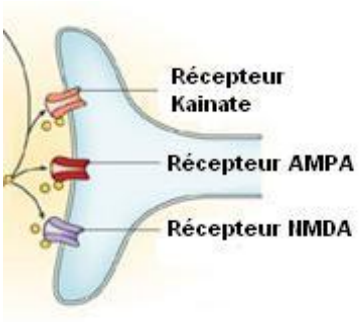



Figure 12 : Représentation schématique d'un récepteur glutamatérgique et du site d'action du KA

Il existe d'autres acides aminés neurotoxiques excitateurs comme l'acide iboténique qui est moins puissant que le KA et l'acide domoïque qui est pour sa part beaucoup plus toxique (pour revue, (Duduek, Clark et al. 2005).

## 2. Les vecteurs métalliques

### a. Le cobalt

Le cobalt fut tout d'abord utilisé sous forme de poudre afin d'induire des crises focales chez le rat (Dow, Fernandez-Guardiola et al. 1962; Trottier, Claustre et al. 1983) et chez le chat (Reimer, Grimm et al. 1967). Puis Zhao a développé en 1985 un nouveau modèle, en utilisant du chlorure de cobalt injecté directement dans les ventricules latéraux de rats pour induire des crises spontanées durant une semaine (Zhao, Feng et al. 1985). Eder coupla en 1997 cette technique avec une injection de pilocarpine (Eder, Stein et al. 1997). Des crises focales peuvent également être induites en déposant, au niveau cortical, un morceau de cobalt (Trottier, Claustre et al. 1983 ; Craig and Colasanti 1992; Chang, Yang et al. 2004).

### b. Le zinc

Pei a mis au point en 1986 un modèle de crises hippocampiques chez le lapin, en injectant une solution de sulfate de zinc directement dans l'hippocampe (Pei and Koyama 1986). Bien que cette technique ait permis d'obtenir, chez le lapin, des crises partielles complexes secondairement généralisées qui sont pharmacorésistantes (Liu, Pei et al. 1994), cette technique n'a pas été transposée à d'autres espèces telles que le chat ou le primate.

### c. L'alumine

Le modèle alumine a souvent été utilisé pour induire des épilepsies focales simples de façon chronique. Le gel d'alumine va être à l'origine d'un foyer épileptique qui restera actif durant plusieurs semaines voire plusieurs mois. Bien que ce modèle ait été développé sur le lapin (Bostantjopoulou, Katsarou et al. 1990) et le chat (Hashimoto, Sakaki et al. 1998), c'est sur le primate qu'il a été le plus utilisé (Gioanni, Lamarche et al. 1981; Oakley and Ojemann 1982; Ribak, Seress et al. 1998). La localisation du site d'injection va déterminer le type d'épilepsie modélisée. En effet, une injection dans le cortex sensori-moteur permet de développer un modèle d'épilepsie sensorimotrice alors qu'une injection dans les lobes temporaux conduit à un modèle de TLE (Ribak, Shapiro et al. 2005). Toutefois l'alumine présente quelques inconvénients, en effet la reproductibilité des crises n'est pas très bonne et surtout l'épilèptogènese est longue et variable, de 6 à 18 semaines chez le primate (Wyler and Burchiel 1981). En effet, nous avons pu observer, au sein de notre propre laboratoire, la variabilité et la durée de l'épilèptogènese de ce modèle (données non publiées, figure 13). Un problème supplémentaire réside dans la sévérité relative des crises induites qui peuvent se

présenter sous la simple forme de courts paroxysmes ou comme un véritable état de mal tuant l'animal au bout de quelques jours. Cependant son caractère pharmaco-résistant et la proximité avec les crises partielles que l'on trouve chez l'homme en font un bon modèle de crises partielles chroniques (De Deyn, D'Hooge et al. 1992).

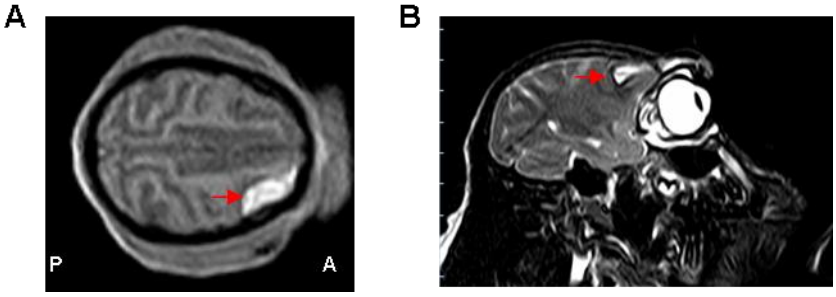



Figure 13 : IRM du cerveau d'un primate suite à une injection d'alumine au nivau du cortex pre-moteur.A. Exemple de coupe horizontale (P : postérieur ; A : antérieur) et B. La localisation du foyer est marquée par une flèche rouge.

### d. Le fer

Sous forme $FeCl_2$ ou $FeCl_3$, le fer injecté au niveau cortical entraîne une réaction de stress oxydant. C'est un bon modèle pour les épilepsies post-traumatiques chez le rat et le chat (Reid, Sypert et al. 1979). Bien que ce modèle soit très focal au départ, les crises se modifient assez rapidement pour se généraliser ensuite. Les résultats obtenus sur le primate semblent se rapprocher des crises sous alumine, cependant un seul singe a été soumis à l'application de $FeCl_3$ au niveau cortical (Lange, Neafsey et al. 1980).

## 3. Les vecteurs génétiques

Les modèles génétiques de crises d'épilepsies peuvent se différencier en 2 sous-groupes, avec une apparition soit spontanée des crises soit en réponse à une stimulation. Les modèles d'apparitions spontanées comprennent, entre autres, les crises absences du rat (exemple du GAERS et du WAGRIJ) alors que dans les modèles de crises réflexes on retrouve les crises photosensibles du babouin (*Papio papio*) et les crises audiogènes du rat. Bien qu'aucun de ces modèles ne s'apparente à des crises focales, nous tenions tout de même à les évoquer de façon à montrer que l'épilepsie est une pathologie que l'on retrouve de manière naturelle chez certaines espèces animales.

## a. Les modèles d'apparitions spontanées

- Les crises absences du rat : le GAERS et le WAG/rij

Le modèle GAERS crée en 1992 (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg) est issu d'une lignée de rats Wistar. La souche WAG (WistarAlbino Glaxo) provient d'Angleterre et présente plusieurs sous-souches dont le groupe WAF/Rij qui a été sélectionné en 1986 aux Pays-Bas. Ces deux souches sont des modèles spontanés d'épilepsie petit mal (absence) qui se caractérisent par des crises généralisées non convulsives et par un arrêt brusque de l'activité. Les crises et leurs pharmaco-résistances sont similaires dans les deux modèles et leurs isomorphismes avec la pathologie humaine sont à l'origine de leurs succès. En effet ils ont été très souvent utilisés pour comprendre les mécanismes mis en jeux lors des crises (Depaulis and Van Luijtelaar 2005).

- Les chiens épileptiques

Il existe plusieurs races de chiens présentant des épilepsies idiopathiques transmises génétiquement (Chandler 2006). La similarité des symptômes de ces crises ainsi que leur pharmaco-résistance a permis de proposer ce modèle pour les épilepsies tonico-cloniques humaines (épilepsies grand mal).

## b. Les modèles de crises reflexes

- Le modèle photosensible chez le babouin papio papio

Des études sur le babouin *Papio papio*, qui présente une forme d'épilepsie d'origine génétique, révélèrent que l'espèce est sensible à la lumière intermittente. Les crises ainsi développées peuvent être assimilées aux crises photo-myocloniques que l'on retrouve chez l'humain et peuvent être expérimentalement déclenchées par un flash lumineux (Loscher 1984).

- Les crises audiogènes du rat

Les crises audiogènes du rat peuvent se déclencher en réponse à un son ou un stress acoustique. Les rats ont été génétiquement sélectionnés et ainsi plusieurs souches ont pu être crées. Les rats de souches GEP-3 présentent un déficit de l'audition et des crises audiogènes modérées alors que la souche GEPR-9 a un déficit plus faible et des crises de plus forte intensité. Ces souches de rats servent de modèle pour les crises tonico-cloniques (grand mal) que l'on retrouve chez l'humain (Deransart, Le-Pham et al. 2001; Rossetti, Rodrigues et al. 2006).

Tableau 3 : Principaux types de modèles expérimentaux de crises d'épilepsie in vivo (Pitkänen, Schwartzkroin et al. 2005)

| | Crises partielles ou focales | Crises généralisée |
|---|---|---|
| *In vivo* | | |
| Vecteurs chimiques | | |
| • Les vecteurs en lien avec le voie inhibitrice | Le PTZ, la bicuculline, la pénicilline, la toxine tétanique | Le PTZ, la bicuculline, la picrotoxine |
| • Les vecteurs en lien avec le voie excitatrice | | La pillocarpine, le KA |
| Les vecteurs métalliques | Le cobalt, l'alumine, l'iron | Le Zinc, l'alumine, l'iron |
| Les vecteurs génétiques | Le babouin *papio papio* | Le GAERS, le WAGRIJ, les chiens épileptiques, les crises audiogènes du rat |
| L'embrasement | Kindling chimique | Kindling électrique et chimique |

## 4. L'embrasement

L'embrasement ou kindling est une procédure expérimentale qui consiste à stimuler de manière répétée (électriquement ou chimiquement) certaines structures cérébrales pour générer une augmentation progressive de l'excitabilité neuronale. Cette technique amène généralement une généralisation des crises mais certains modèles permettent de mettre en place des crises focales sans généralisation secondaire

### a. L'embrasement par stimulation électrique

Dans un premier temps, la stimulation entraîne des décharges de pointes ondes très localisées et de courte durée mais n'entraîne pas de post-décharge ni de manifestation clinique (Goddard 1967). Puis la répétition des stimulations entraîne des post-décharges, puis une progression de l'activité paroxystique au néocortex et au final une généralisation qui s'accompagne d'un redressement et d'une chute de l'animal. A terme ce processus permet de créer un modèle de crises spontanées, adapté à l'étude des crises focales secondairement généralisées (Pallud, Devergnas et al. 2008). Ce modèle est utilisé pour l'induction de TLE par kindling électrique sur des chats (Shouse 2005), mais ne semble pas être très adapté pour le primate. Il a l'avantage chez le rat d'être bien quantifié, avec des stades cliniques de crises assez identifiables et d'induire des modifications histologiques hippocampiques proches de celles rapportées dans la sclérose hippocampique chez l'homme (Racine 1978).

### b. L'embrasement par stimulation chimique

L'embrasement chimique peut être induit par des injections répétées, systémiques ou intracérébrales, de nombreux vecteurs chimiques tels que le PTZ, la bicuculline, la picrotoxine ou la pilocarpine. La répétition des injections s'accompagne de changements électrophysiologiques et comportementaux progressifs. Lors du kindling systémique, c'est l'ensemble du cerveau qui est affecté, ce qui aboutit à des crises d'emblée généralisées. En revanche le kindling intracérébral est un bon modèle pour les crises partielles complexes et les généralisations secondaires. Il nécessite quelques stimulations supplémentaires par rapport au kindling électrique mais les deux méthodes semblent activer les mêmes réseaux anatomiques (Gilbert and Goodman 2005). Bien que le PTZ soit l'un des vecteurs les plus utilisés en injections systémiques et intracorticales, la pénicilline a également été utilisé par Collins pour induire des crises focales chez le rat (Collins 1978). En effet, l'injection répétée de Pg (tous

les 4 jours) au niveau du cortex moteur a permis d'induire des crises motrices de plus en plus étendues sur le cortex ipsilatéral, mais sans aucun cas de généralisation. Ces modèles d'embrasement chimique sont principalement utilisés sur le rongeur.

## 5. Les modèles primates de crises focales motrices

Parmi l'ensemble des techniques décrites précédemment, de nombreux modèles de crises focales ont été validés sur le primate.

Les vecteurs moléculaires agissant sur les systèmes inhibiteurs et excitateurs

Les injections intra-corticale de GABA sur des babouins *papio papio* ont été proposées comme modèle de crise focale motrice et d'EM moteur (Kunimoto, Tanaka et al. 1990). Cependant, les données concernant ce type de modèle ne sont pas très développées dans la littérature, contrairement au modèle Pg qui est le vecteur chimique le plus utilisé pour les modèles de crises focales chez le primate (Kato, Malamut et al. 1980; Hosokawa, Kato et al. 1983; Kato, Tegoshi et al. 1991). Les crises induites par Pg ne sont pas chroniques mais apparaissent de façon spontanée après l'application d'une dose unique de Pg, et peuvent apparaître spontanément lors de notre expérience pendant 2 à 3 jours. Elles sont très focales et ne présentent aucune généralisation secondaire. Ces différents aspects rendent ce modèle particulièrement intéressant en vue d'induire des crises focales. Ces résultats ont été obtenus aussi bien sur des macaques fascicularis que mulatta, ce qui nous laisse penser que l'espèce n'influence pas les caractéristiques des crises induites.

Les vecteurs métalliques

Les modèles utilisant les vecteurs métalliques sont les plus fréquemment utilisés pour les études sur le primate et notamment le modèle alumine (Wyler, Fetz et al. 1975; Gioanni, Lamarche et al. 1981; Oakley and Ojemann 1982; Ribak, Seress et al. 1998; Ribak, Shapiro et al. 2005). Toutefois le fer (Lange, Neafsey et al. 1980) et le cobalt (Heat 1976) ont également permis d'induire des crises généralisées chez le primate. Ces modèles permettent certes (je ne comprends pas ce que le « certes » apporte ) d'obtenir des crises chroniques dont la grande sévérité s'accompagne souvent d'une généralisation.

## 6. La pénicilline, de l'antibiotique à l'agent pro-convulsivant

Il existe différentes sortes de pénicillines et toutes sont des antibiotiques de la famille des β-lactames. Elles empêchent la prolifération des bactéries en bloquant leurs mécanismes de reproduction sans pour autant tuer ces agents pathogènes.

### a. Sa découverte et son histoire

La découverte de la pénicilline est associée au nom de Sir Alexander Fleming, qui fut en 1928 le premier à extraire cette substance et l'appela pénicilline. Pourtant, l'utilisation des moisissures pour traiter les infections était connue depuis l'antiquité. En effet, les peaux de fruits moisis étaient utilisées en Chine pour faire régresser les panaris. Les antibiotiques naturels, dont le penicillium présent dans ces peaux de fruits, expliquent l'efficacité du traitement. Néanmoins, on ne savait pas à cette époque l'expliquer ni isoler la substance active.

C'est lors d'une contamination d'une culture de staphylocoques qu'Alexander Fleming remarqua un halo de moisissure bleu-vert qui semblait limiter la croissance bactérienne. La culture de cette moisissure va lui permettre de l'identifier comme étant la *Penicillium notatum* qu'il nommera pénicilline une fois qu'il sera parvenu à l'isoler. Cependant, par la suite il ne parviendra ni à obtenir une forme stable de pénicilline ni à développer ses propriétés thérapeutiques. Il prouva cependant que la pénicilline n'était pas toxique pour l'homme et suggéra même son utilisation comme antiseptique. Il faudra attendre les travaux d'un pathologiste britannique, Howard Walter Florey et d'un biochimiste d'origine allemande, Ernst Boris Chain en 1939 pour que l'agent actif de la pénicilline soit isolé. Ces 3 chercheurs se partagèrent en 1945 le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur la pénicilline et son application thérapeutique.

### b. Les variantes

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe plusieurs types de pénicillines qui se différencient par leurs modes d'administrations et par leurs actions.

- La pénicilline benzathine permet de traiter exclusivement la syphilis,
- L'ampicilline (pénicilline A) est une pénicilline avec un spectre élargi que l'on retrouve par exemple dans l'ampicilline ou dans l'amoxicilline,
- La phénoxyméthylpenicilline (pénicilline V) est la forme orale de la pénicilline,

- La benzylpénicilline (pénicilline G) correspond à la forme intraveineuse de la pénicilline V et est utilisée pour les infections sévères. C'est cette dernière qui est utilisée dans les modèles animaux d'épilepsies.

## c. Formule chimique et mécanisme d'action en épilepsie

Les pénicillines ont pour formule chimique $R\text{-}C_9H_{11}N_2O_4S$ où R est une chaîne variable. Les atomes C, H, N, O et S qui composent la pénicilline, correspondent respectivement au Carbone, à l'Hydrogène, au Diazote, à l'Oxygène et au Soufre.

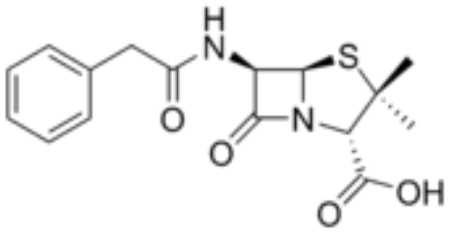



Figure 14 : Formule de la pénicilline G (Benzylpénicilline)

La neurotoxicité de la pénicilline G (Pg) fut rapportée pour la première fois, en 1945, par Johnson et Walker, qui observèrent des myoclonies chez l'humain et le primate, lors d'injection en IV de forte dose de Pg et lors d'une application corticale (Walker, Johnson et al. 1945). La Pg est un antagoniste du GABAa qui agit en se fixant sur la partie GABA du récepteur GABAa lors d'injection corticale ; son action reste localisée aux populations neuronales autour du site d'injection. En effet, son application à la surface du cortex entraine une dépolarisation paroxystique des neurones des couches corticales supérieures proches du site d'injection alors que les couches profondes vont avoir tendance à être inhibées. Il y a donc une restriction verticale de la propagation de l'activité critique alors que les couches superficielles seront excitées (Elger and Speckmann 1983). Cet effet peut être contourné en appliquant la Pg dans les couches corticales intermédiaires. Ce blocage des récepteurs GABAa est réversible mais prend du temps. Les caractéristiques proconvulsivantes de la Pg dépendent de sa structure chimique et notamment de son cycle bêta-lactame, composé de carbone et d'azote. En effet il a été montré que l'injection de penicillinase, protéine brisant la chaîne bêta-lactame de la Pg, permettait d'inverser le phénomène et de stopper les *status epilepticus* chez le rat et les encéphalopathies chez le chat (Raichle, Kutt et al. 1971).

Cependant la penicillinase ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et n'est donc efficace que lors des injections IV de Pg.

La première étude publiée utilisant le dépôt cortical de Pg afin d'induire des crises d'épilepsie fut réalisée sur le lapin (Bushe 1957). Il a par la suite été montré que le volume minimum de Pg, pour déclencher les crises, était très variable. En effet, ce seuil dépend non seulement de l'espèce (Raichle, Kutt et al. 1971) mais également de la zone corticale (Gloor, Hall et al. 1966). Il a ainsi été montré, pour les modèles de chats et de primates, que ce seuil était minimum au niveau du cortex moteur.

Par la suite, ce modèle fut utilisé pour comprendre les mécanismes de l'épilétogenèse (Collins 1978) et identifier les structures sous-corticales impliquées dans la propagation des crises (Kato, Malamut et al. 1980; Chuman and Neafsey 1983).

La Pg permet donc l'obtention de crises néocorticales très focales qui ne se généralisent que très rarement et qui ne provoquent pas de lésions à distance (Collins 1978), la Pg est donc tout à fait adaptée aux modèles de crises focales.

### d. Les crises focales motrices induites par la Pg

Le modèle Pg a souvent été utilisé pour induire des crises focales de la région motrice. De plus ce modèle a pu être adapté à différentes espèces et notamment aux primates (Hosokawa, Kato et al. 1983). Son protocole étant assez simple, il permet d'adapter la dose de Pg injectée en fonction des crises souhaitées et ainsi de ne pas entrainer de généralisation secondaire.

Mais c'est surtout la similarité clinique et électrique des crises induites sur le primate avec les épilepsies humaines de la région motrice qui en font un bon modèle  et de plus les périodes ictales débutaient et s'arrêtaient de façon très brusque (Opdam, Federico et al. 2002). Les manifestations de ces crises étaient très proches des crises de type Jacksonienne avec une propagation de l'activité paroxystique au sein du cortex moteur se caractérisant cliniquement par une extension des clonies qui débutaient par la main et s'étendaient au bras puis à la face cours de la crise (Kato, Malamut et al. 1980). De plus, la pharmaco-résistance de ce modèle aux principaux antiépileptiques (phénitoïne et barbiturique) le rend encore plus proche des épilepsies humaines de la région motrice (Chabardes 2006). Ce modèle est donc tout à fait adapté à l'induction de crises focales motrices et prémotrices sur le primate.

Dans l'optique d'étudier l'implication des ganglions de la base lors de crises focales motrices, le choix d'un modèle primate s'est avéré nécessaire. Bien qu'il faille à l'évidence privilégier autant que possible les études sur des espèces phylogénétiquement le moins proches de l'homme, certaines études nécessitent un isomorphisme cérébral et rendent donc indispensable le recours au modèle primate. C'est le cas de cette étude sur les GB, qui vise une meilleure compréhension de leur fonctionnement et l'ouverture de nouvelles perspectives thérapeutiques permettant de moduler leurs actions. Le choix du modèle Pg a été motivé par le caractère très focal de ces crises, leur bonne reproductibilité, la rareté des généralisations, sa pharmaco-résistante et sa similitude avec les crises que l'on peut retrouver chez les patients. D'autre part, l'absence de lésion à distance des sites d'injection permet de s'assurer de la bonne tolérance de l'animal à la répétition de l'induction des crises, ainsi que la stabilité des crises dans le temps.

# PROBLEMATIQUE

Malgré de grandes avancées thérapeutiques dans le traitement pharmacologique des épilepsies, les épilepsies focales de la région motrice, sont souvent pharmaco-résistantes, et les patients souffrant de telles épilepsies ne sont pas de bons candidats pour une chirurgie de résection du fait de la survenue systématique de déficit fonctionnel moteur invalidant. Le succès de l'application clinique de la SHF pour la maladie de Pk a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques pour d'autres maladies neurologiques et peut s'étendre aux épilepsies. Cependant, les résultats « mitigés » des premières applications chez l'homme ont montré la nécessité de mieux comprendre le fonctionnement des GB lors des crises et lors des états intercritiques afin de mieux individualiser les cibles potentielles d'une neuromodulation thérapeutique. La grande variété des épilepsies et la variété des symptômes induits nécessitent de se focaliser sur un type de crises en particulier et d'en étudier les circuits sous-corticaux de propagation et de contrôle. La disponibilité d'une grande variété de modèles animaux en épilepsie, notamment chez le rongeur, a permis d'étudier avec différentes approches l'implication des GB dans ces modèles. Les études portant sur les GB et les crises d'épilepsie se sont intéressées d'une part aux rôles des GB dans la propagation des crises, c'est-à-dire à leurs implications dans le relais des crises corticales jusqu'au thalamus, et d'autre part à leurs rôles dans le contrôles des crises c'est-à-dire à leurs implications dans l'initiation et l'arrêt des crises. Ces différentes recherches ont ainsi montré que les GB avaient un rôle déterminant à jouer dans ces 2 processus. Cependant, leurs rôles respectifs dans la propagation et le contrôle de crises ne sont pas encore bien définis et les mécanismes physiologiques sous jacent ont fait

l'objet de nombreuses hypothèses (Depaulis and Moshe 2002). Bien que les GB ne soient pas impliqués classiquement dans l'initiation des crises, il a été montré qu'une modulation pharmacologique, ou électrique, de la SNr pouvait avoir un effet sur la fréquence et la durée des crises (Depaulis, Snead et al. 1989) et qu'elle pouvait même les stopper (McNamara, Galloway et al. 1984; Shi, Luo et al. 2006; Feddersen, Vercueil et al. 2007). Cette suppression des crises, due à l'inhibition pharmacologique des neurones de la SNr, a été retrouvée sur différents modèles d'épilepsies généralisées (Iadarola and Gale 1982; Depaulis, Vergnes et al. 1988; Shehab, Simkins et al. 1996; Dybdal and Gale 2000). Les autres structures des GB ont également été étudiées. Cependant aucune des études précédemment exposées ne permettait de récolter des données précises sur l'ensemble du réseau de propagation des crises puisque seulement quelques structures des GB, voire qu'une seule, ont été étudiées simultanément. De plus, l'implication de ces différentes structures pouvait également être fonction de l'espèce animale utilisée. En effet, nous avons pu voir que les structures des GB chez le rat sont anatomiquement différentes de celles du singe, ces dernières se rapprochant plus de l'anatomie humaine, avec notamment une ségrégation du striatum en caudé et putamen et la présence d'une seconde structure de sortie, le GPi (même si chez le rat et le chat, ce dernier est assimilé au noyau entopédonculaire).

- Dans un premier temps, toutes ces données nous ont amené à nous intéresser aux crises focales motrices, pour lesquelles il n'y a pas de traitements efficaces chez l'homme, et à étudier l'implication des structures du circuit sensori-moteur des GB dans ce type de crise. En effet, il nous est apparu important de mieux étudier l'implication des GB dans ce genre d'épilepsie motrice car d'une part, le système moteur est très étroitement connecté aux GB, les voies de connexion sont bien définies et la physiologie de ces structures est connue, D'autre part, les résultats obtenus par la SHF du NST sur 5 patients dont 3 présentaient une épilepsie motrice, étaient particulièrement encourageants avec une nette diminution du nombre de crises (Chabardes, Kahane et al. 2002).

Pour ce faire, nous avons opté pour une étude de l'activité électrophysiologique du cortex en même temps que celle des structures composant la boucle motrice des GB (le putamen, le noyau caudé, le NST, le GPe le GPi et la SNr). Ces outils nous permettront de mieux connaître d'une part les modifications induites par les crises au niveau cellulaire (grâce à l'enregistrement des activités unitaires) et au niveau de des populations neuronales (grâce aux

potentiels de champs locaux) et d'autre part, les enregistrements simultanés de l'activité corticale et des GB nous permettront d'évaluer les liens existants entre la ZE et les structures composant la boucle motrice des GB et d'en établir une dynamique de la propagation des crises.

Cette étude nous permettra parallèlement de caractériser le modèle semi-chronique de crises focales motrices du primate d'un point de vue clinique et électrique et de plus, d'étudier le comportement de l'ensemble des structures du circuit sensori-moteur des GB durant les périodes interictales et ictales. Cette précision anatomique est importante car d'autres études ont montré l'implication de certaines parties des structures des GB dans le contrôle des crises définissant ainsi des régions, ou des circuits pro et anticonvulsivants pour ces structures variables d'un type de crises à l'autre (Moshe, Garant et al. 1995). Le ciblage des zones sensori-motrices des différentes structures des GB était donc fondamental dans cette étude et a été possible du fait de la connaissance de l'anatomie fonctionnelle des ces boucles ségréguées déjà décrites chez le primate (Alexander and Crutcher 1990).

- Dans un second temps, nous comparerons l'implication de cette boucle sensori-motrice dans la propagation de crises non motrices, induites par l'application de pénicilline en région prémotrice.

Afin de répondre à cette question nous étudierons l'activité de ce circuit sous-cortical dans ce modèle ou les crises focales sont électriquement similaires aux crises focales motrices mais cliniquement différentes. Dans cette seconde partie de l'étude, nous caractériserons le modèle puis nous évaluerons l'implication de cette boucle durant les périodes interictales et ictales de ce type de crises en suivant la même méthodologie que celle développée pour l'étude des crises motrices.

# CHAPITRE II
# MATERIEL ET METHODES

# II. Matériel et méthodes

## 1. Les animaux

Cette étude a été réalisée sur 2 singes cynomolgus mâles pesant 4,5 kg et 5,2 kg (*Macaca fascicularis*, Noveprim, Port St Louis, île Maurice). En dehors des séances d'enregistrement électrophysiologiques, les animaux étaient maintenus dans des cages individuelles disposant d'un accès à une mangeoire et d'un accès libre à l'eau. Leur régime alimentaire se composait de croquettes à la banane (en accès libre) et de 2 fruits frais de saison par jour. Une alternance jour/nuit de 12 heures était respectée avec une température de 24±1°C et un taux d'hydrométrie de 50±5%.

## 2. La phase d'habituation de l'animal aux conditions expérimentales

Les animaux étaient équipés d'un collier permettant leur manipulation hors des cages à l'aide de cannes rigides. Ils ont été progressivement habitués à la contention imposée par les séances d'enregistrement électrophysiologique afin de minimiser leur stress au moment des enregistrements. Tout d'abord, une première phase d'habituation à la chaise de contention se faisait au sein de l'animalerie puis dans une seconde phase, ces séances avaient directement lieu dans la salle d'expérimentation. Les durées des sessions d'habituation augmentaient progressivement pouvant aller jusqu'à 4h ce qui correspondait à la durée moyenne d'une séance d'enregistrement. Enfin, toutes ces manipulations étaient récompensées par des gourmandises dont le singe était friand. La durée des différentes phases était adaptée en fonction des réactions de l'animal.

La chaise de contention (Primate products, Miami, Floride, EU) était adaptable à la morphologie de chaque animal de façon à rendre la contention la moins pénible possible. Les animaux portaient un collier (Primate products, Miami, Floride, EU) qui, en se fixant sur la chaise, permettait une première contention qui maintenait les animaux sur la chaise tout en permettant des mouvements du corps et minimisant ceux de la tête. Puis afin de complètement immobiliser la tête pour les séances d'enregistrement, un élément relié à la chaise était prévu pour s'emboîter à une tige métallique préalablement implantée à l'arrière du crâne de l'animal

lors de la chirurgie. Ce dispositif était suffisamment modulable pour permettre un ajustement de l'angle d'inclinaison de la tête de façon à ce que l'animal puisse déglutir sans ressentir aucune gêne.

## 3. La procédure chirurgicale

La chirurgie

Les singes ont été opérés à jeun, dans des conditions stériles. Afin de prévenir la douleur une injection im (intramusculaire) d'un analgésique non morphinique (Kétoprofène 2 mg/kg) a été réalisée en pré-opératoire. L'anesthésie a débuté par une tranquillisation par injection im de Kétamine/Xylasine (10mg/kg-1mg/Kg) (Imalgen®, Merial, Lyon, France ; Rompun®, Bayer Pharma, Puteau, France) et d'Atropine (0,05 mg/kg IM). Une oxygénothérapie (2 l/min par voie nasale) a été mise en place afin de prévenir d'éventuelles hypoxies. L'anesthésie a été induite par une injection initiale de Kétamine à 10mg/kg puis était maintenuee par une injection de Kétamine/Xylasine (10mg/kg-1mg/Kg par heure, renouvelée si nécessaire). Durant l'anesthésie, la saturation en $O_2$ et la liberté des voies aériennes ont été constamment surveillées. Une perfusion de solution saline (NaCl 0.9%, Sigma-Aldrich, France) était posée au début de la chirurgie afin, d'éviter la déshydratation de l'animal et d'avoir un accès rapide pour d'éventuelles injections par voie veineuse.

En supplément, de la lidocaïne 1% (xylocaine 1%, Astra Zenica, Dunkerque, France) a éte utilisée pour une anesthésie locale des muscles et de la peau du crâne. L'animal était placé sur un cadre stéréotaxique (David Kopf Instrument, Tujunga, California, EU). Une fois le crâne entièrement dégagé et les repères stéréotaxiques visibles, un trocart rigide de 0,8 mm de diamètre, orienté de 70° par rapport à la ligne horizontale, était placé au niveau de la suture sagittale et décalé latéralement de 2mm. Ce trocart a permis l'injection de 2ml de produit de contraste (Iopamiron 200, iodine 200 mg/ml, Bracc, Italie) dans le ventricule droit. Les ventriculographies coronales et sagittales obtenues grâce à un appareil de radiographie nous ont permis de faire un repérage de la commissure antérieure (CA) et postérieure (CP) (figure 15.A). L'association de la localisation de cette ligne CA-CP avec l'atlas stéréotaxique de *Macaca faciscularis* (Szabo and Cowan 1984) nous a permis de localiser le NST sur les vues sagittales et frontales (figure 15.B).

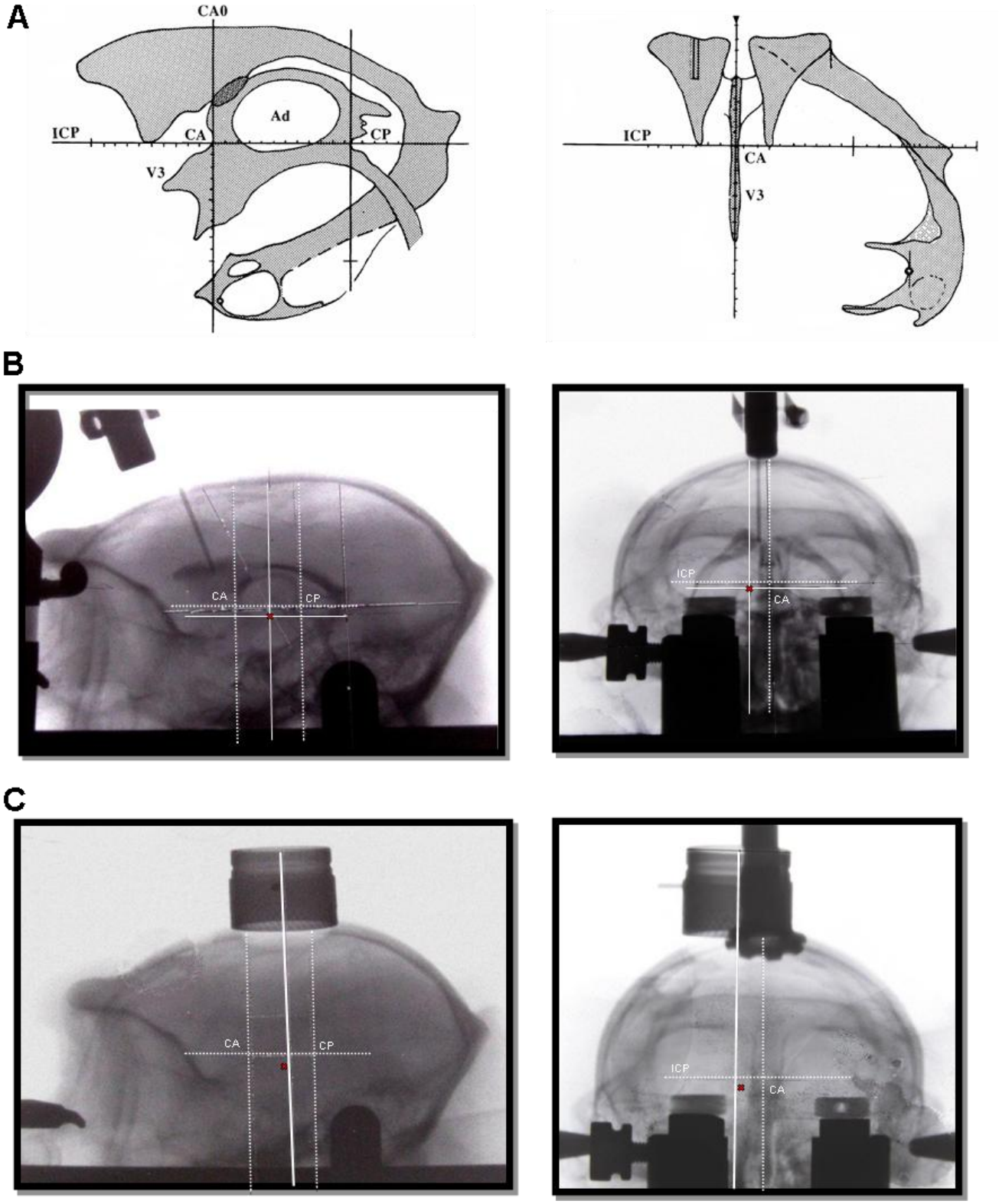



Figure 15 : Repérage ventriculographique. A : représentation schématique de la commissure antérieure (CA) et postérieure (CP) (Percheron 1997); B : ventriculographie de primate, sur le carde de stéréotaxique, avec repérage de la ligne CA-CP et de la localisation du NST (marqué par une croix rouge) ; C : radiographie permettant de situer le NST par rapport au centre de la chambre d'enregistrements chronique (représenté par la ligne pleine). La colonne de gauche correspond aux vues sagittales et celle de droite aux vues frontales.

La pose d'une chambre d'enregistrement

Afin de nous permettre d'enregistrer de façon régulière les structures profondes du cerveau nous avons opté pour la pose d'une chambre d'enregistrement chronique cylindrique de 16mm de diamètre (Crist instrument, Hagerstown, EU). La chambre était positionnée de manière à ce que son centre soit situé en regard du NST droit, soit 6mm en arrière de CA et au centre de CA-CP. Une craniotomie d'un diamètre légèrement inférieur à celui de la chambre a été réalisée à l'emplacement de la chambre. Des radiographies de contrôles faites avec la chambre d'enregistrement nous ont permis de calculer les coordonnées du NST par rapport au centre de la chambre (figure 15.C). Après vérification d'un positionnement idéal de la chambre, nous avons pu la fixer au crâne à l'aide de 2 vis plates inoxydables (Safix, Echirolles, France) et de ciment dentaire (Périgot, Grenoble, France). Cette chambre ainsi positionnée, nous permettait d'atteindre toutes les structures d'intérêt à l'aide des micro-électrodes lors des sessions d'enregistrement. Une tige métalique (Head holder, Crist instrument, Hagerstown**,** EU) a été fixée à l'arrière du crâne (figure 16), cet élément pouvait par la suite être relié à la chaise de contention et ainsi permettre le maintien fixe de la tête de l'animal.

La pose de canules d'injections

Dans le but de pouvoir induire des crises d'épilepsies motrices et prémotrices, par injection intracorticale de pénicilline, 2 canules d'injections ont été placées respectivement en regard du cortex moteur du bras et du cortex prémoteur. Afin de localiser la zone motrice du bras gauche une craniotomie a été réalisée au niveau du cortex moteur droit et une stimulation bipolaire a été appliquée directement sur la dure-mère (1µA, 5Hz, DS8000, WPI, Stevenage, Angleterre). La région commandant le bras gauche a été ainsi délimitée et une canule d'injection a été fixée à ce niveau à l'aide de ciment dentaire. La seconde canule était implantée en avant de la première au niveau du cortex prémoteur (figure 16). Ces canules étaient maintenues fermées par un bouchon à vis et sur lequel du ciment dentaire était appliquée (Périgot, Grenoble, France) afin d'en sécuriser la fermeture.

La pose de vis d'EEG

Afin d'enregistrer l'activité corticale, nous avons utilisé des vis en acier inoxydable de 2mm de diamètre (Safix, Echirolles, France). Les connexions électriques de ces vis ont été préparées au préalable de façon à pouvoir facilement les relier à un connecteur informatique servant d'interface avec la chaîne d'acquisition. Après leur stérilisation à froid (Stéranios, Anios, Liles-Hellemmes, France) les 9 vis furent implantées dans le crâne de l'animal de la façon suivante (Figure 16) :

- 2 bilatéralement dans le cortex préfrontal (1 et 2),
- 2 bilatéralement dans le cortex temporal (3 et 4),
- 1 au niveau du cortex moteur controlatéral (5),
- 3 autour des futurs foyers épileptogène : 2 à proximité de la première canule située en regard du cortex moteur (6 et 7) et 1 proche de la seconde canule (8),
- 1 de référence (9) sur la ligne médiane, au niveau postérieur.

Une fois que ces électrodes étaient fixées dans le crâne, elles étaient reliées au connecteur. Des vis supplémentaires d'ancrage (Safix, Echirolles, France) ont été disposées sur le crâne pour solidifier l'ensemble. Le tout était fixé au crâne de l'animal par du ciment dentaire (Périgot, Grenoble, France) formant ainsi ce qu'on appelle un « chapeau ».

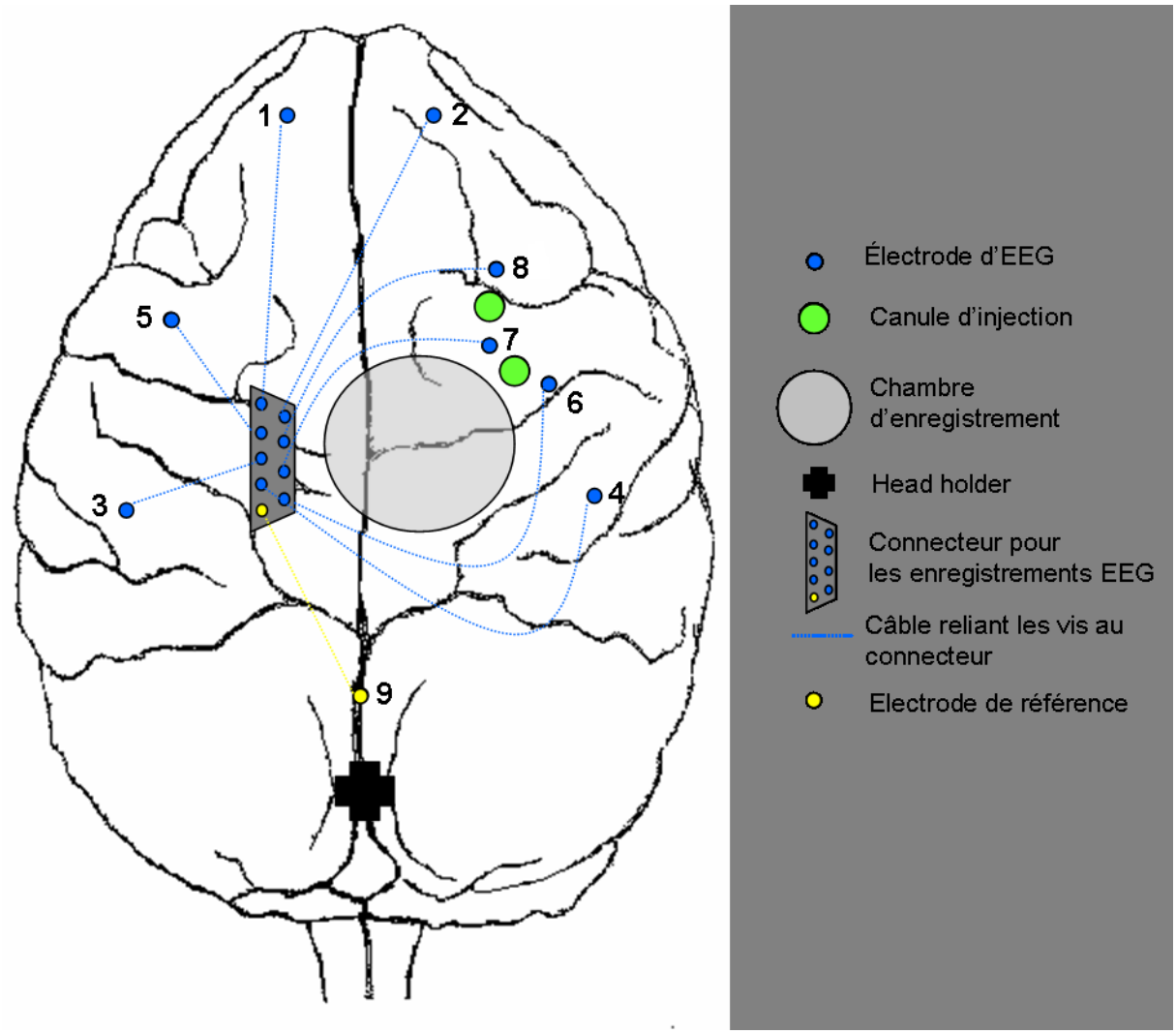



Figure 16 : Représentation schématique d'un cerveau de primate non humain avec les différents éléments implantés lors de la chirurgie.

Contrôle du réveil et médication post-opératoire

Une fois la chirurgie achevée, l'animal était surveillé et maintenu « au chaud » jusqu'à son réveil complet. Afin de prévenir l'apparition de douleurs, une injection im d'un analgésique non morphinique (Kétoprofène, 2-2,5 mg/kg/jour) a été réalisée durant les 4 jours suivant l'opération. En cas de douleur résistante, du Dolorex (butorphanol 0,2 à 0,4 mg/Kg iv) était injecté. Enfin une injéction d'antibiotique im, Clamoxyl LA (amoxycilline, 30 mg/kg) était faite en fin d'opération et était renouvelée à 48h d'intervalle.

Dès la fin de la surveillance post-opératoire, de 24 à 48H, l'animal pouvait réintégrer l'animalerie.

## 4. Le nettoyage et maintien stérile de la chambre d'enregistrements

L'accès à la dure-mère, par la chambre d'enregistrement, devait être maintenu stérile afin d'éviter tout risque d'infection pouvant entraîner la perte de l'animal ou une fragilisation du chapeau. Pour cela la chambre et le contour du chapeau étaient nettoyés en routine 3 fois par semaine et, en plus, lors des sessions d'enregistrement ce nettoyage était effectué avant et après l'introduction des électrodes.

Pour le nettoyage de la chambre, nous utilisions une boite stérile contenant le matériel minimum nécessaire aux soins et au nettoyage de la chambre : 2 béchers, 2 pipettes pasteurs, des compresses, des ciseaux et des pinces. Le contenu de la chambre était aspiré à l'aide d'une pipette pasteur dont l'extrémité avait été préalablement émoussée à la chaleur. Puis, l'intérieur de la chambre était rincé avec 3 bains successifs de solution stérile de NaCl, suivis d'un bain de bétadine dérmique (povidone iodée, Viatris, France) de 5 minutes minimum et de nouveau, 3 bains de rinçages au NaCl étaient réalisés. En parallèle, le capuchon de la chambre était placé dans de l'eau oxygénée pendant 5 minutes puis dans une solution de stérilisation à froid (Stéranios, Anios, Liles-Hellemmes, France) pendant encore 5 minutes et enfin, avant d'être vissé sur la chambre, il était abondamment rincé avec une solution stérile de NaCl puis séché à l'aide de compresses stériles.

Pour le nettoyage du contour du chapeau, les plaies étaient lavées et désinfectées avec de la bétadine savon rouge puis de la bétadine dérmique (povidone iodée, Viatris, France), appliquées avec des compresses stériles et rincées avec du NaCl stérile.

## 5. Acquisition des données

### a. Les équipements

Le matériel d'enregistrement video-EEG

Les acquisitions couplant la vidéo et les enregistrements EEG s'effectuaient à l'aide d'une chaîne d'acquisition Micromed administrée par le logiciel « Système plus » (Micromed, ST Etienne des Oullières, France). Le signal EEG était amplifié, filtré (filtre passe haut : 1Hz ; filtre passe bas : 70Hz), puis digitalisé à une fréquence d'échantillonnage de 100Hz. Les enregistrements étaient effectués selon un montage référentiel à 8 voies permettant d'enregistrer l'activité des 8 électrodes par rapport à l'électrode de référence. En parallèle,

l'acquisition vidéo se faisait par un caméscope numérique Sony (DCR-HC62). Enfin, les données enregistrées étaient exportées vers un disque dur externe.

Le matériel permettant les enregistrements simultanés de l'activité EEG et l'activité cellulaire profonde

- Les électrodes et le microdescendeur

Les micro-électrodes étaient des électrodes tungstène d'impédance 1,0±0,5 MΩ (FHC, Frederick Haer Co., Bowdoinham, Maine, EU). Les caractéristiques techniques de ces électrodes sont décrites sur la figure 17.A. Ces électrodes étaient placées dans des tubes guides individuels, les contraignant ainsi à un espacement de 500µm. Ces 4 tubes guides individuels étaient contenus par un tube guide principal (figure 17.B). Le micro-descendeur s'emboîtait sur la chambre d'enregistrement et possédait un système de coordonnées permettant de déplacer le tube guide principal selon les axes antéro-postérieur et médio-latéral. Ce système permettait, ainsi, de connaître les coordonnées précises de chacune des trajectoires au sein de la chambre et d'atteindre toutes les structures cibles (Figure 17.C).

- La chaîne d'acquisition des données électrophysiologiques

La chaîne d'acquisition Alpha-oméga (Alpha Omega, Jerusalem, Israel) nous a permis d'enregistrer simultanément l'activité de 4 micro-électrodes et 3 électrodes d'EEG. Un système motorisé (EPS, Alpha Omega, Jerusalem, Israel) reliait le micro-descendeur à la chaîne d'acquisition et permettait de descendre les électrodes électroniquement, avec un pas minimum de 10 µm. Les électrodes pouvaient être descendues manuellement ou électriquement, individuellement ou en groupe. Le signal était amplifié, filtré, digitalisé et échantillonné à 24 kHz. Les filtres appliqués lors de l'acquisition nous ont permis d'enregistrer alternativement l'activité unitaire (300-10 000Hz) et les LFP (0-300Hz).

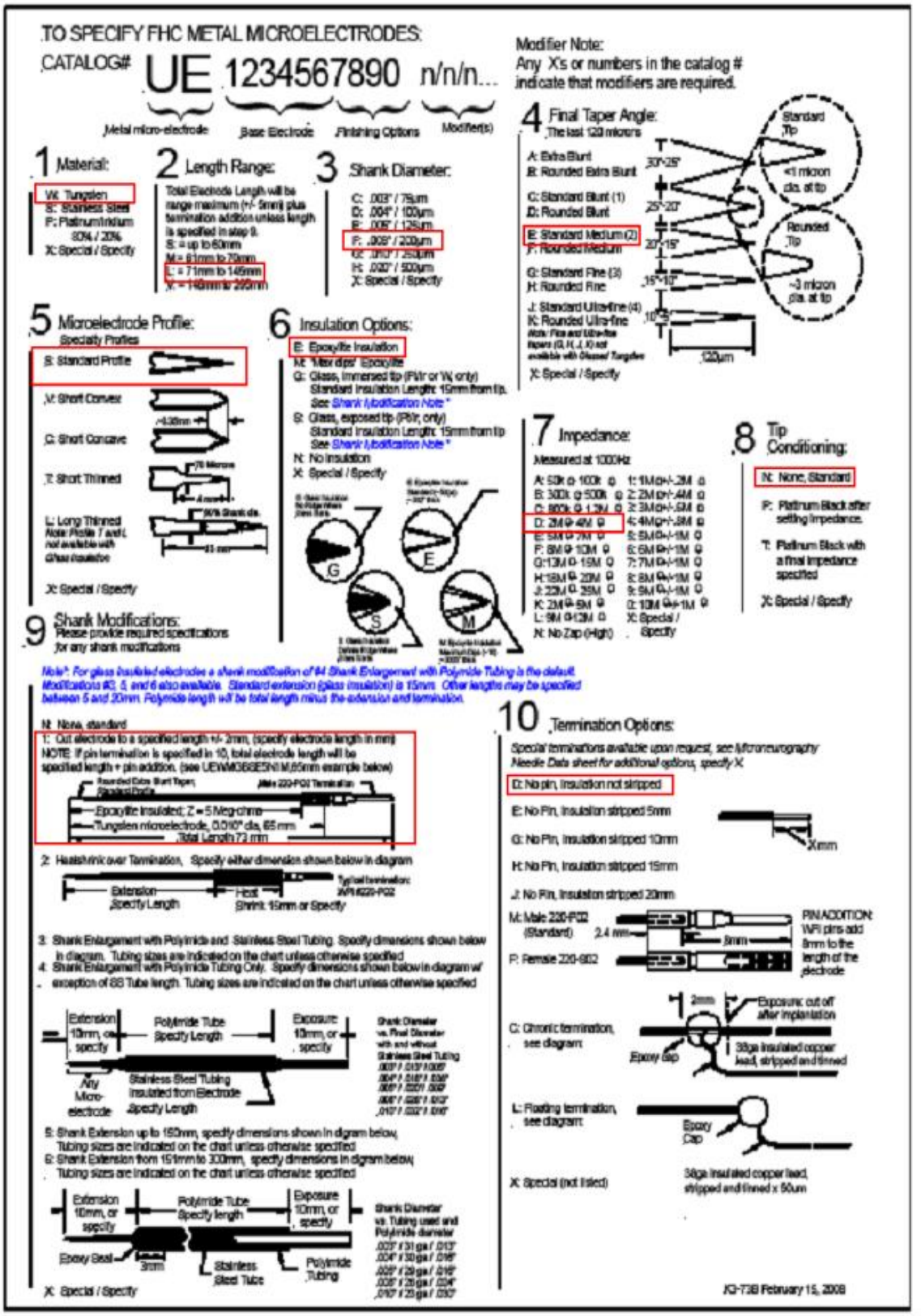



Figure 17 A: Caractéristiques du matériel d'électrophysiologie. A : détails des caractéristiques techniques de la fabrication des micro-électrodes (Frederick Haer Co., Bowdoinham, Maine, EU)

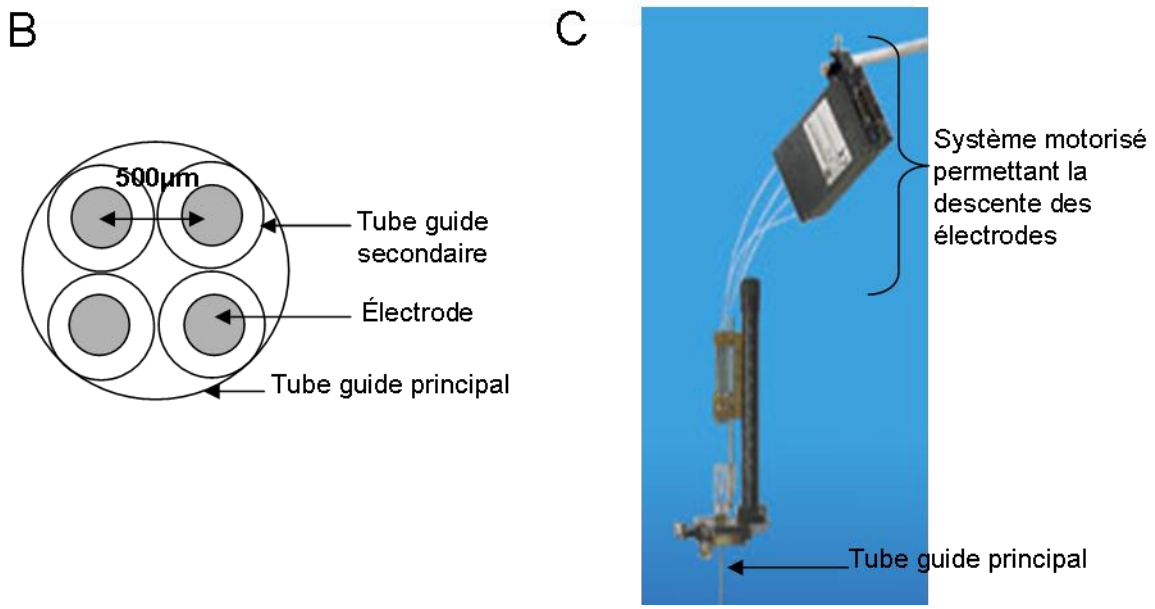



Figure 17 B,C. B : schéma des tubes guides contenant les électrodes ; C : photo du micro-descendeur utilisé pour l'enregistrement électrophysiologique des GB.

## b. Les acquisitions

Cartographies des structures et acquisition de l'activité électrophysiologique de référence

Après une période de convalescence post-chirurgicale de 1 à 2 semaines, les premières sessions d'enregistrement électrophysiologique ont pu débuter. Ces sessions se déroulaient après chaque nettoyage de la chambre soit 3 fois par semaine et seule une trajectoire était testée par session. La trajectoire était donnée par la position du tube guide au sein de la chambre, c'est-à-dire selon les axes antéro-postérieur et médio-latéral. Lors de chacune de ces sessions, les 4 microélectrodes étaient descendues pour une trajectoire prédéterminée. Les coordonnées de ces trajectoires étaient déterminées en fonction des structures ciblées : le NST, le putamen, le noyau caudé, le GPe, le GPi ou la SNR. En associant les repères ventriculographiques, mettant en évidence la ligne CA-CP, aux données de l'atlas stéréotaxique de macaque *fascicularis* (Szabo and Cowan 1984), nous avons pu déterminer la position de la zone motrice de ces structures par rapport au centre de la chambre. Ainsi, les structures cibles étaient délimitées et explorées chez l'animal sain, nous permettant d'établir une cartographie de la chambre d'enregistrement et d'associer à chaque structure une activité électrophysiologique de référence associée à une activité EEG de référence.

L'acquisition de l'état électrophysiologique durant les crises motrices

Une fois les données électrophysiologiques de référence obtenues, le protocole d'enregistrement des activités électrophysiologiques pendant les crises a pu débuter. Les injections de Pg n'avaient lieu qu'une fois par semaine, de préférence en début de semaine.

Les enregistrements électrophysiologiques des zones motrices des structures d'intérêt débutaient dès l'observation de la première crise et duraient tout le jour de l'injection (J0) et le lendemain (J1). A la fin de chaque journée d'enregistrement (J0 et J1), une vidéo-EEG de 15 minutes était réalisée.

- L'induction des crises

Un volume total de Pg compris entre de 7,5 et 40µl (soit une quantité de 1500 à 8000 unités) était injecté à une vitesse de 1,5µl par minute à l'aide d'une seringue Hamilton de 100µl placée dans un pousse seringue (Gueneq, Montréal, Québec). Pour procéder à l'injection la canule était ouverte, nettoyée, et l'aiguille d'injection positionnée à l'intérieur. Quelques minutes après l'injection les premières crises apparaissaient, le dispositif d'injection était alors retiré et les enregistrements électrophysiologiques pouvaient débuter.

- L'enregistrement simultané de l'EEG et des structures profondes

Les électrodes 5, 6 et 7 (Figure 16) ont été sélectionnées afin d'enregistrer d'une part l'activité du foyer et d'autre part une éventuelle propagation de la crise du côté controlatéral. Les enregistrements étaient effectués selon un montage référentiel.

En ce qui concerne les enregistrements électrophysiologiques des structures profondes, les 4 microélectrodes étaient descendues manuellement jusqu'au contact de la dure-mère correspondant au point de départ de la trajectoire. A ce niveau, les microélectrodes étaient alors descendues électroniquement et indépendamment les unes des autres. Les premières activités correspondant aux neurones corticaux nous servaient de référence supplémentaire pour l'évaluation de la profondeur des structures d'intérêt.

Une fois les zones motrices des structures d'intérêt atteintes, nous recherchions avec chacune des microélectrodes, des neurones dont l'activité était satisfaisante et nous procédions dans un premier temps, à l'enregistrement de l'activité unitaire (filtres passe haut de 300 Hz et passe bas de -7000Hz) et puis dans un second temps à l'enregistrement des LFP (filtres 0-300Hz). Ces enregistrements au sein des structures profondes du cerveau s'effectuaient de façon synchronisée avec les enregistrements EEG (chaînes EEG1, EEG2 et EEG3). Seules les activités unitaires stables et dont les potentiels d'action étaient bien discriminés du bruit de fond (amplitude des potentiels d'action au moins égale à 2 fois l'amplitude du bruit de fond) étaient considérées comme satisfaisantes. Les enregistrements successifs, pour une même électrode étaient espacés d'au moins 200µm de façon à ne pas enregistrer le même neurone. Les enregistrements LFP, qui correspondent à l'enregistrement de l'activité d'une population

de cellules, eux étaient espacés d'au minimum 500µm. La durée de ces enregistrements était de 5 minutes minimum et pouvait perdurer jusqu'à la survenue d'une crise.
Ces enregistrements étaient digitalisés et enregistrés sous un format lisible par Spike2 (CED, Cambridge, Angleterre).

- La validation du modèle

Un enregistrement vidéo-EEG de 15 minutes était effectué à la fin de la session, ce qui correspondait à l'état épileptique à J0, et un second enregistrement de 15 minutes le lendemain permettait d'acquérir l'état à J1.

L'acquisition de l'état électrophysiologique durant les crises prémotrices

Les crises prémotrices étaient induites une fois que toutes les données nécessaires à l'analyse des crises motrices étaient acquises. Les outils et les protocoles étaient identiques à ceux utilisés pour les crises motrices. On peut tout de même noter quelques modifications. Tout d'abord l'induction de ces crises a nécessité un volume supplémentaire de Pg compris entre 30 et 40 µl puis le montage EEG était réalisé à partir de la vis 5 (controlatérale) et des vis 7 et 8 (proche de la seconde canule d'injection (chaînes EEG3, EEG2, EEG1, respectivement) et enfin seule l'activité unitaire a été enregistrée.

## 6. Euthanasie

En fin d'expérimentation, afin de faire une étude histologique, les animaux étaient euthanasiés et leurs cerveaux prélevés. Après une diète de 12 heures, l'animal était tout d'abord tranquillisé par une injection im de kétamine hydrochloride (Imalgen®, Merial, Lyon, France ; 10mg/kg) puis anesthésié par une injection iv (dans la veine saphène) de pentobarbital sodique (Merial, Lyon, France ; 80mg/kg, injection d'un tiers de la dose toutes les 3 minutes). Une nouvelle injection de pentobarbital sodique était faite directement dans le ventricule gauche et après s'être assuré de la mort de l'animal (10 à 15 minutes après l'injection cardiaque), une craniotomie était effectuée et l'encéphale était récupéré. Le cerveau frais était déposé sur de la carboglace pour une congélation immédiate des tissus et était maintenu, par la suite, à -80°C.

Pour résumer, la figure 18 représente de façon schématique le déroulement temporel et séquentiel des différentes étapes de cette étude.

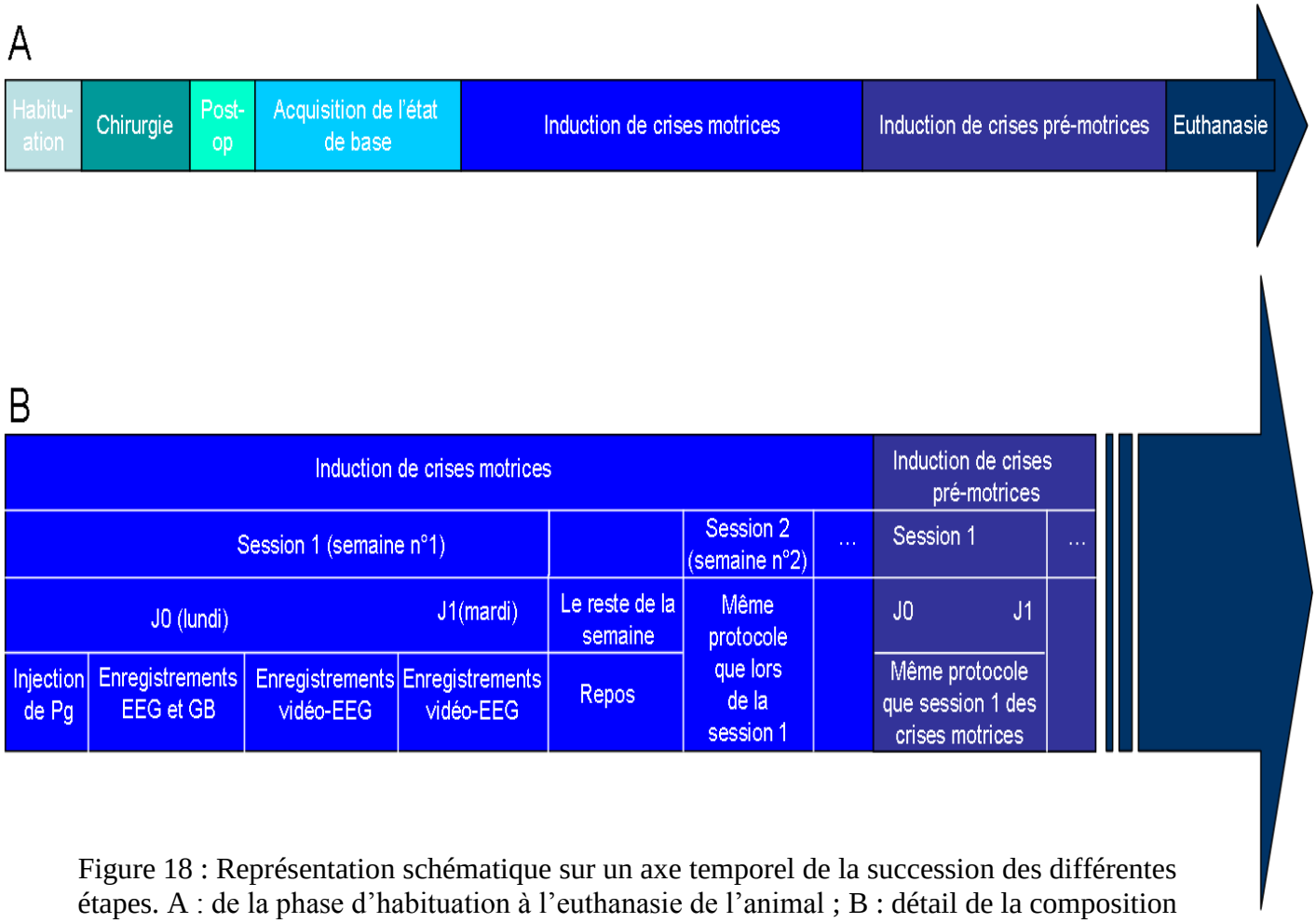



Figure 18 : Représentation schématique sur un axe temporel de la succession des différentes étapes. A : de la phase d'habituation à l'euthanasie de l'animal ; B : détail de la composition des sessions qui se succèdent chaque semaine.

## 7. Histologie

Le pré-encollage des lames ainsi que la préparation de la solution de crésyl violet sont décrits dans l'annexe 1.

### Les coupes

Les cerveaux, qui étaient jusque là maintenus à -80°C, étaient mis à -20°C pendant 24h. Ensuite, ils étaient placés dans le cryotome (Leica, cryocut 1800, Allemagne) et découpés en tranches de 40µm d'épaisseur. Ces tranches étaient disposées sur les lames préencollées et stockées à -20° jusqu'à la coloration.

La coloration

La coloration au crésyl violet permet de marquer les corps de Nissl et donc de colorer en violet les noyaux des neurones. La première étape du protocole permettait de dégraisser les lames, puis suivait la coloration, la déshydratation et enfin le montage. Les solutions utilisées dans ce protocole provenaient de la société Carlo Erba (France).

- Le dégraissage
  - Bain de xylène : 2*10 minutes
  - Bain d'éthanol 100% : 2*5 min
  - Bain d'éthanol 95% : 2*5 min
  - Bain d'éthanol 70% : 2*5 min
- La coloration
  - Bain d'eau distillée 2min
  - Bain de solution de crésyl violet (Annexe X) : 15 min
  - Bain d'eau distillée 2min
- La déshydratation
  - Bain d'éthanol 95% avec acide acétique
  - Bain d'éthanol 95% 2*5 min
  - Bain d'éthanol 100% 2*5 min
  - Bain de xylène

Le montage

Une fois les lames extraites du bain de xylène, elles étaient montées avec du Lemonvitrex (Carlo Erba, France) et une lamelle adaptée (Dutcher, France, 50*65 mm).

## 8. Localisation des sites d'enregistrements

Nous avons replacé sur les radiographies, les différents sites d'enregistrements des structures des GB. Pour cela, nous nous sommes basés sur le positionnement des trajectoires par rapport au centre de la chambre et sur la profondeur des enregistrements (figure 19).

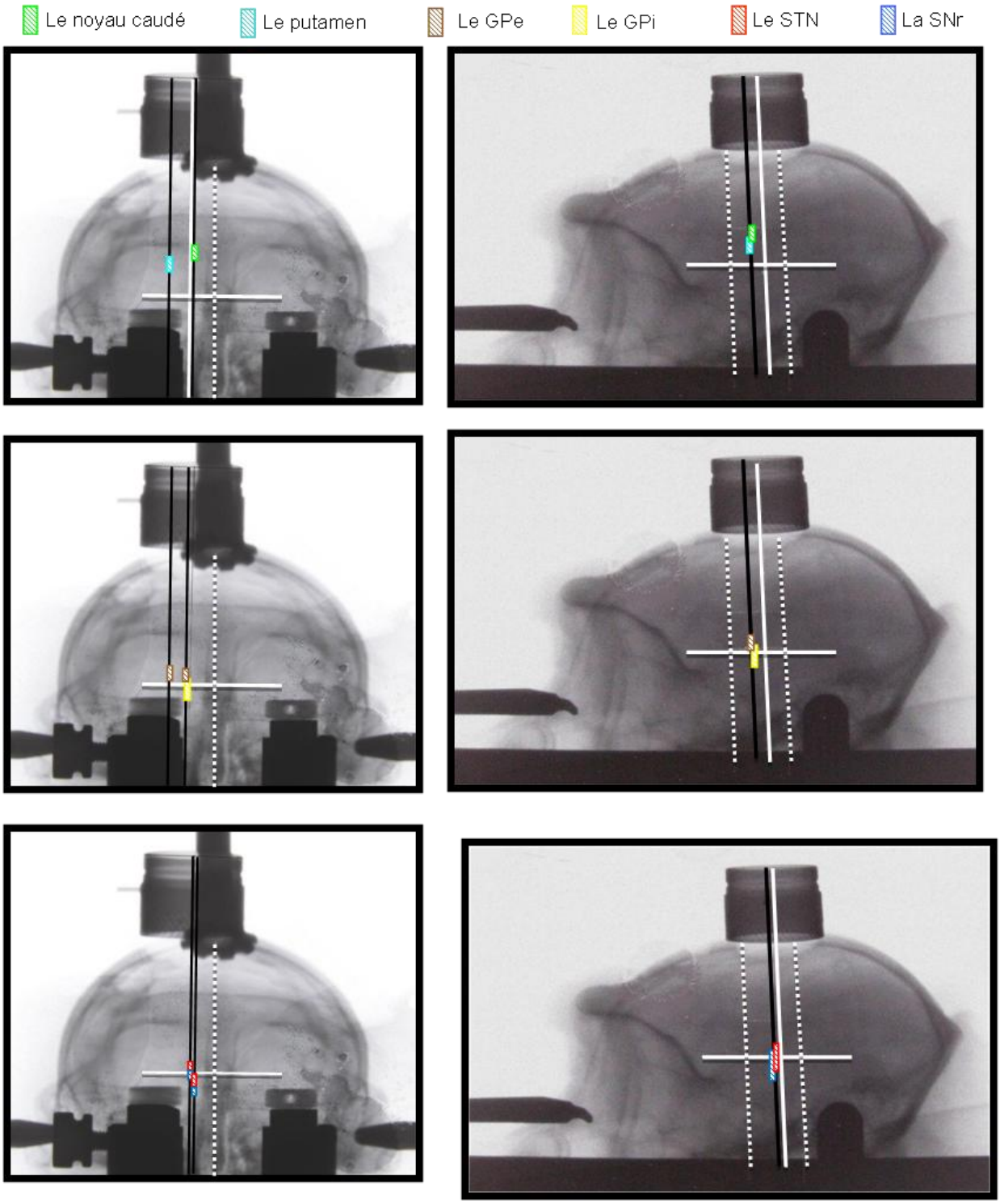



Figure 19 : Exemple de localisation des sites d'enregistrements pour l'un des primates sur ses radiographies. Noyau caudé (en vert), le putamen (en bleu clair), le GPi (en jaune), le GPe (en marron), le NST (en rouge) et la SNr (en bleu) avec repérage des commissures antérieures (CA) et postérieure (CP).

# 9. Analyses des données

## a. Distinction des différents états épileptiques induits

L'analyse du tracé EEG couplé aux manifestations cliniques nous a permis de différencier plusieurs états épileptiques induits par une injection de Pg (figure 20).

### Les périodes ictales ou crises

Les périodes ictales débutaient par une première pointe ictale et étaient composées d'une succession de pointes qui se détachaient nettement de l'activité de fond et étaient synchrones avec des clonies du membre supérieur. Seules les périodes ictales de plus de 8 secondes ont été sélectionnées pour l'étude des modifications électrophysiologiques des GB.

### Les périodes interictales

Les périodes interictales étaient entrecoupées de pointes interictales qui apparaissant dans le cas des crises motrices de façon synchrone avec les contractions du membre supérieur. Seules les périodes interictales exemptes de toutes pointes interictales ont été sélectionnées pour les comparaisons avec l'état de base et les périodes ictales. Les pointes interictales ont été analysées séparément.

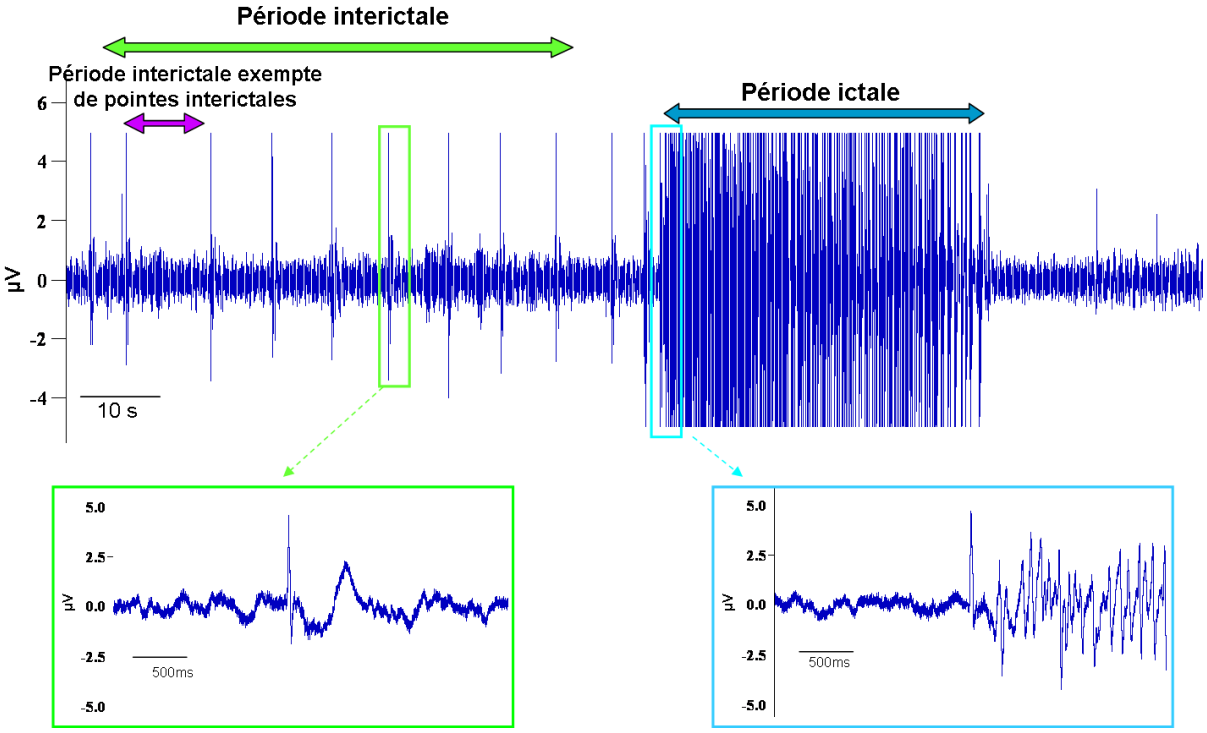



Figure 20 : Identification des différentes périodes. Exemple de période interictale et de période et exemple d'identification d'une pointe interictale et d'une première pointe ictale obtenuees lors de crises motrices.

## b. Analyse de l'activité unitaire des GB et EEG

Extraction des potentiels d'action et des pointes EEG

Le logiciel de traitement de signal Spike 2 (CED, Cambridge, Angleterre) nous a permis de traiter le signal provenant des chaînes d'acquisitions et d'extraire les potentiels d'action (PA) du bruit de fond. Ce script permet l'utilisation d'un seuil afin de sélectionner tous les PA dont l'amplitude dépasse ce seuil puis, en parallèle, il analyse la forme des PA sélectionnés (figure 21.A & B). A partir de ce tri de PA, un train de PA était construit, il correspondait à la séquences temporelles des temps d'apparition de ces PA (figure 21.C). Dans certains cas, plusieurs neurones pouvaient être différenciés (figure 21). Cette technique a aussi été utilisée pour marquer les pointes ictales de l'EEG.

Ce sont sur ces signaux discrets correspondant au temps d'apparition des PA (ou des pointes ictales) que les analyses suivantes étaient effectuées grâce à un algorithme créé sous Matlab (Matlab®, Natick, Massachusetts, EU).

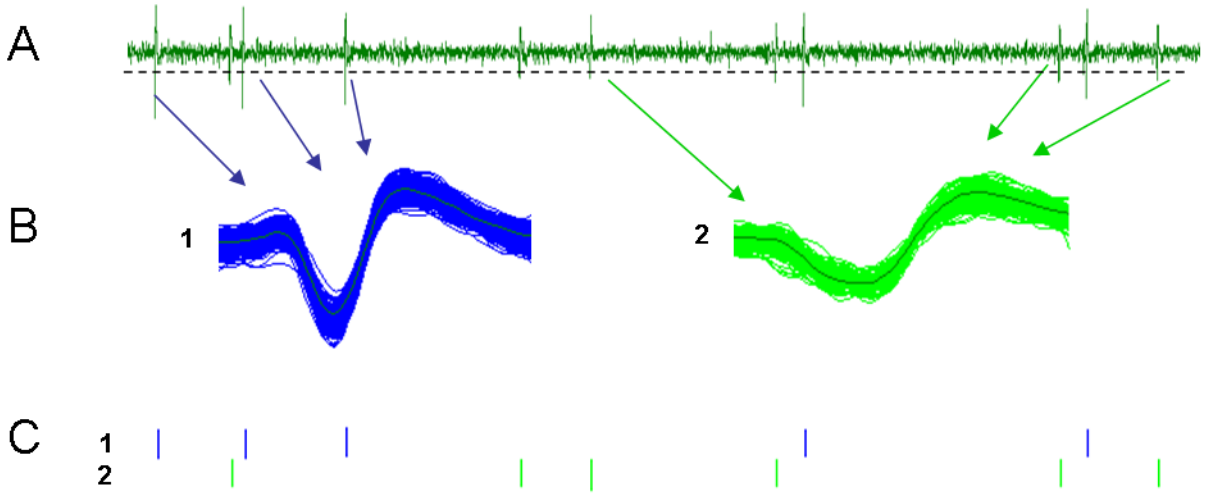



Figure 21 : Création d'une série discrète à partie d'un enregistrement continu. A : Exemple d'enregistrement obtenue dans le NST avec un seuil de déttection représenté par la ligne en pointillée. B : Extraction par le logiciel de 2 formes différentes. C : Création de 2 séries discrètes correspondant aux temps d'apparition des 2 événements précédemment extraits.

Etude de la fréquence de décharge des neurones des GB et de la fréquence d'apparition des pointes EEG

La fréquence de décharge des neurones et la fréquence d'apparition des pointes ictales correspondaient au nombre d'événements enregistrés en une seconde. Ces fréquences de décharge pouvaient être calculées sur l'ensemble de l'enregistrement ou sur une seule partie du signal (périodes ictales et interictales). Afin d'étudier l'influence des pointes EEG sur les modifications de la fréquence de décharge des neurones, nous avons utilisé un péri-stimulus histogramme (Spike 2, ced, Cambridge, UK). Cet outil nous a permis, d'une part de calculer le taux de décharge moyen 0,1 seconde avant et après la pointe EEG (fenêtre de -0,1 à 0,1 seconde avec un bin de 0,1 seconde), et d'autre part de visualiser les patterns de modifications et de mesurer les délais d'apparitions de ces modifications (fenêtre de -0,2 à 0,2 seconde avec un bin de 0,001 seconde). Les marqueurs étaient placés sur la première pointe positive des pointes EGG et correspondaient au temps 0 (figure 22.B). Pour les modifications induites par les pointes (en période ictale et interictale), nous avons ainsi pu distinguer 4 patterns de modifications de la fréquence de décharge. Les neurones pouvaient être activés, inhibés, modifiés de façon complexe ou non affectés (figure 22.C). Un neurone était considéré comme activé si sa fréquence de décharge était augmentée d'au moins de 50% (par rapport au taux de décharge pré-stimuli) pendant au moins 3 bins consécutifs (soit 0,003 seconde) et était considéré comme inhibé si sa fréquence était fortement diminuée ou si aucune décharge n'était apparue pendant au moins 3 bins consécutifs (soit 0,003 secondes). Les modifications complexes se caractérisaient par la succession d'une activation et d'une inhibition ou l'inverse. Les cellules qui étaient dites non affectées ne montraient aucune modification de leur taux de décharge par rapport à la période précédant l'apparition de la pointe EEG.

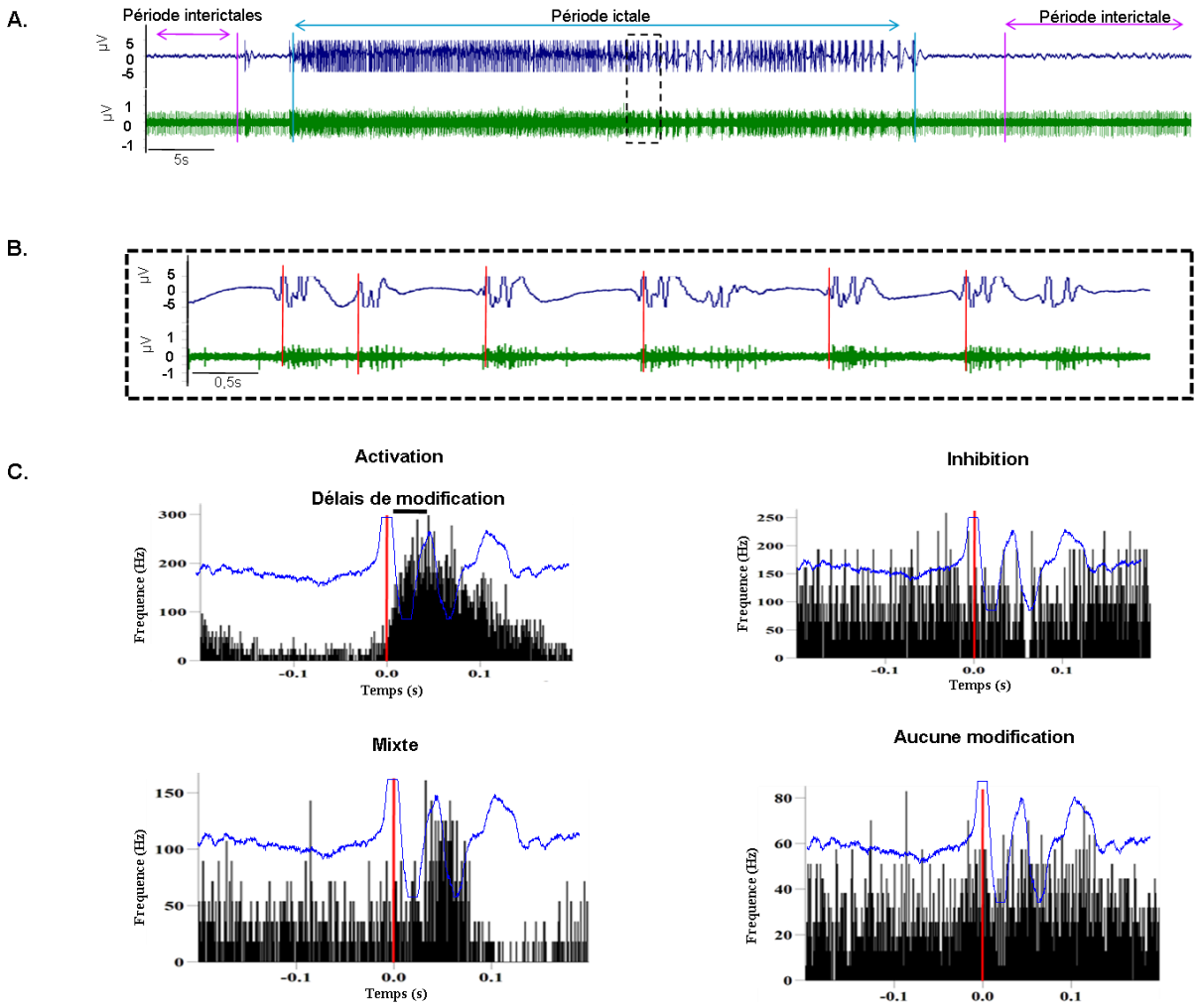



Figure 22 : Etude de la fréquence de décharge. A : Exemple d'enregistrements simultanés de l'acivité EEG (en bleu) et de l'acitivité unitaire dans le NST (en vert) durant les périodes ictales et interictales. B : Détail de ce même enregistrement durant la période ictale, avec repérage de la première positivité de la pointe onde de l'EEG (marquée par un trait rouge). C : Exemples de péristimulus histogrammes construit sur spike 2, avec une fenêtre temporelle de -0.2 à 0.2 secondes le trait rouge marque le 0 et correspond à l'occurrence de la première positivité de la pointe onde de l'EEG. 4 patterns de modification de la fréquence de décharge ont pu être observés autours de pointe EEG, un exemple d'activation obtenu dans le NST, un exemple d'inhibition obtenu dans la SNr, un exemple de pattern mixte avec une activation suivie d'une inhibition obtenu dans le GPi et enfin un exemple d'absence de modification obtenu dans la SNr.

Etude du mode de décharge des neurones et de la fréquence d'oscillation cellulaire des neurones des GB

L'étude du mode de décharge des neurones nous a permis de déterminer la présence ou non d'un rythme oscillant au sein du train de PA. La fréquence de ce rythme apporte également une information majeure sur les caractéristiques de décharge de la cellule. Pour cela, 2 outils mathématiques ont été nécessaires : l'auto-corrélogramme (Ac) et le graphique du spectre de puissance (Pw). L'Ac représente le taux de décharge d'un neurone en fonction du temps écoulé, il était construit sur une fenêtre de -2 à 2 secondes avec un bin de 0,001 secondes. En supposant qu'un processus de Poisson sous-tendait la décharge des PA dans le temps, nous avons pu placer une limite de confiance à 95% correspondant à notre seuil de significativité. Ce seuil, nous a permis distinguer des neurones déchargeant de façon irrégulière et présentant un Ac plat et des neurones déchargeant selon un mode oscillant. Dans ce cas 2 pics, au moins, apparaissaient de façon significative (dépassant le seuil de significativité) sur l'Ac (Figure 23.A). Pour ces neurones qualifiés d'oscillant, une analyse du spectre de puissance de leur train de PA (fenêtre de 1 seconde et bin de 0,005 secondes) nous permettait de trouver la fréquence d'oscillation de ces neurones (Figure 23.B).

Etude de la synchronisation cellulaire

La construction d'un cross-corrélogramme (Cc) avec une fenêtre de -2 à 2 secondes et un bin de 0,001s, nous a permis d'évaluer l'existence d'une corrélation entre les 2 trains de PA enregistrés simultanément sur 2 électrodes différentes. Les décharges de 2 neurones sont dites synchrones si un pic dépasse le seuil de significativité (p=0.05) qui était calculé de la même façon que pour l'Ac (Figure23.C)

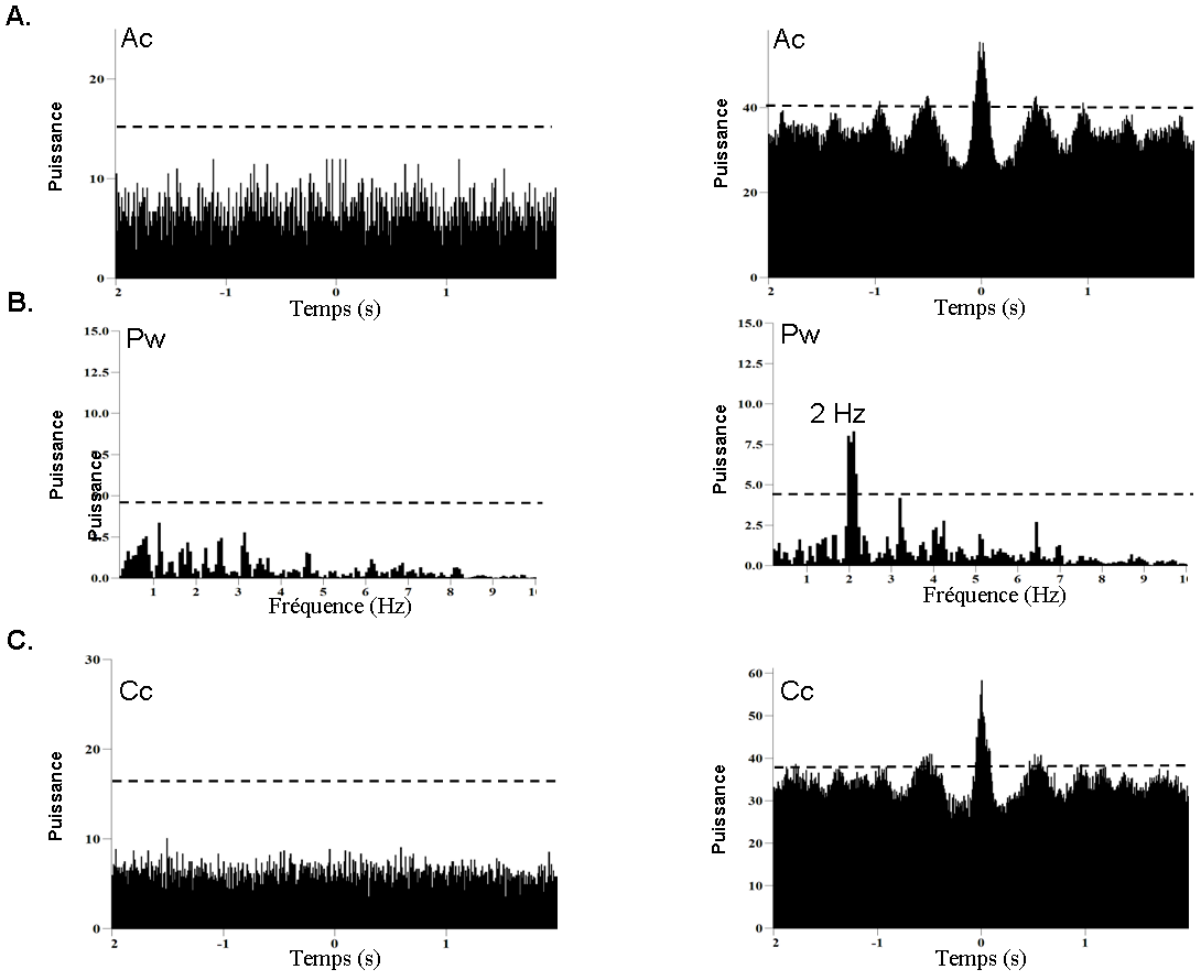



Figure 23 : Etude du mode de décharges et de la synchronisation des cellules entre elles, la colonne de gauche correspond à l'activité de cellules enregistrées dans le GPi en période interictale et celle de droite en période ictale. A : auto-correlogramme (Ac) d'une cellule du GPi en période interictale (gauche) et ictale droite ; B : spectre de puissance (Pw) de cette même cellule en période interictale (gauche) et ictale (droite) ; C : cross- correlogramme (Cc) entre 2 cellules enregistrée simultanément dans le GPi en période interictale (gauche) et ictale droite. Les lignes en pointillés représentent les limites de confiance, calculées avec un risque de 5%.

### c. Les outils statistiques

Les analyses statistiques ont été faites sur les données brutes avec le logiciel Graphpad Instat (Graphpad, San Diego, Californie, EU) et les résultats étaient exprimés en moyenne ± écart-type avec un risque de significativité de 5%.

Le test de Mann-Whitney

Ce test non paramétrique pour des données non appariées, nous a permis de comparer la fréquence de décharge et la fréquence d'oscillation cellulaire des activités neuronales enregistrées chez l'animal sain et comparées avec celles enregistrées chez cet animal pendant les crises motrices puis les crises prémotrices. Ce test nous également permis de comparer les fréquences d'oscillation obtenues durant les périodes ictales et interictales.

Le test de Wilcoxon

Ce test non paramétrique pour des données appariées, nous a permis de comparer la fréquence de décharge d'un même neurone enregistré durant les périodes ictales et interictales ainsi que les fréquences de décharge 0.1 secondes avant et après la pointe EEG. Ce test a également été utilisé pour comparer la fréquence d'oscillation cellulaire en période ictale avec la fréquence de décharge des pointes ictales.

Le test de Fisher

C'est un test d'égalité de 2 variances qui nous a permis de comparer les changements du mode de décharge lors des différents états (sain, crises motrices et prémotrices) et périodes (ictales et interictales).

Le test de Kruskal-Wallis

Ce test correspond à une une ANOVA non paramétrique, nous permettant de savoir si la variation entre les colonnes est significative ou pas. Ce test nous a donc permis de comparer les caractéristiques électrophysiologiques des états épileptiques induits lors de différentes injections. Les posts tests n'étaient effectués que si la variance globale était significative.

## 10. Analyse de l'activité LFP et EEG

Les analyses fréquentielles effectuées sur les données LFP et EEG ont été effectuées grâce à un logiciel développé sous Matlab (Matlab®, Natick, Massachusetts, EU) par David, O. au sein de l'institut des neurosciences de Grenoble.

La construction de carte temps fréquence

Afin de déterminer la composition du signal en fonction du temps nous avons appliqué une transformée de Fourrier rapide (FFT) sur les enregistrements EEG et LFP (figure 24). Les enregistrements étaient échantillonnés à 24kHz, puis convertis dans un format Matlab. Une FFT était appliquée sur le signal avec une fenêtre glissante de 3 secondes sur une gamme de fréquence de 1 à 60 Hz avec une résolution temporelle de 0,01 seconde. La cohérence entre l'activité corticale au niveau du foyer et les données LFP était calculée avec les mêmes paramètres (figure 24.A). La présentation des résultats se faisait sous forme de cartes temps-fréquences, de façon à avoir une vue synthétique de la composition du signal. Les fréquences (de 1 à 60 Hz) étaient représentées en ordonnée, l'échelle temporelle en abscisse et un code couleur coorespondant au z-score permettait de représenter la puissance des oscillations où la puissance de la cohérence. Ces analyses ont été faites sur les périodes interictales exemptes de pointes et les périodes ictales.

Pour l'analyse des périodes ictales, les résultats étaient normalisés par rapport à l'état interictal (figure 24.B). Puis, afin de moyenner pour chaque état (état de base, interictal et ictal) les différentes périodes analysées, un redimensionnement temporel était appliqué. Les périodes ictales étaient redimensionnées sur une échelle temporelle de -0,1 à 1,1 où le 0 correspondait au début de la crise et le 1 à la fin (figure 24.C). Pour les états de base et les périodes interictales, le redimensionnement se faisait sur une échelle temporelle de 0 à 1. Cette standardisation temporelle nous a permis de moyenner les résultats obtenus au sein d'une même structure, durant ces différentes périodes.

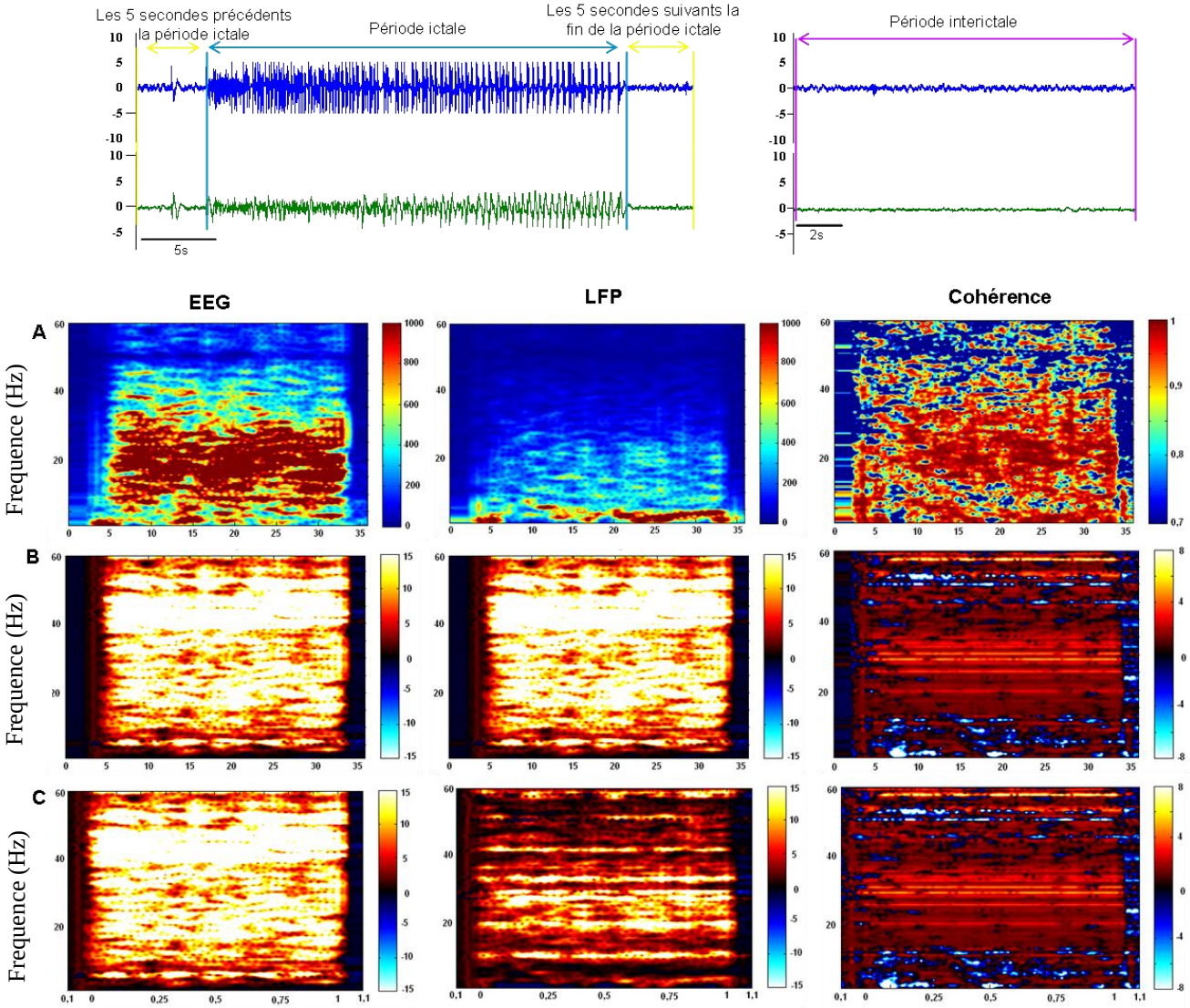



Figure 24 : Exemple de cartes fréquentielles et de cohérence obtenues durant les périodes ictales de crises motrices sur une gamme de fréquence allant jusqu'à 60Hz. A. Application d'une FFT sur le signal EEG et sur les LFP (exemple enregistré dans le NST). B. Normalisation par rapport à l'état interictal. C. Redimensionnement de la période ictale de -0,1 à 1,1 où 0 correspond au début de la période ictale et 1 à la fin.

L'analyse du délai entre les pointes de l'EEG et les pointes LFP lors d'enregistrements simultanés

Les délais ont été calculés sur le logiciel Spike 2 (Spike 2, ced, Cambridge, UK) entre les pointes interictales et des premières pointes ictales au niveau des enregistrements EEG et au niveau des LFP des structures profondes. Au niveau de l'EEG, le marqueur était positionné juste avant la pente positive de la pointe interictale et au niveau des LFP, un second marqueur était placé juste avant la pente negative de la pointe interictale. Une valeur moyenne ainsi que l'écart-type ont été calculé pour chacunes des structures.

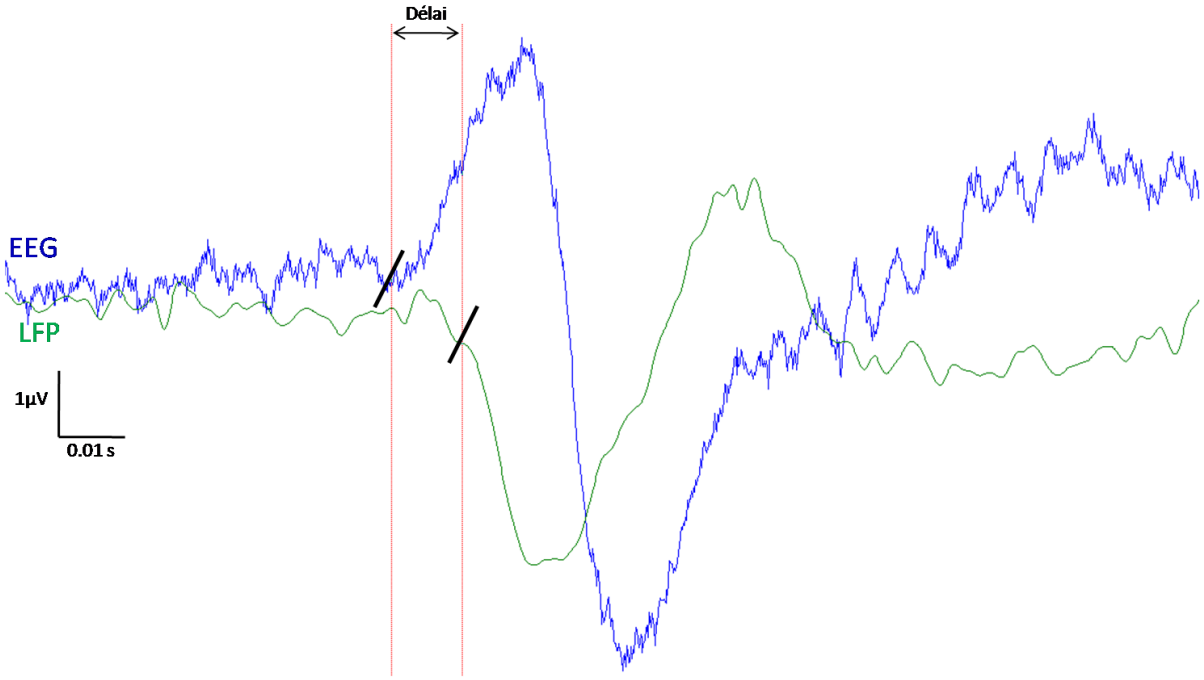



Figure 25 : Exemple de calcul des délais entre les pointes interictales au niveau de l'EEG (en bleu) et au niveau d'un enregistrement LFP du GPi (en vert). Les marqueurs (en rouge) on été placé avant la pente positive pour l'EEG et avant la pente négative pour les LFP.

# CHAPITRE III

# RESULTATS

# A. MODIFICATIONS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DES GB DANS UN MODELE DE CRISES FOCALES MOTRICES

- Dans un premier temps, nous nous demandions si l'ensemble des structures du circuit des GB étaient impliquées lors de crises focales motrices ?

Pour répondre à cette question, nous proposions d'étudier l'implication électrophysiologique de la partie motrice des GB lors de crises focales motrices. Dans un premier temps nous avons caractérisé le modèle de crises induites chez le primate, par injection intra-corticale de Pg au niveau du cortex moteur de la patte antérieure. Puis nous avons étudié les modifications électrophysiologiques des structures des GB lors des périodes interictales et notamment lors de les pointes interictales. Finalement, l'évaluation des modifications électrophysiologiques durant les périodes ictales nous a permis de conclure sur l'implication des GB dans ce type de crises.

# 1. Induction de crises focales motrices par injection de pénicilline au niveau du cortex moteur de primate. Validation du modèle

Les crises impliquant la région motrice sont invalidantes, pharmaco-résistantes et ne peuvent pas être opérées de façon conventionnelle du fait du risque fonctionnel inacceptable. Dans le but de mieux appréhender les structures mises en jeu dans le contrôle et la propagation des épilepsies motrices chez l'humain, nous avons du développer un modèle de primate non humain présentant ce type de crises. Nous avons donc utilisé le modèle Pg et dans un premier temps, une analyse histologique de la lésion provoquée par la Pg nous a permis de vérifier la localisation de l'injection corticale puis une description des manifestations cliniques et électriques des crises nous a permis de caractériser le modèle. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux caractéristiques électriques des différents états épileptiques induits, en étudiant la variablilité inter et intra-individuelle sur 2 animaux ainsi que l'évolution des ces caractéristiques dans le temps.

## 1 Protocole

Les différents protocoles utilisés pour induire les crises ainsi que les différentes techniques d'analyses sont décrits dans le chapitre IV. Sur la base des enregistrements EEG, nous avons distingué les périodes ictales (ou crises), des périodes interictales et au sein de chacune de ces périodes nous nous sommes intéressés aux pointes interictales et ictales.

La reproductibilité intra-individuelle a été testée après 4 injections successives de respectivement 10, 10, 20 et 40µl de Pg. Le délai entre chacune de ces injections était d'une semaine. La reproductibilité inter-individuelle a été éprouvée en comparant les données obtenues sur les 2 animaux lors de leur première injection de Pg (10µl). Et enfin l'évolution

de l'état épileptique induit suite à une seule injection de 10µl de Pg a été étudiée le jour de l'injection (J0) et le lendemain (J1)

Les descriptions cliniques et électriques permettent d'avoir une vision globale du modèle et afin de compléter cette description nous proposons dans un premier temps une quantification de la durée des périodes ictales (en secondes), de la fréquence des périodes ictales (nombre de crises par heure) et de la fréquence des pointes ictales et interictales (en Hz). Pour cela l'étude de la reproductibilité intra-individuelle a été faite sur respectivement 2160, 3864, 3984 et 3831 secondes pour les injections de 1 à 4, et l'analyse de la reproductibilité intra-individuelle a été faite sur respectivement 3298 et 2160 secondes pour le premier et le second animal. La comparaison de 3298 et 3906 secondes obtenues respectivement à J0 et à J1 a permis de décrire l'évolution du modèle.

L'analyse des bandes de fréquence présentes au sein de la crise, par une transformation de Fourier, a permis de compléter la description des crises. Afin d'étudier la reproductibilité intra-individuelle 9, 3, 5 et 9 crises, enregistrées lors des 4 injections, ont été analysées et moyennées. La reproductibilité inter-individuelle a été faite sur respectivement 5 et 9 crises et la comparaison des crises à J0 et J1 a été faite dans les deux cas sur 5 crises. Les codes couleurs ont été adaptés pour chacune des analyses de façon à mettre en évidence les fréquences prédominantes au sein de la période ictale.

## 2. Résultats

### a. Localisation de l'injection corticale de Pg

L'observation des coupes colorées au crésyl violet nous a permis d'évaluer la localisation et l'étendue de la lésion provoquée par l'injection de Pg (Figure 26). La lésion corticale que l'on a pu observer au niveau de l'emplacement de la canule correspondait d'après l'atlas macaque *fascicularis* (Szabo and Cowan 1984) à la zone motrice. D'après Luppino (2000), cette zone correspondrait plus particulièrement à l'aire motrice de la patte antérieure (Luppino and Rizzolatti 2000). Cela a été confirmé par les contractions du membre supérieur observées lors des pointes ictales et interictales. La coloration au Crésyl violet nous a également permis de vérifier que la lésion corticale se limitait à la zone du site d'injection. En effet aucun autre site lésionnel n'a été trouvé, ce qui étayait le caractère très focal du modèle d'injection intra-corticale de Pg.

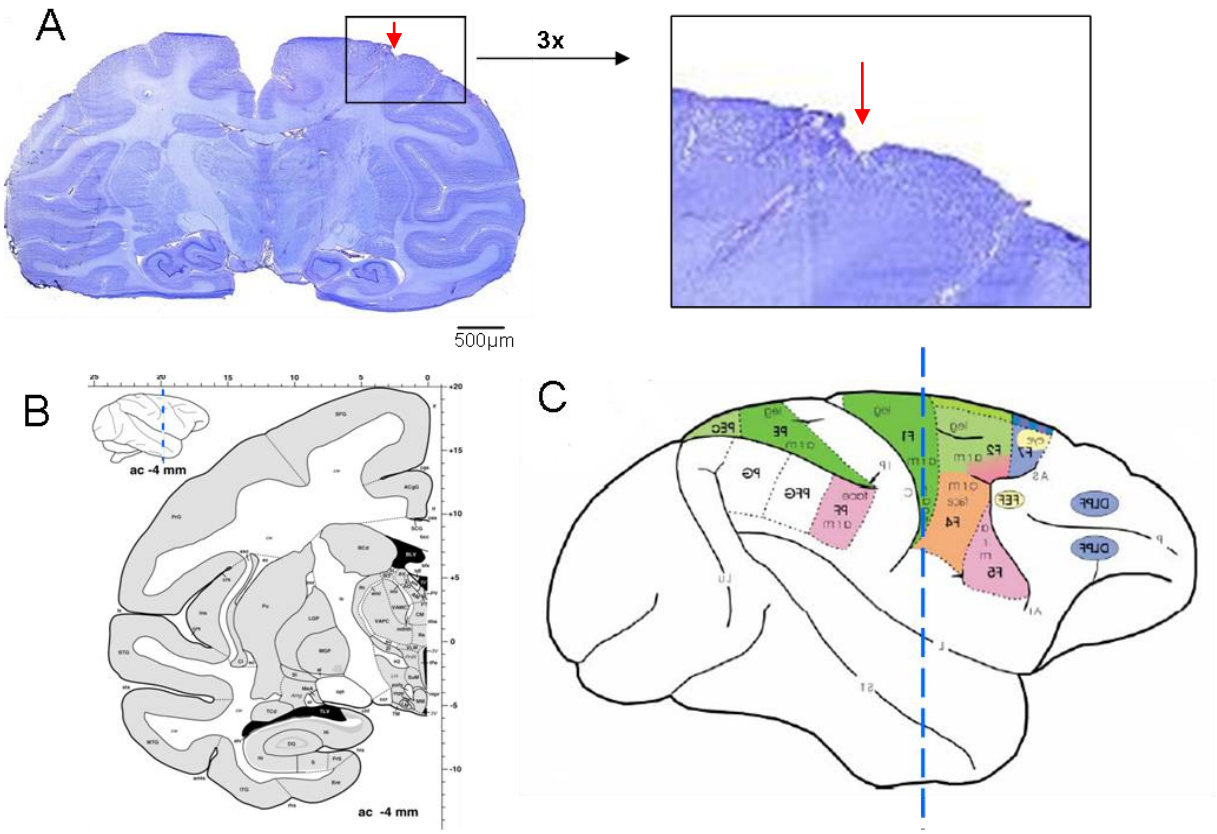



Figure 26 : Site d'injection de la pénicilline au niveau du cortex moteur chez le singe N° 2; A : Coté Gauche : Coupe coronale colorée au crésyl violet, présentant une lésion au niveau du cortex ; coté droit : agrandissement 3x de la lésion observée en A; B : planche de l'atlas correspond à la coupe de cerveau passant par le site d'injection (Szabo and Cowan 1984); C : Organisation du cortex frontal du primate (Luppino et Rizzolatti, 2000).

## b. Manifestations cliniques et électriques de l'état épileptique induit

Description

Le modèle Pg nous a permis d'obtenir sur les 2 animaux un état épileptique semi-chronique avec une alternance de périodes interictales et de crises. Seules les crises d'une durée supérieure à 8 secondes ont été prises en compte pour l'analyse (figure 27).

A J0 (jour de l'injection), les périodes ictales (ou crises) se caractérisaient cliniquement par des contractions cloniques de la patte antérieure controlatérale (le bras droit). Cependant une extension à la face (chez le singe 1) et à la patte postérieure (chez le singe 2) pouvait être observée lors des crises les plus importantes. A la fin de la crise, une parésie transitoire (déficit post-critique) du membre supérieur controlatéral était observée. D'un point de vue électrique, les crises étaient composées d'une succession de pointes qui se détachaient nettement de l'activité de fond. Ces pointes ictales étaient synchrones avec les contractions

motrices. Les périodes interictales se composaient d'une part, d'une activité de repos de l'animal et un EEG normal et d'autre part, par de pointes interictales sur l'EEG qui apparaissaient de façon synchrone avec une contraction isolée de la patte.

Les manifestations étaient maximales à J0 et diminuaient en fréquence et en intensité à J1. En effet, 24 h après la première injection de Pg, les signes cliniques étaient plus focaux et les contractions moins fortes. Les enregistrements électriques ont montré également qu'à J0 les pointes avaient une amplitude moins importantes (figure 27 A, B). Aucune manifestation clinique n'a été observée 48 heures après l'injection.

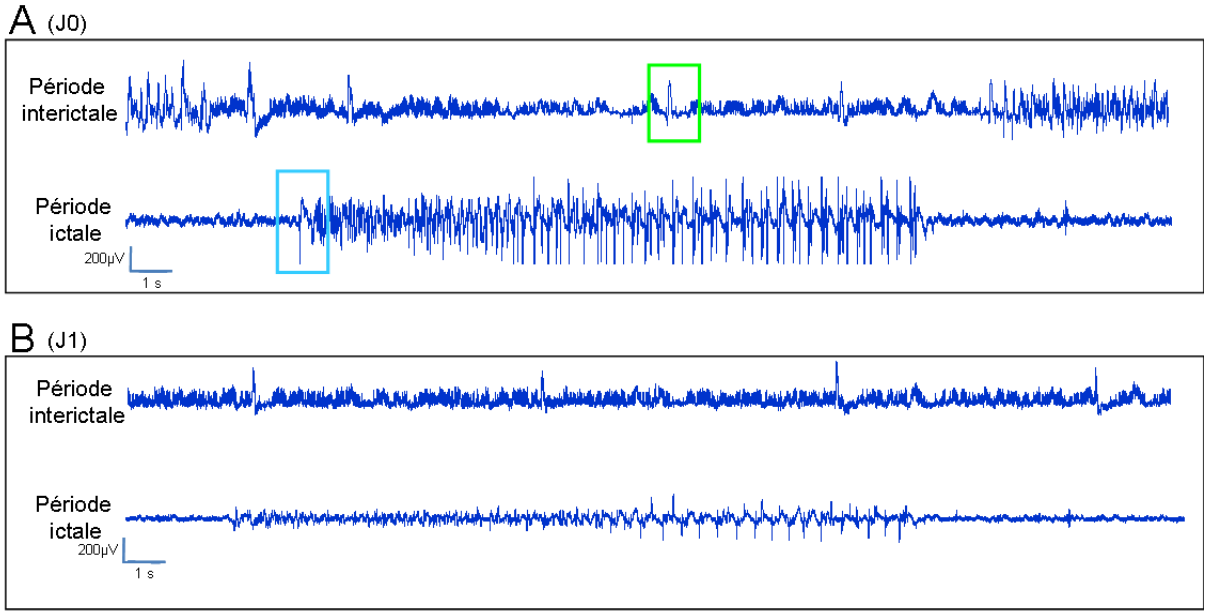



Figure 27 : Exemple d'enregistrements EEG de l'activité du cortex moteur de primate suite à une injection de Pg. A : les enregistrements à J0 correspondaient au jour de l'injection. B, enregistrement des crises à J1 (au lendemain de l'injection). Dans les 2 cas, on note un exemple de période interictale et de période ictale. Avec dans l'encadé vert exemple de pointe interictale et dans le bleu un exemple de première pointe ictale.

Durée des périodes ictales

La durée moyenne des crises obtenues sur un même animal était variable d'une injection à l'autre (respectivement pour les injections de 1 à 4 : 21,4 ±10,57 secondes vs. 29,96±23,21 secondes vs. 27,60±10,01 secondes vs. 82,14±59,96 secondes ; $p<0,01$). En effet, la durée des crises obtenues lors de la première injection était significativement moins importante que celle mesurée lors de la quatrième injection ($p<0,05$ pour ce post-test).

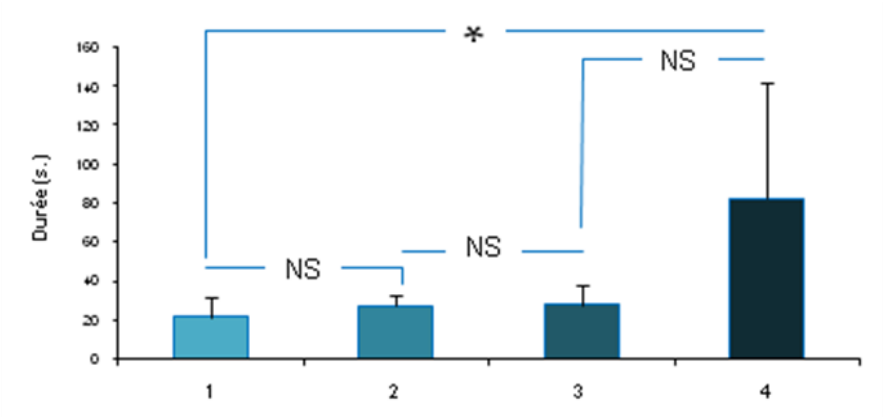



Figure 28 : Evolution de la durée des crises focales motrices lors de 4 injections successives, en secondes, faites à une semaine d'intervalles et de respectivement 10, 10, 20 et 40µ de Pg.

Cependant, la durée des crises ne différait pas entre les 2 primates (22,17±7,39 secondes vs. 21,40±10,57 secondes ; p>0,05) de même qu'elle ne changeait pas de façon significative entre J0 et J1 (22,17±7.39 secondes vs. 23,97±15,93 secondes ; p>0,05).

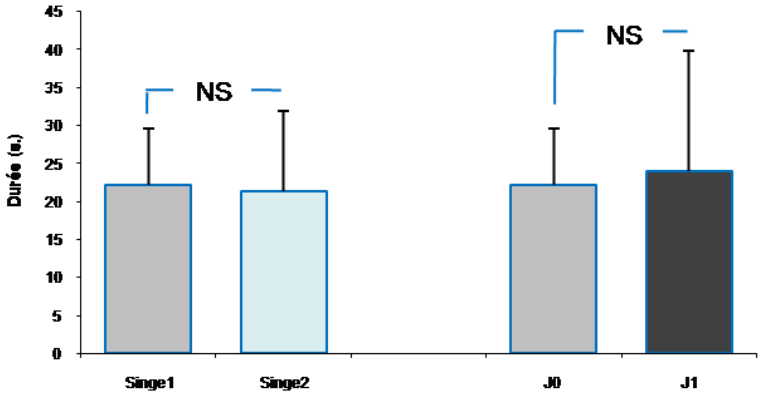



Figure 29 : Evolution de la durée des crises obtenues sur les 2 animaux lors de la première injection et durée des crises obtenue pour une même injection à J0 et J1, en secondes. La durée moyenne des crises ne varie pas d'un animal à l'autre et est stable dans le temps.

Fréquence des périodes ictales

La fréquence des crises changeait de façon significative lors des 4 injections de Pg (respectivement pour les injections de 1 à 4 : 29,93±20,52 crises/heure vs. 22,95±14,16 crises/heure vs. 20,05±32,26 crises/heure vs. 10,40±5,49 crises/heure ; p<0,05). En effet, la fréquence des crises lors de la première injection était significativement plus importante que lors de la quatrième injection (post-test ; p<0,05), cependant, aucune différence significative n'a été trouvée entre les injections successives.

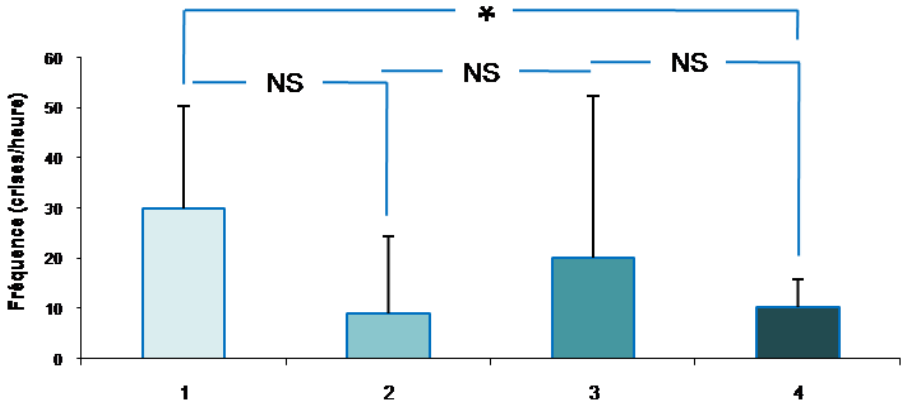



Figure 30 : Evolution de la fréquence des crises lors de 4 injections successives, en nombre de crises par heure, faites à une semaine d'intervalles et de respectivement 10, 10, 20 et 40µ de Pg.

On peut également noter que cette fréquence variait de façon significative d'un animal à l'autre (70,55±14,55 crises/heure vs. 29,93±20,53 crises/heure ; p<0,001) et diminuait de façon significative le lendemain de l'injection (70,55±14,55 crises/heure vs. 4,02±8,18 crises/heure ; p<0,001).

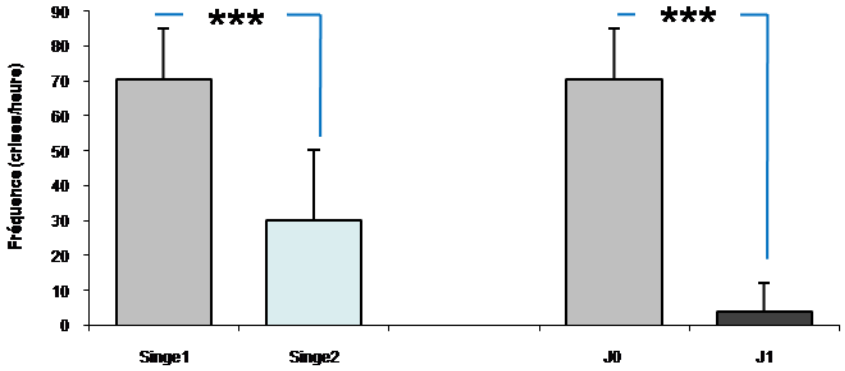



Figure 31 : Fréquence d'apparition des crises lors de la première injection sur les 2 animaux et pour une même injection à J0 et J1, en nombre de crises par heure.

La fréquence des pointes interictales

La fréquence des pointes interictales variait de façon significative lors des injections successives de pénicilline (respectivement pour les injections de 1 à 4 : 0,49±0,18 Hz vs. 0,78±0,12 Hz vs. 0,35±0,07 Hz vs. 0,18±0,05 Hz ; p<0,001). En effet, les fréquences des pointes interictales lors de la quatrième injection étaient significativement plus faibles que lors de la première et deuxième injection (respectivement post test : p<0,01 et p<0,001). De

plus, cette fréquence était significativement plus faible lors de la troisième injection comparée à la seconde (post-test ; p<0,05).

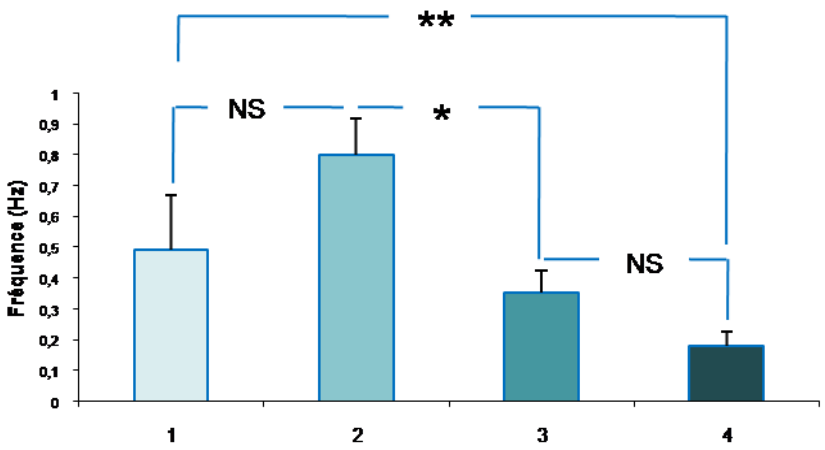



Figure 32 : Evolution de la fréquence des pointes interictales lors de 4 injections successives, en Hz, faites à une semaine d'intervalles et de respectivement 10, 10, 20 et 40µ de Pg.

A J0, cette fréquence n'était significativement pas différente entre les 2 singes (respectivement 0,71±0,46 Hz vs. 0,49±0,18 Hz ; p>0,05) mais diminuait de façon significative à J1 (0,71±0,46 Hz vs.0,31±0,12 Hz ; p<0,05).

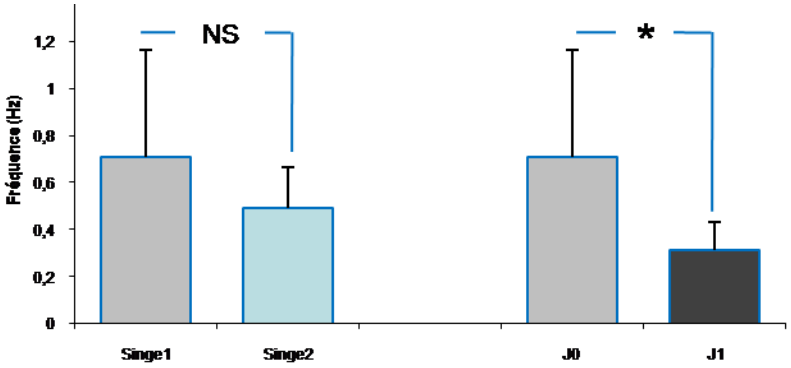



Figure 33 : Fréquence d'apparition des pointes interictales lors de la première injection sur les 2 animaux et pour une même injection à J0 et J1, en Hz.

## c. Caractéristiques électriques des crises

La fréquence des pointes ictales

Les fréquences des pointes ictales mesurées lors des différentes injections de Pg, variaient de façon significative (respectivement pour les injections de 1 à 4 : 3,49 ±0,93 Hz vs. 3,57±0,68 Hz vs. 4,30±1,02 Hz vs. 4,82±0,46 Hz; p<0,01). En effet, la fréquence des pointes ictales lors de la quatrième injection est significativement plus élevée que lors de la première et deuxième injection (post test : p<0,05).

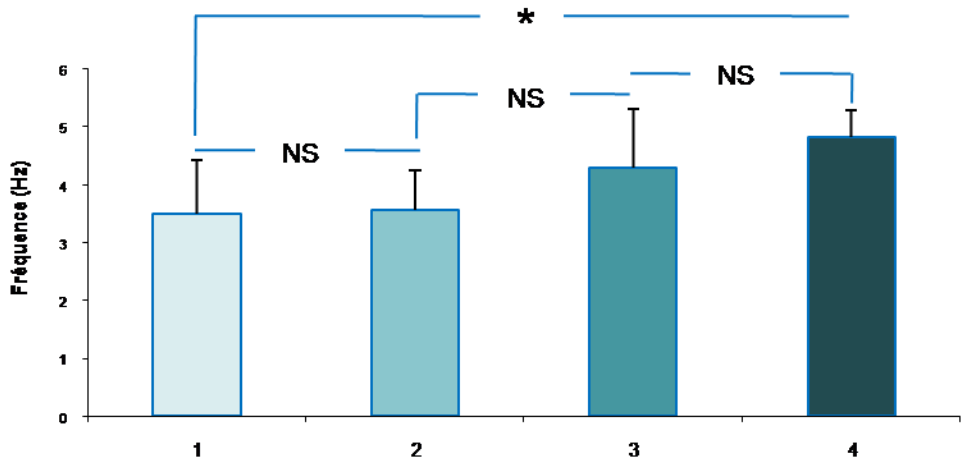



Figure 34 : Evolution de la fréquence des pointes ictales lors de 4 injections successives, en Hz, faites à une semaine d'intervalles et de respectivement 10, 10, 20 et 40µ de Pg.

Cette fréquence n'était significativement pas différente entre les 2 singes (3,15±0,68 Hz vs. 3,49±0,93 Hz ; p>0,05) et ne se modifiait pas de façon significative à J1 (3,15±0,68 Hz vs. 4,85±1,86 Hz ; p>0,05).

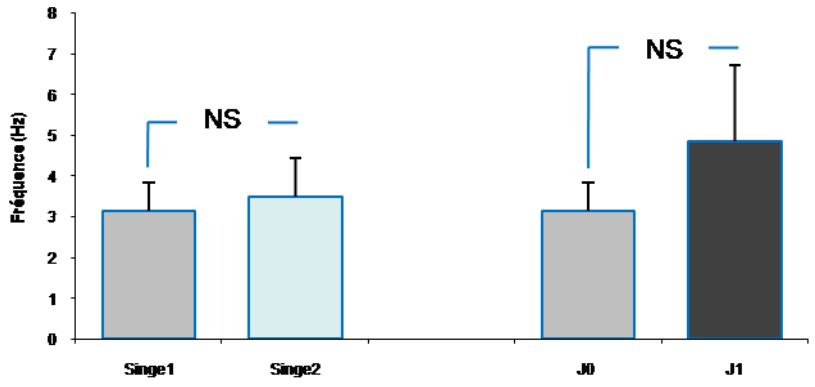



Figure 35 : Fréquence d'apparition des pointes ictales lors de la première injection sur les 2 animaux et pour une même injection à J0 et J1, en Hz.

Analyse temps fréquences des périodes ictales induite par la Pg

Les crises d'épilepsie se définissent par une oscillation synchrone anormale d'un groupe de neurones. L'analyse temps fréquence par une transformée de Fourier nous a permis de quantifier la puissance des oscillations présentes au sein de ces crises et d'étudier la stabilité, la reproductibilité et l'évolution du modèle.

- La reproductibilité intra-individuelle (Figure 36)

Les différentes cartes montraient une grande variabilité de la puissance des oscillations présentes au sein de la crise. On a pu ainsi mettre en évidence la présence majoritaire de 3 bandes de fréquences. En début de crise, lors des injections 1, 3 et 4, le rythme beta (entre 14 et 30 Hz) était très présent. Cependant cette bande de fréquence évoluait au cours de la crise. Cette modification étant très visible lors de la première injection : en début de crise, la fréquence majoritaire était comprise entre 15 et 20Hz ce qui correspondant à la bande beta, puis diminuait pour atteindre en fin de crise les 10 Hz, ce qui correspond à la bande alpha (8-14Hz). On retrouvait cette évolution dynamique lors de la troisième et quatrième injection. On a pu noter la présence de la bande delta (1-4Hz) qui restait stationnaire durant toute la durée des crises pour les injections 1, 2 et 3 alors que ce rythme était absent en début de crise lors de la quatrième injection. Cependant, d'un point de vue global, alors que les injections 1, 3 et 4 étaient assez similaires, la seconde injection semblait différente des autres.

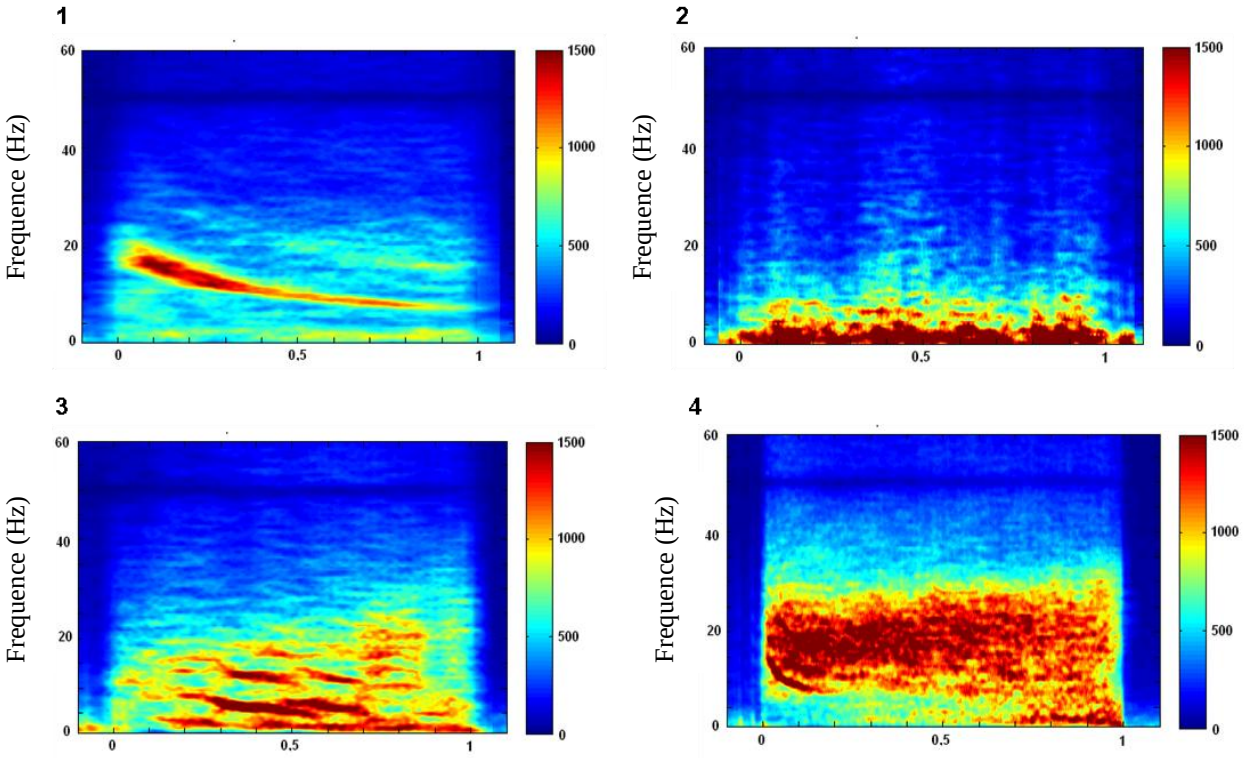



Figure 36 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations pendant les crises, lors de 4 injections successives, temporellement redimensionnées sur une échelle -0,1 à 1,1 où 0 correspond au début de la crise et 1 à la fin. Le code couleur indique la puissance des oscillations présentes en fonction de leurs fréquences (en ordonnée) et de l'évolution temporelle de la crise (en abscisse).

- La reproductibilité interindividuelle (Figure 37)

L'analyse des cartes montrait que la bande delta se retrouvait de façon très nette chez les 2 animaux tandis que la bande beta était beaucoup plus marquée lors des débuts de crises induites sur le deuxième animal. Même si sur le premier animal, les débuts de crises étaient d'emblée dans la bande alpha, on retrouvait globalement la même dynamique d'évolution des fréquences au cours de la crise avec une diminution de la fréquence initiale qui atteignait dans les 2 cas une fréquence de 10 Hz en milieu de crise.

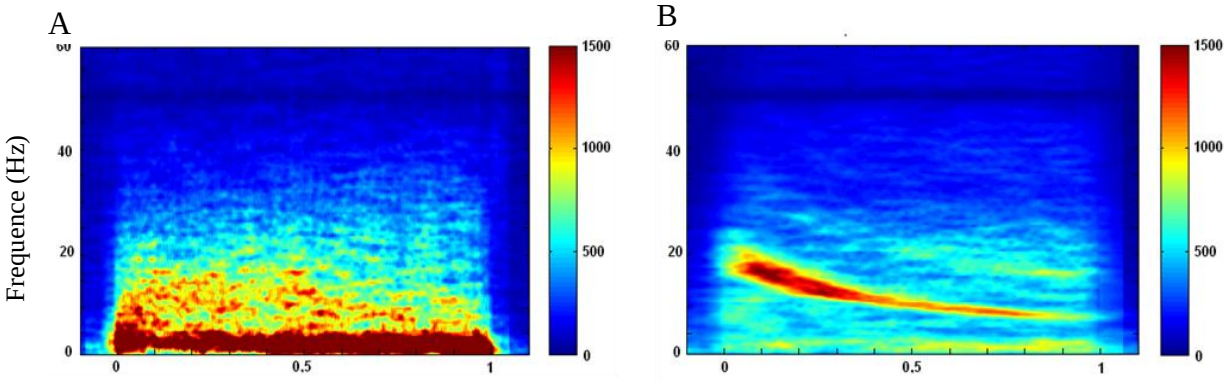



Figure 37 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations pendant les crises lors de la première injection de Pg, temporellement redimensionnées de -0,1 à 1,1 ou 0 correspond au début de la crise et 1 à la fin. A correspond aux crises obtenues sur le premier primate et B sur le second. Le code couleur indique la puissance des oscillations présentes en fonction de leurs fréquences (en ordonnée) et de l'évolution temporelle de la crise (en abscisse).

- L'évolution du modèle (Figure 38)

Les crises à J0 et J1 étaient majoritairement composées d'oscillations dans les bandes de fréquences delta, alpha et beta. Cependant, à J1 les bandes alpha et beta étaient prédominantes par rapport à la bande delta alors que l'on la situation était inversée à J0.

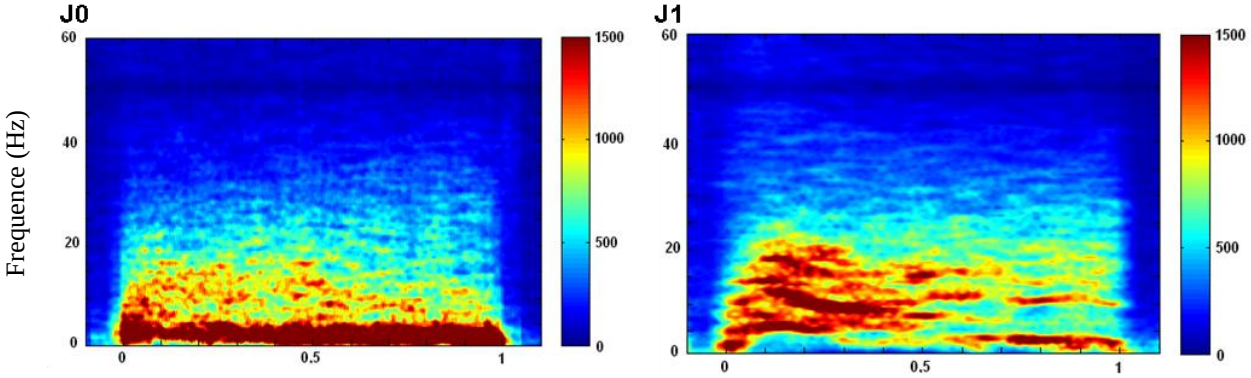



Figure 38 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations pendant les crises à J0 et à J1. Le code couleur indique la puissance des oscillations présentes en fonction de leurs fréquences (en ordonnée) et de l'évolution temporelle de la crise (en abscisse).

## 3. Discussion

Le modèle Pg nous a permis d'obtenir chez le primate, des crises focales motrices caractérisables de façon clinique et électrophysiologique. D'un point de vue clinique, les crises se manifestaient par des contractions du membre supérieur controlatéral. Notre système d'enregistrement vidéo-EEG nous a permis de confirmer que les contractions motrices étaient synchrones avec les pointes enregistrées au niveau du site d'injection. La Pg a donc permis d'obtenir des crises très focales dont la symptomatologie, la durée et les caractéristiques électrophysiologiques étaient reproductibles d'un animal à l'autre. Bien que les analyses temps-fréquence aient mis en avant le caractère variable de la puissance des oscillations présentes au sein de la crise, une composition assez similaire a pu tout de même être mise en évidence. En effet, la présence des bandes de fréquence delta, alpha et beta ainsi que l'évolution dynamique de la fréquence dominante ont été assez reproductibles dans ce type de crise.

Correspondance entre le modèle animal et la pathologie humaine

Les épilepsies humaines touchant la région motrice sont connues pour être très difficiles à traiter pharmacologiquement et l'emplacement du foyer au niveau d'une telle zone fonctionnelle rend le traitement chirurgical inacceptable. Il est également connu que les crises focales induites par apposition de la Pg directement au niveau cortical sont également

résistantes à la plupart des grands antiépileptiques. Même si sur des modèles de crises absences ou généralisés, induit par Pg chez le chat, la phénytoïne le carbamazepine et le phenobarbital ont pu avoir une efficacité, le valproate et l'ethosuximide n'ont pas eu d'effet (Bustamante, Lueders et al. 1980; Bustamante, Lueders et al. 1981; Chabardes 2006). De plus, Chabardès a trouvé une résistance aux barbituriques et la phénytoïne sur un modèle de crises focale chez le rongeur (Chabardes 2006).

Les étiologies des épilepsies focales de la région motrice sont très variées. Elles peuvent être dues, à une dysplasie corticale ou à de multiple facteurs acquis secondairement tels qu'une hyperglycémie (Lammouchi, Zoghlami et al. 2004), une inflammation d'origine virale ou auto-immune, un traumatisme crânien, une tumeur ou encore à des facteurs toxiques. Alors que, la Pg est un antibiotique qui agit au niveau cortical comme un inhibiteur GABAérgique. Ses mécanismes d'action peuvent alors être assimilés à des facteurs toxiques tels qu'un excès de boisson, de psychotropes ou de stupéfiants (Thomas, Arzimanoglou et al. 2003). Certes, l'homologie n'est pas parfaite mais le nombre de facteurs pouvant être à l'origine de ces crises ne permet pas de créer un modèle adapté à chaque étiologie.

Les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques du modèle

- La reproductibilité intra-individuelle

Bien que les manifestations cliniques aient été similaires lors des 4 injections successives, l'étude de l'activité électrique a révélé quelques variabilités. En effet, la durée des crises, la fréquence des crises, des pointes inter-ictales et ictales variaient de façon significative. Pourtant les injections étudiées avaient été faites sur le même animal avec un délai d'une semaine entre chacune des injections. Cependant, il est très important de noter qu'aucune différence significative n'a pu être trouvée lors des post-tests effectués entre 2 semaines consécutives (en ce qui concerne la durée, la fréquence des crises et la fréquence des pointes ictales). On peut donc supposer que d'une semaine à l'autre, il y avait une évolution de l'état épileptique induit. Ces modifications pouvaient être négligeables d'une semaine à l'autre et ainsi la comparaison ne devenait significative que lorsqu'elle se faisait entre 2 injections séparées au minimum de 2 semaines. Ces modifications progressives peuvent donc expliquer ces résultats. En effet, lors d'une étude sur le « kindling », Collins et al. avaient montré que l'injection répétée de faibles de doses de Pg entraînait une augmentation des signes cliniques, de durée et de la fréquence des crises et des pointes ictales (Collins 1978). Ces modifications apparaissaient dès la troisième injection de 20µl de Pg. Cependant dans notre étude, le volume

de Pg injecté augmentait également avec la répétition des injections. La majorité des post-tests significatifs avait comme paramètre commun la quatrième injection. Or, lors de cette dernière injection le volume de Pg nécessaire pour induire des crises similaires à celles obtenues lors des précédentes injections, était 4 fois plus important que lors de l'injection 1 et 2. Cette différence peut également être à l'origine de la significativité statistique des résultats. L'analyse des cartographies temps-fréquence montre également certaines variabilités, notamment des variations de la puissance des fréquences d'oscillation présente lors des différentes injections. Une forte puissance dans une bande de fréquence indique qu'une forte population neuronale suit cette fréquence. La notion de puissance n'est pas déterminante pour notre approche du modèle car il est admis que les expérimentations in-vivo impliquent forcément de grandes variabilités même intra-individuelles.

C'est donc la composition des crises en terme de présence de bandes de fréquence qui nous intéresse. Or, lors de ces différentes injections, on retrouvait durant les crises, la présence de 3 bandes de fréquences prédominantes.

- La bande **delta** qui comprend les fréquences entre 1 et 4 Hz, et dont la présence est retrouvée tout au long de la crise.
- La bande **alpha** dont les fréquences se situent entre 8 et 13 Hz, apparaît principalement à la fin des crises. En effet, les crises présentent une dynamique temporelle avec une évolution des bandes de fréquence.
- Les débuts de crises se caractérisent par une oscillation dans la bande **beta** (entre 15 et 20Hz) mais cette oscillation évolue durant la crise pour atteindre la bande alpha en fin de crise. Cependant, lors de la seconde injection les bandes de fréquence alpha et beta n'étaient que très faiblement représentées. Le fait que dans cette condition seulement 3 crises aient pu être analysées, peut éventuellement expliquer cette différence et on peut supposer qu'une augmentation du nombre de crises permettrait de mieux mettre en avant la présence de ces fréquences au sein de la crise.

- <u>La reproductibilité inter-individuelle</u>

L'étude de la variabilité inter-individuelle de l'état épileptique a été faite sur 2 animaux lors de leur première injection de Pg. Les manifestations cliniques étaient similaires, avec comme principal symptôme une contraction de la patte antérieure. Seule la propagation de la crise au niveau cortical différait légèrement. En effet, sur le premier animal, l'extension de la crise pouvait également impliquer la face alors que pour le second animal, c'était la patte

postérieure qui était secondairement impliquée. Cette différence dans la propagation peut s'expliquer par une orientation différente de la canule. En effet d'après la cartographie du cortex moteur proposée par Luppino et Rizzolatti, la région qui commande les muscles de la face se trouverait juste en dessous de la zone concernant la patte antérieure (Luppino and Rizzolatti 2000). Alors que, la zone concernant la motricité de la patte postérieure se trouverait, elle, au dessus de la zone concernant la patte antérieure. On peut donc supposer que, sur le premier animal, la canule était dans la zone ventrale de la motricité de la patte antérieure alors que, sur le deuxième animal, la canule devait se trouver dans la zone dorsale. Malgré cette différence les crises étaient cliniquement similaires d'un singe à l'autre et pouvaient dans les deux cas être cliniquement assimilées à des crises de type Bravais-Jackson. De plus, l'étude de l'activité électrique a permis de montrer que seule la fréquence des crises était significativement différente d'un animal à l'autre. Cette différence inter-induviduelle pourrait s'expliquer par une différence de sensibilité à l'effet de la Pg. Les études rapportées dans la littérature ont, elles aussi, montré des différences inter-individuelles mais beaucoup plus notables. En effet, l'étude de Opdam et al., réalisée sur des moutons, a montré que les animaux pouvaient, pour un même volume injecté, développer soit des crises focales soit des crises généralisées (Opdam, Federico et al. 2002).

La comparaison des cartes temps-fréquence inter-animal ne montre pas une réelle similarité dans les crises. En effet, bien que la bande de fréquence delta soit présente dans tous les cas, de nombreuses différences ont pu être distinguées. C'est notamment sur la présence de la bande beta en début de crise que les différences sont les plus marquées. En effet, ce rythme apparaît très nettement sur le second animal alors que c'est la bande alpha qui semblait la plus marquée sur le premier animal. Cependant, on retrouve sur ces 2 animaux la même dynamique temporelle avec une diminution de la fréquence dominante au cours de la crise et une stabilisation dans la bande alpha en milieu de crise.

- <u>L'évolution des crises</u>

Les manifestations cliniques des crises obtenues au lendemain de l'injection étaient toujours caractérisées par une contraction de la patte mais les mouvements avaient une amplitude plus faible et aucune propagation à d'autres membres n'a été observée. De plus, même si la durée des crises et la fréquence des pointes ictales restaient similaires d'un jour à l'autre, il faut tout de même noter que l'amplitude des pointes ictales était plus faible (figure 27). Cette

diminution d'apparition des crises et de l'amplitude des pointes ictales peut tout simplement être expliquée par une dégradation normale et progressive de la Pg. Cependant, les crises enregistrées à J1 se composent des mêmes bandes de fréquences qui caractérisaient les crises obtenues à J0. En effet, on retrouvait à J1 les bandes de fréquence delta, alpha et beta. Cependant les puissances étaient inversées ; en effet à J0 le rythme delta était majoritaire alors qu'à J1, c'était les rythmes alpha et beta qui dominaient.

Signification des oscillations corticales

Lors des crises, nous avons pu identifier 3 bandes de fréquences majoritairement présentes, la bande delta qui comprend les fréquences comprises entre 1 et 4 Hz, la bande alpha dont les marges sont 8 et 13Hz et la bandes beta qui est comprise entre 14 et 30Hz. La bande de fréquence delta était présente dans la majorité des crises et ce durant toute la durée de la crise, sauf à J1 ou elle n'apparaissait qu'en fin de crise. L'analyse de l'EEG nous a permis de voir que la fréquence des pointes ictales durant les crises était comprise entre 1.5 et 5.2Hz. Il est donc normal que l'on retrouve la présence de ce rythme avec la transformée de Fourier. On peut donc supposer que la présence de ce rythme delta tout au long de la crise correspond en fait à la fréquence des pointes ictales survenant pendant la crise. Un enregistrement EMG de la patte, fait en parallèle, aurait peut-être permis de montrer une synchronisation de l'EEG et de l'EMG dans cette bande de fréquence car chacune des pointes ictales était accompagnée d'une contraction de la patte antérieure.

La bande de fréquence alpha a souvent été associée aux veilles calmes, cependant aucune preuve scientifique ne permet d'affirmer qu'elles indiquent une sérénité ou une conscience altérée (Kotajima, Meadows et al. 2005). En effet, cette bande de fréquence a pu être retrouvée dans des situations stressantes (Lewis, Weekes et al. 2007). Par contre ce rythme semble bien être associé au cortex moteur et notamment lors de la préparation du mouvement (Leocani, Locatelli et al. 2001). Le rythme beta est, quant a lui, très clairement impliqué dans la motricité et de nombreuses études ont enregistré cette bande fréquence au sein du cortex moteur (Murthy and Fetz 1992; Sanes and Donoghue 1993; Baker, Olivier et al. 1997; Jackson, Spinks et al. 2002). La dynamique de diminution des fréquences d'oscillation au cours de la crise peut être expliquée par la modification simultanée des signes cliniques. En effet, en début de crise, les contractions sont très focales et au cours de la crise, les

mouvements deviennent de plus en plus amples. Or, Mima et al. (1999) ont pu montrer l'existence d'une corrélation linéaire inverse entre la force du mouvement et les fréquences de la bande alpha enregistrées au niveau du cortex somato-sensoriel (Mima, Simpkins et al. 1999). Aux vues de nos résultats, nous pouvons donc imaginer l'existence d'un phénomène similaire au niveau du cortex moteur. Cependant, un enregistrement EMG du muscle de la patte antérieure aurait été nécessaire pour confirmer cette théorie.

Les pointes précédant les périodes interictales

Nous avons remarqué que parfois des pointes survenaient 1 à 5 secondes avant le début des périodes ictales. Ce phénomène n'étant pas systématique nous ne l'avons pas inclus dans la description de ce modèle. Pourtant, on peut se demander si ces pointes étaient des pointes interictales ou bien si elles correspondaient aux débuts des périodes ictales. De plus, l'étude de ces pointes pourrait s'avérer importante lors de l'évaluation de l'implication électrophysiologique des GB. Une analyse fréquentielle sur ces pointes nous a permis de voir que ces pointes étaient similaires aux pointes interictales (Annexe 3).

La non-toxicité du modèle pour l'animal

Les résultats histologiques ont montré que l'injection répétée de Pg sur un même site induisait une lésion corticale focale, qui se limitait à la zone d'injection. Plusieurs sessions de crises peuvent donc être induites sans engendrer de lésions corticales massives chez l'animal. De plus, la Pg permet un dosage facile, adapté à chaque condition ce qui permet une bonne maîtrise de l'état épileptique induit. Ainsi, nous avons, pour chaque session, adapté le volume injecté. En effet, la première injection de 10µl n'était parfois pas suffisante pour induire le type de crises désirées. Une nouvelle injection était alors programmée afin d'atteindre l'état épileptiques souhaité. Nous avons ainsi pu éviter toutes extensions régionales des crises et limiter le risque de généralisation secondaire. Ce système d'injection via une pompe et une canule implantée de façon chronique a permis d'une part, un contrôle de la vitesse et du volume injecté, mais également de s'affranchir d'une variabilité dans la localisation du site d'injection. Cependant, la cristallisation rapide de la Pg a été à l'origine de quelques problèmes techniques dans le contrôle du volume injecté. En effet, la Pg se cristallise assez rapidement et peut ainsi obstruer la canule d'injection rendant difficile le contrôle du volume réel injecté.

Le caractère semi chronique de l'état épileptique

La principale critique qui peut être faite sur ce modèle concerne sa non chronicité. En effet, bien que de multiples injections puissent être faites sur une même zone corticale, le modèle Pg reste un modèle semi-chronique. Chaque injection va être à l'origine d'un état épileptique avec alternance de phases interictales et ictales sur une durée de 48 heures. Le modèle qui semble être le plus adapté aux épilepsies motrices chroniques chez le primate est le modèle alumine. Cette technique consiste à appliquer une préparation de gel d'alumine sur le cortex (Oakley and Ojemann 1982). Cependant, ce modèle a une épiletogenèse très variable qui peut aller d'une semaine pour (Ribak, Seress et al. 1998) à 9 mois pour (Wyler, Fetz et al. 1975), de plus les crises sont fréquemment secondairement généralisées. En effet, lors d'une étude préalable nous avions testé le modèle Alumine sur deux macaques *fascicularis*. Pour l'un des animaux, l'épiletogenèse a durée 3 mois, alors qu'elle est de quelques minutes dans le modèle Pg. De plus même si les crises étaient initialement focales, elles se sont très rapidement généralisées et l'animal a du être euthanasié suite à un état de mal. Le second animal n'a pas développé l'état épileptique souhaité, les crises n'étant cliniquement pas assez nettes et d'une fréquence trop faible. Le volume d'alumine est beaucoup plus difficilement adaptable, en effet, un volume trop important peut entraîner un *status épilepticus* fatal et à *contrario*, une trop faible quantité peut ne pas induire les crises désirées. Bien que dans ce dernier cas, une nouvelle injection puisse être envisagée, elle engendre immanquablement de nouveaux délais d'épiléptogenèse.

## 4. Conclusion

L'injection de Pg au niveau du cortex moteur primaire provoque chez le primate des crises d'épilepsie très focales tant au niveau clinique qu'au niveau électrique. La reproductibilité intra-individuelle des crises permet de faire de multiples sessions et ainsi d'induire de façon répétée cet état épileptique semi-chronique. Malgré quelques variabilités observées entre les animaux, sûrement dues à des sensibilités différentes, les crises induites étaient assez similaires. Ceci démontre une bonne reproductibilité inter individuelle du modèle et d'ailleurs, l'existence d'un mécanisme sous jacent pourrait expliquer la similarité de la durée des crises. Il aurait toute fois été intéressant d'étudier la cinétique de l'état épileptique au cours des heures qui suivaient l'injection et de tester la pharmacorésistance de ce modèle aux principaux antiépileptiques (phénobarbital, diazépam ou phénytoïne). Ces 2 aspects feront l'objet d'une nouvelle série d'études dans le cadre d'une description plus approfondie sur le modèle de crises focales induites par Pg chez le primate.

# 2. Les modifications électrophysiologiques induites au sein des GB lors des périodes interictales et des pointes interictales.

Les états interictaux correspondent aux périodes qui séparent les crises. Pour la plus part des patients atteints d'épilepsie de la région motrice, ces périodes couvrent 90% de leur vie. Il est donc important de savoir si ces états induisent des modifications physiologiques sur les circuits impliqués dans la propagation des crises. De même les pointes interictales qui ne peuvent pas être considéré comme des crises sont tout de même des symptômes majeurs qui affectent les patients. Ces pointes sont d'autant plus handicapantes dans le cas des patients atteint du syndrome de Kojewnikow, qui est constitué des crises focales de la région motrice et se manifeste par des clonies ou des myoclonies apparaissant toujours de façon synchrone avec une pointe interictale. La fréquence de ces pointes est faible mais elles peuvent perdurer durant des heures, des mois voir des années et sont parfois pharmaco-résistantes (Sinha and Satishchandra 2007). De nombreuses études ont auparavant montré que le réseau des GB était fortement impliqué dans la propagation et même le contrôle des crises d'épilepsies (chapitre III.5, p 44-48) mais aucune étude ne s'était jusque là intéressée à l'implication électrophysiologique de ces structures lors des états interictaux et des pointes interictales. Nous proposons donc d'étudier sur 2 primates, les modifications électrophysiologiques des GB provoquées par cet état interictal. Pour cela nous verrons, dans un premier temps les modifications induites par cet état au niveau de l'activité unitaire puis dans un deuxième temps nous analyserons les données des LFP.

## 1. Protocole

Les périodes interictales analysées étaient définies par un EEG normal et une absence de signe clinique, les pointes interictales apparaissaient de façon synchrone avec une contraction de la patte et les périodes ictales débutaient par une pointe que l'on a considérée comme étant la première pointe ictale et étaient composée d'une succession de pointe d'une durée minimum de 8 minutes. Les différents protocoles utilisés pour induire les crises ainsi que les différentes techniques d'analyses sont décrits dans le chapitre II (présentant le matériel et méthodes). Nous avons donc évalué les modifications électrophysiologiques (unitaires et LFP) de 6 structures des GB.

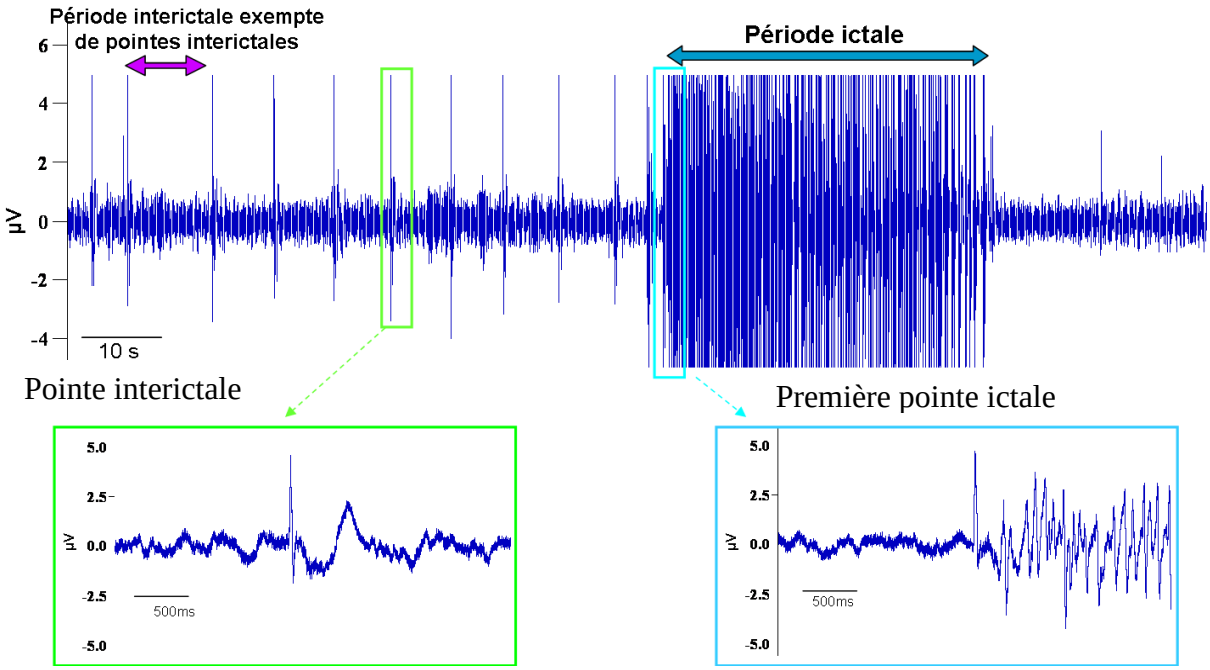



Figure 39 : Distinction d'une période ictale, d'une période interictale exempte de pointe interictales, d'une pointe interictale et d'une première pointe ictale

## 2. Résultats

Les analyses ont été faites sur 18 neurones dans le noyau caudé, 43 et 19 dans le putamen, 26 et 25 dans le NST, 30 et 19 dans le GPe, 27 et 16 dans le GPi et 38 et 17 pour la SNr respectivement pour l'état de base et les périodes interictales.

### a. Modification de l'activité corticale

Les analyses des cartes temps-fréquence obtenues pour les enregistrements corticaux de l'état de base, comparées à celles des périodes interictales nous ont permis de mettre en évidence une nette différence (figure 40). Durant l'état de base, le rythme delta (δ) compris entre 0 et 4 Hz était très marqué. D'autres bandes de fréquences étaient également présentes, notamment la bande thêta (θ : 4-7Hz), la bande alpha (α : 8-14 Hz), la bande bêta (β : 15- 30Hz) et la bande gamma (γ : 30-80Hz). Durant les périodes interictales, l'activité corticale présentait également un rythme δ et on pouvait noter la présence du rythme α. Cependant, la puissance des bandes α et β durant les périodes interictales était beaucoup moins importante par rapport à l'activité corticale de base.

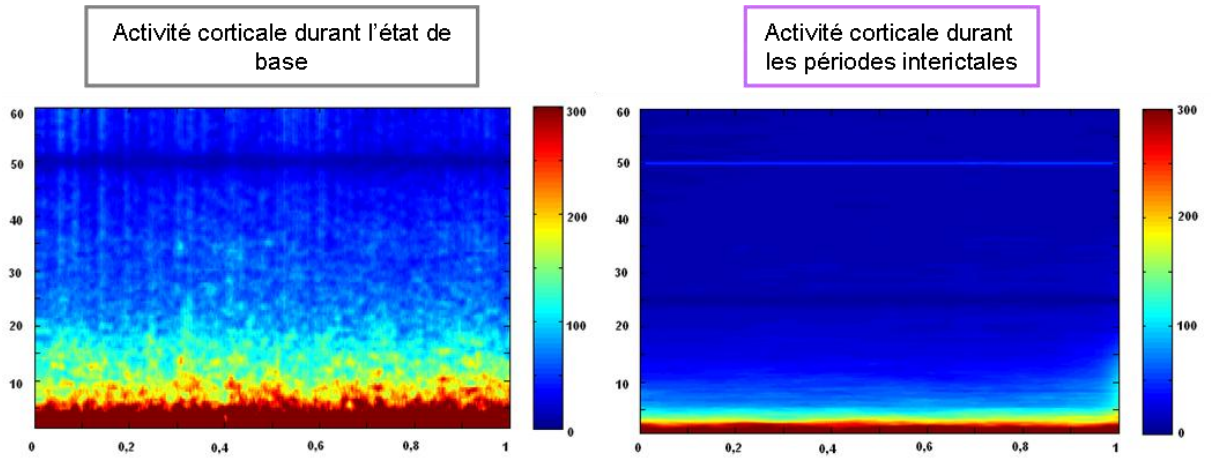



Figure 40 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations de l'activité corticale du foyer pendant l'état de base et les périodes interictales. L'état de base et la période interictale étaient temporellement redimensionnés sur une échelle de 0 à 1. Le code couleur indiquait la puissance des oscillations présentes en fonction de leurs fréquences (de 1 à 60Hz, en ordonnée) et du temps (en abscisse). On pouvait noter que la distribution de la puissance des bandes de fréquences était plus étroite au niveau de l'activité corticale interictale que lors de l'état de base.

## b. Modification de l'activité unitaire

Modification de la fréquence de décharge

Pour l'ensemble des structures, aucune différence significative n'a été trouvée entre la fréquence de décharge moyenne des cellules enregistrées durant l'état de base et celles des cellules enregistrées durant les périodes interictales (figure 41 et tableau 4).

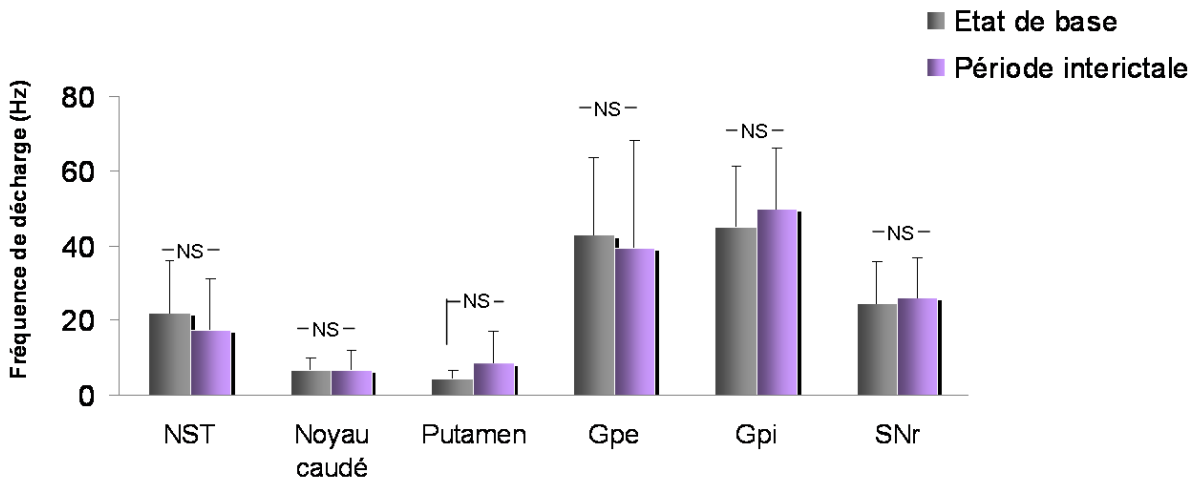



Figure 41 : Comparaison entre les fréquences de décharge lors d'état de base et lors des périodes interictales, pour le NST, du noyau caudé, du putamen, du GPe, du GPi et de la SNr.

Modification du mode de décharge

Concernant le mode de décharge des neurones, aucune modification significative n'a été trouvée entre l'état de base et les périodes interictales. En effet, la majorité des neurones déchargent de façon non oscillante durant ces 2 périodes (tableau 4).

Tableau 4 : fréquence de décharge moyenne (en HZ), pourcentage de cellules oscillantes au sein des structures des GB durant l'état de base et les périodes interictales.

| | Etat de base | Période interictales | P |
|---|---|---|---|
| **NST** | 21,93 ± 14,20 | 17,54 ± 13,60 | NS |
| | 8% | 4% | NS |
| **Noyau caudé** | 6,62 ± 3,51 | 6,77 ± 5,11 | NS |
| | 28% | 18% | NS |
| **Putamen** | 4,53 ± 2,35 | 8,46 ± 8,51 | NS |
| | 14% | 21% | NS |
| **GPe** | 42,63 ± 21,07 | 39,34 ± 28,90 | NS |
| | 33% | 37% | NS |
| **GPi** | 44,92 ± 16,38 | 50,01 ± 16,13 | NS |
| | 0% | 0% | NS |
| **SNr** | 24,41 ± 11,30 | 26,20 ± 10,67 | NS |
| | 16% | 0% | NS |

Modification de la fréquence de décharge des cellules des GB après la pointe interictale (Figure 42 et Tableau 5)

L'apparition d'une pointe interictale créait majoritairement une augmentation de la fréquence de décharge des cellules des GB excepté pour les cellules de la SNr qui étaient aléatoirement soit inhibées soit excitées et excepté pour les cellules du GPi qui étaient majoritairement inhibées après la pointe interictale. Le délai de modification de la fréquence de décharge dépendait de chaque structure : les cellules du NST étaient les premières à subir une modification de leur fréquence de décharge avec un délai de 0,021±0,047s, 68% de ces cellules étaient impliquées dont 52% étaient activées. Puis le GPe et le putamen étaient

affectés avec une implication de respectivement 50% et 70% des cellules avec un délai de 0,034±0,012s et de 0,035±0,007s. L'implication des structures de sortie suivait avec 34% des cellules de GPi qui subissaient toutes une inhibition avec un délai de 0.036±0.0125s. La proportion de cellules de la SNr impliquée était de 53% dont 29% de cellules activées et 24% de cellules inhibées avec un délai respectif de 0,052±0,093s et 0,117±0,0645s. Seulement 23% des cellules du noyau caudé étaient activées et cette modification n'arrivait que tardivement, soit 0,124±0,072s après la pointe interictale. Cependant, seul les délais du NST et du noyau caudé étaient significativement différents des délais des autres structures. En effet, le NST était significativement la structure la plus rapidement impliquée par rapport aux autres et le noyau caudé était la structure dont les délais étaient significativement les plus tardifs.

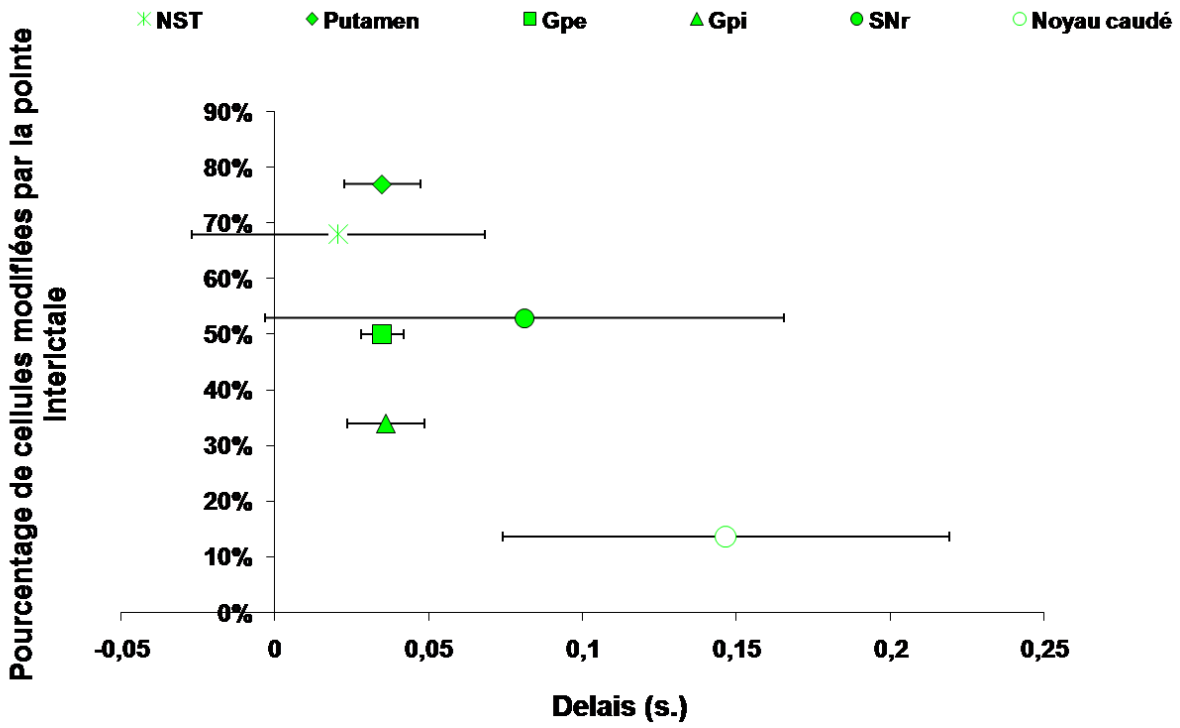



Figure 42 : Représentation du pourcentage de cellules modifiées après la pointe interictale et du délai de cette modification par rapport à l'apparition de la pointe EEG interictale (délai moyen avec écart-type en secondes).

Tableau 5 : Comparaison des délais de modification de l'activité unitaire des GB suite à une pointe interictale.

| | NST 0,021±0,047s | Putamen 0,034±0,012s | GPe 0,035±0,007s | GPi 0.036±0.012s | SNr 0,052±0,093s | Noyau caudé 0,124±0,072s |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NST | | | | | | |
| Putamen | * | | | | | |
| GPe | NS | NS | | | | |
| GPi | * | NS | NS | | | |
| SNr | * | * | NS | NS | | |
| Noyau caudé | ** | * | * | * | NS | |

Modification de la fréquence de décharge des cellules des GB après la première pointe ictale (Figure 43)

Les fréquences de décharge des neurones du putamen et du NST étaient augmentées au début de la période ictale. Cette augmentation débutait en début de période ictale et se maintenait durant les 2 premières secondes de la période ictale, contrairement aux neurones de la SNr et du GPe dont la fréquence de décharge augmentait dès le début de la période ictale mais retombaient à leurs valeurs initiales 0,5 secondes après. Aucune modification de la fréquence de décharge des neurones du noyau caudé et du GPi n'a été mise en évidence.

En conclusion**,** l'influence d'une pointe sur la fréquence de décharge des cellules des GB est différente selon que cette pointe va être ou pas suivie d'une crise. En effet, lors de l'apparition des pointes interictales au moins la moitié des cellules du NST, du putamen, du GPe et de la SNr, subissait une modification de leur fréquence de décharge alors que le GPi et le noyau caudé étaient très peu affectés. Il apparaît que l'apparition des premières pointes ictales crée un déséquilibre au sein du circuit des GB, avec des structures d'entrée massivement modifiées (le putamen et le NST) alors que le GPi et la SNr le sont très peu.

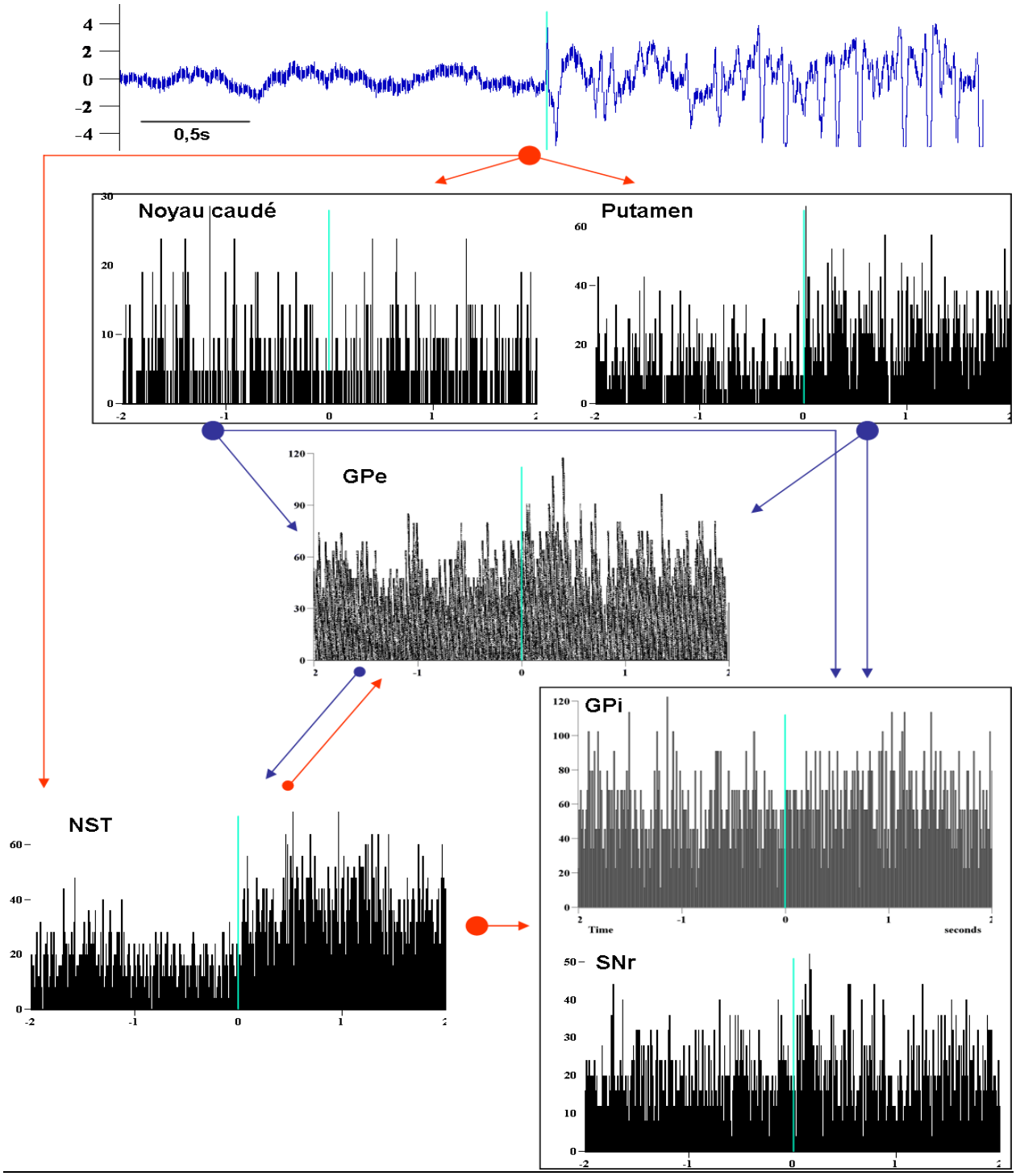



Figure 43 : Fréquence de décharge 2 secondes avant et après la première pointe ictale (le temps était représenté en abscisse, en s. et le 0 correspondait à l'apparition de la première pointe ictale) pour les cellules du noyau caudé, du putamen, du NST, du GPe, du GPi et de la SNr (représentée en ordonnée, en Hz). Les flèches représentaient les connexions au sein des GB, en rouge les excitatrices et en bleu les inhibitrices.

## c. Modification de l'activité LFP

- Délai de modification des LFP après la pointe interictale (Figure 44 et Tableau 6)

L'apparition d'une pointe interictale au niveau de l'EEG induisait toujours une pointe au niveau des LFP des structures des GB. Cependant, le délai entre la pointe corticale et la pointe au niveau des GB était variable d'une structure à l'autre. Les premières pointes apparaissaient au niveau de la SNr et du putamen puis au niveau du NST mais aucune différence significative n'a pu être trouvée entre ces structures. Le pallidum était impliqué plus tardivement avec des délais significativement plus important que ceux de la SNr.

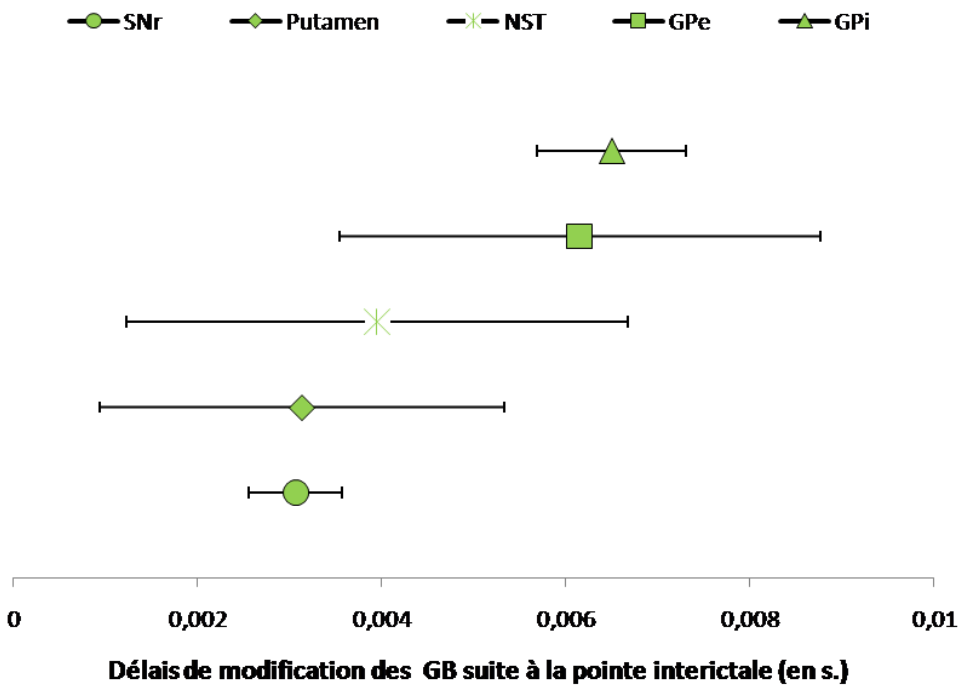



Figure 44 : Délais d'apparition des pointes au niveau des LFP des GB suite à une pointe interictale corticale, en s.

Tableau 6 : Comparaison des délais moyen d'apparition des pointes LFP au niveau des GB suite à une pointe interictales.

| | **SNr** | **Putamen** | **NST** | **GPe** | **GPi** |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0,0030±0,005s | 0,0031±0,002s | 0,0039±0,0027s | 0,0061±0,0026s | 0,0065±0,001s |
| **SNr** | | | | | |
| **Putamen** | NS | | | | |
| **NST** | NS | NS | | | |
| **GPe** | * | NS | NS | | |
| **GPi** | ** | * | NS | NS | |

- <u>Délai de modification des LFP après la première pointe ictale (Figure 45 et Tableau 7)</u>

La première pointe ictale entrainnait des modifications au niveau du putamen et de la SNr puis du GPi et du NST et enfin au niveau du GPe. Ces délais n'étaient pas significativement différents entre eux sauf pour le GPe dont l'implication était significativement plus tardive par rapport à toutes les atres structures.

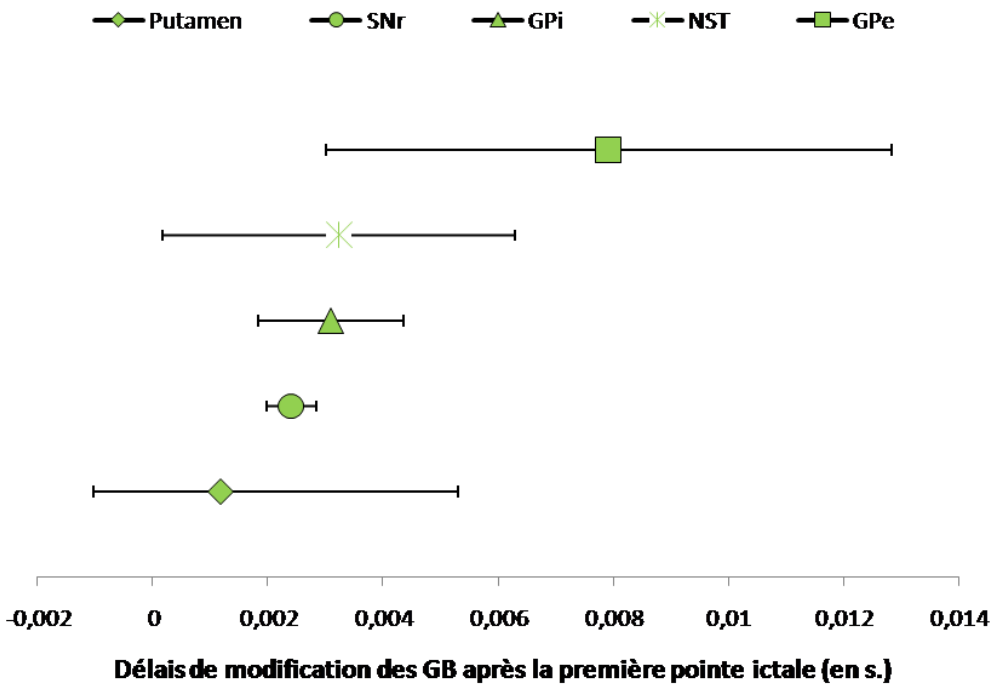



Figure 45 : Délais d'apparition des pointes au niveau des LFP des GB suite à la première pointe ictale, moyenne et écart-type en s.

Tableau 7 : Comparaison des délais moyen d'apparition des pointes LFP au niveau des GB suite à la première pointe ictale.

| | **Putamen** 0,0011±0,0041s | **SNr** 0,0024±0,0043s | **GPi** 0,0031±0,0013s | **NST** 0,0032±0,0031s | **GPe** 0,0079±0,0049s |
|---|---|---|---|---|---|
| **Putamen** | | | | | |
| **SNr** | NS | | | | |
| **GPi** | NS | NS | | | |
| **NST** | NS | NS | NS | | |
| **GPe** | ** | *** | ** | *** | |

## 3. Discussion

Durant les périodes interictales, exemptes de pointes, l'activité corticale était différente de l'activité corticale de base car durant les périodes ictales, le rythme δ (1-4Hz) était majoritairement représenté par rapport aux autres bandes de fréquence. Cependant, aucune modification de l'activité électrophysiologique unitaire des GB n'a été trouvée entre l'état de base et les périodes interictales. En effet, la fréquence de décharge et le mode de décharge ne différaient pas de façon significative durant ces 2 périodes. De plus, les fréquences d'oscillation durant les périodes interictales étaient similaires pour toutes les structures profondes et le cortex avec une forte présence de la bande δ. D'ailleurs durant ces périodes, les structures d'entrée du circuit des GB, c'est-à-dire le putamen et le NST, ainsi que le GPe (mais à moindre mesure) étaient synchronisés avec l'activité corticale alors que les 2 structures de sortie, c'est-à-dire le GPi et la SNr, n'étaient pas synchronisées avec l'activité corticale. Par contre, les pointes interictales et les premières pointes ictales s'accompagnaient, d'une modification de la fréquence de décharge des cellules des GB mais également de pointes au niveau des LFP des GB. Cependant, les délais de ces modifications étaient variables d'une structure à l'autre et les modifications des activités unitaires n'étaient pas homogènes dans toutes les structures.

Modifications électrophysiologiques induites en période interictale

Aucune modification de l'activité unitaire n'a pu être mise en évidence durant les périodes interictales cependant nous avons pu mettre en évidence que durant ces périodes interictales, certaines structures étaient corrélées avec l'activité du foyer cortical. Les structures montrant la plus forte corrélation avec le foyer épileptique étaient les 2 structures d'entrée des GB (le NST et le Putamen) et le GPe. Or, d'après le circuit des GB, le NST et le Putamen reçoivent directement l'information corticale qu'elles transmettent ensuite aux structures de sortie (Albin, Young et al. 1995). Le putamen se projette sur les structures de sortie via la voie directe et le NST via la voie hyper-directe. Ces structures transmettent ensuite le rythme cortical d'une part au GPe qui sert de relais dans la voie indirecte et d'intermédiaire entre ces 2 structures, mais également aux structures de sortie. Or durant les périodes interictales, seul le GPe était synchronisé avec le cortex, alors que le GPi et la SNr ne l'étaient pas. Cependant, comme nous ne disposons pas des données des LFP durant l'état de base, nous ne pouvons pas de façon certaine savoir si cette synchronisation des structures d'entrée était caractéristique de l'état interictal ou si elles pouvaient être retrouvées durant l'état de base.

Beaucoup d'auteurs ont suggéré que la cohérence au sein même des structures des GB avaient un rôle crucial dans les fonctions cognitives et motrices des GB (Graybiel 1995; Bergman, Feingold et al. 1998). Ainsi, la présence de la bande β a été trouvée dans le striatum de primate sain et il a été montré que cette bande de fréquence était impliquée avec les tâches visuo-motrices, cependant la cohérence avec l'activité du cortex moteur n'a pas été testée (Courtemanche, Fujii et al. 2003). En effet, peu d'études ce sont centrées sur les synchronisations entre le cortex et les ganglions de la base et la plupart d'entre elles se sont plus particulièrement intéressées à la maladie de Parkinson (Marsden, Limousin-Dowsey et al. 2001 ; Goldberg, Rokni et al. 2004 ; Sharott, Magill et al. 2005). Ainsi, dans des situations dites « d'activation globale » sur des rats anesthésiés et stimulés, une cohérence a été trouvée entre l'activité corticale et l'activité du NST, du GPe et de la SNr dans les fréquences comprises entre 15 à 60Hz (Sharott, Magill et al. 2005). En parallèle, les données obtenues sur les patients parkinsoniens ont mis en évidence de fortes synchronisations entre le NST et le cortex sensori-moteur dans les bandes de fréquences beta (β) et gamma (γ) (Marsden, Limousin-Dowsey et al. 2001). Cette synchronisation a été retrouvée dans les bandes β et les fréquences élevées de le bande γ (75-85Hz) mais également dans la bande delta (δ) entre le NST et le cortex et sur 2 patients entre le GPi et le cortex (Williams, Tijssen et al. 2002). Nos

analyses se limitaient aux basses fréquences de la bande γ, c'est-à-dire entre 35-60Hz or, une seconde étude faite sur des patients parkinsoniens confirme la présence d'une synchronisation dans les hautes fréquences de la bande γ, visible seulement sous médication des patients par L-dopa (Cassidy, Mazzone et al. 2002).

Cela nous a amené à reconsidérer notre limite qui était fixée à 60Hz pour ces analyses et à envisager de monter au moins jusqu'à 100Hz pour les analyses ultérieures. Cependant, il est important de noter que dans ces études le seuil de significativité pour conclure à une cohérence n'était pas calculé de la même façon. En effet, alors que lors des précédentes études, la présence d'une cohérence était déterminée par un pic significatif sur un spectre, nous avons utilisé une représentation en carte fréquentielle avec pour la cohérence un seuil fixé à 0,7 afin de faire ressortir les effets les plus puissants.

Les résultats obtenus sur les synchronisations entre les GB et l'activité corticale chez les animaux sains, au repos ne nous permettent pas d'évaluer le caractère spécifique de nos données par rapport à l'état interictal. Ce même type de synchronisation est observé chez les patients Parkinsoniens et elles disparaissent lors d'un traitement à la dopamine, ce qui nous permet de faire l'hypothèse que ce type de synchronisation est spécifique d'un état pathologique mais pas d'une pathologie en particulier (Cassidy, Mazzone et al. 2002; Williams, Tijssen et al. 2002; Honey, Suckling et al. 2003).

L'absence de cohérence des 2 structures de sortie avec l'activité corticale pourrait être expliquée par l'existence d'un seuil de synchronisation plus élevé au sein de ces structures Une augmentation de la puissance corticale, c'est-à-dire un recrutement de neurones corticaux plus important devrait alors élever la puissance des afférences sur les structures de sortie et ainsi imposer une synchronisation avec l'activité corticale.

Modification de l'activité électrophysiologique unitaire des GB induite par une augmentation de la puissance corticale lors des pointes interictales et des premières pointes ictales

Au niveau des modifications de l'activité unitaire, les distinctions entre les structures d'entrée et de sortie sont également remarquables. En effet, les 2 structures d'entrée (le NST et le putamen) sont les 2 structures les plus activées ou excitées, avec plus de 50% de leurs cellules activées après la pointe interictale, alors que les 2 structures de sortie (GPi et SNr) sont, soit

majoritairement inhibées (pour le GPi), ou bien tout autant inhibées qu'activées (pour la SNr). Or, ces structures de sortie reçoivent d'une part les voies excitatrices en provenance du NST et inhibitrices en provenance du putamen (Albin, Young et al. 1995). Le fait que les cellules de la SNr soient aussi bien activées qu'inhibées était donc cohérent et on pouvait en déduire que cette structure recevait et répondait de façon égale aux afférences des 2 structures d'entrée. Les cellules du GPi par contre, ont une plus forte tendance à être inhibées après la pointe interictale, ce qui pourrait s'expliquer par un plus grand nombre d'afférences provenant du putamen.

Une réponse triphasique typique des neurones de la SNr (activation, inhibition, activation) a été obtenue lors d'une étude de Slaght et al. (2002) faite chez le rat auxquels, les auteurs ont appliqué une stimulation corticale directe (Slaght, Paz et al. 2002) et ont enregistré la réponse cellulaire dans la SNr. La première activation était due à la voie hyper-directe, l'inhibition qui suivait provenait de la voie directe et enfin l'activation finale était attribuée à la voie indirecte. Cependant, il a été montré chez le primate sain qu'une micro-stimulation au niveau du cortex moteur (burst de 1-15Hz) n'entrainait pas de modification de la fréquence de décharge des neurones du pallidum (Rivlin-Etzion, Marmor et al. 2008). A contrario, lors d'une macro-stimulation de ces mêmes aires corticales, la réponse triphasique (activation/inhibition/activation) était enregistrée dans la partie interne et externe du pallidum (Nambu, Tokuno et al. 2000). Il a donc été suggéré qu'une forte implication corticale était nécessaire pour induire des réponses au niveau des neurones du pallidum. Or c'est le cas des pointes interictales qui correspondent à l'activation de nombreux neurones corticaux et dont l'activité globale est suffisante pour entrainer des modifications au niveau du pallidum. Lors de cette étude nous avons simplement pris en compte les premières modifications induites au niveau cellulaire. Cependant, il aurait intéressant de pousser notre étude de façon à essayer de retrouver cette réponse triphasique au niveau des neurones des structures de sortie.

Nous avons pu calculer le délai écoulé entre la pointe interictale et les modifications cellulaire et ainsi nous avons pu reconstruire la dynamique temporelle de la propagation de l'activité corticale via les différents circuits des GB (Albin, Young et al. 1995). En effet, la séquence d'implication des différentes structures tout d'abord au sein des structures d'entrée puis au niveau du GPe et enfin au niveau des structures de sortie, est en accord avec le circuit des GB. Des modifications similaires de la fréquence de décharge ont été également observées au cours de la survenue des premières pointes ictales, avec une augmentation nette de la fréquence des neurones du NST, du putamen et une modification plus nuancée pour le GPe et

la SNr alors qu'aucune modification n'était visible pour le noyau caudé et le GPi. Ces résultats correspondent à la sommation des cellules enregistrées dans chaque structure et l'absence de modification nette peut être due à la sommation des effets d'activation et d'inhibition des différentes cellules en début de périodes ictales.

Au niveau des structures de sortie, nous avons retrouvé une augmentation discrète mais réelle de la fréquence de décharge dans la SNr, dès le début de la période ictale, comme cela avait précédemment été montré par Deransart et al. en début de crises absences chez le rat (Deransart, Hellwig et al. 2003). Par contre, l'absence de modifications de la fréquence de décharge des cellules du GPi en début de période ictale peut être mise en relation avec l'absence de cohérence de ces cellules avec l'activité corticale en début de période ictale. Ces 2 résultats sont donc concordants sur le fait que malgré une implication des cellules du GPi au moment des pointes interictales, ces mêmes cellules ne sont pas impliquées lors du début de la période ictale.

Cependant, la nature motrice des crises, associé au fait que nous avons enregistré les zones motrices des GB, nous amène à nous demander si ces modifications ne sont pas tout simplement induites par le mouvement. Pour répondre à cela nous avons dans un premier temps reproduit des mouvements passifs similaires à ceux observé au moment des pointes, durant les périodes interictales. Ces mouvements passifs n'ont jamais de réponses neuronales proches de celles trouvées au moment des pointes. Dans un second temps, dans le prochain chapitre nous étudierons les modifications électrophysiologiques induites par des crises non motrices au sein de ces mêmes zones de GB.

Modification de l'activité LFP des GB induite par une augmentation de la puissance corticale lors des pointes interictales et des premières pointes ictales

Dans toutes les structures étudiées, les pointes corticales induisaient systématiquement des pointes au niveau des LFP. Les séquences des délais mesurés étaient différentes en fonction du type de pointes. En effet, les pointes interictales et les pointes ictales ne semblaient pas empreinter les mêmes voies de propagation. Or, il a été proposé que les pointes interictales et les pointes ictales provienndraient de 2 populations neuronales différentes (de Curtis and Avanzini 2001). Cette différence entre les pointes pourraient eventuellement expliquer une différence des voies de propagation au sein de GB. En effet, il a été récement montré qu'en fonction de l'origine spatiale des pointes, les circuits de propagation étaient différents (Urrestarazu, Iriarte et al. 2008). Cependant, comme les différences mesurées entre les

structures n'étaient que tres rarement significatives, nous ne pouvons réelement conclure sur une possible implication de différentes voies dans le cas des pointes interictales et ictales.

Intérêt de l'étude de ces états interictaux

L'état interictal est-il un état pathologique ? Pour les patients, cet état correspond à 90% de leur quotidien et les anomalies répétées lors de cette phase, notamment les pointes interictales mais aussi toute anomalie du rythme de base, peuvent être à l'origine de troubles mnésiques ou cognitifs, ce qui suggère des modifications physiologiques par rapport à l'activité normale (Samson 2002). Les données de l'imagerie au Fluorodeoxy glucose (fDG) par émission de Positons (TEP) retrouvent généralement un hypométabolisme des régions épileptogénes, mais aussi des GB chez les patients épileptiques et plus particulièrement du striatum et du thalamus dans le cas des épilepsies partielles (Bernardi, Trimble et al. 1983; Yune, Lee et al. 1998; Semah 2002). Il est donc raisonnable de penser que l'implication des GB ne se limite pas à la propagation, mais qu'il est probable que l'activité électrophysiologique de ces structures subisse également des modifications en période interictale permettant ainsi de limiter l'hypersynchronisation corticale. Si de tels mécanismes existent, il est important de les étudier car leur défaillance pourrait être à l'origine de la survenue de crises. Or, jusqu'à présent peu d'études se sont intéressées à cet état et aux éventuelles conséquences des pointes interictales.

## 4. Conclusion

En conclusion, nous ne pouvons affirmer qu'il existe des modifications de l'activité électrophysiologique des GB en période interictale. Nous avons montré particulièrement que les pointes interictales sont à l'origine de modifications électrophysiologiques importantes, au niveau de l'activité unitaire et au niveau de l'activité LFP des GB. Ces modifications sont principalement marquées au niveau des GB par un pic de fréquence et une cohérence des structures de sortie.

Cependant, les analyses portant sur les pointes interictales et les premières pointes ictales, ont mis en évidence le fait que l'augmentation de la puissance de la pointe n'avait pas forcement pour conséquence une plus forte cohérence des structures de sortie. Il est donc fort probable

que les pointes interictales et les première pointes ictales impliquent des réseaux sous corticaux différents. Ou bien alors que certaines pointes, dont la puissance est moindre, et dont les oscillations n'atteignent pas massivement la bande Gamma, n'ont pas la possibilité d'étendre leur oscillation pathologique car celle ci est filtrée par les GB. Ces pointes interictales sont différentes des pointes ictales dont la caractéristique est leur puissance et la présence d'une oscillation dans les bandes gamma, qui dans certaines conditions, ne peuvent pas être « filtrées par les structures de sortie, ie le GPi, et sont ainsi étendues à d'autres populations neuronales.

Bien que l'étude des périodes ictales soit importante dans la compréhension des mécanismes du contrôle des crises, il ne faut tout de même pas négliger l'étude des périodes interictales qui pourraient nous amener à considérer la pathologie sous un nouvelle angle et peut être nous permettre de mieux la comprendre. En effet, les hypothèses portant sur le rôle des pointes interictales dans le contrôle de l'hyper excitabilité du système ouvrent de nouvelles portes dans le contrôle des crises d'épilepsie.

# 3. Modification électrophysiologiques induites au sein de la zone motrice des GB lors de périodes ictales de crises focales motrices

Les crises focales de la région motrice sont pharmacorésistantes et ne peuvent être traitées chirurgicalement par exérèse du foyer cortical. Il a été montré sur différents modèles de crises que les GB avaient un rôle déterminant dans la propagation et le contrôle des crises. Comme nous avons pu le voir précédemment, les différentes structures des GB ont fait l'objet de nombreuses études. Les travaux de Gale et al. effectués sur le rongeur lui ont permis de proposer la théorie du contrôle nigral des crises impliquant le NST, la SNr et le colliculus supérieur (Iadarola and Gale 1982; Gale 1985; Dean and Gale 1989). L'inhibition pharmacologique ainsi que la stimulation à haute fréquence de la SNr, ont permis d'obtenir des effets impressionnants sur l'arrêt des crises pour différents modèles d'épilepsies convulsives chez le rat, (Millan, Meldrum et al. 1988); Sperber, Wurpel et al. 1989; Turski, Andrews et al. 1990; Shehab, Simkins et al. 1996; Gernert and Loscher 2001) ainsi que pour des modèles d'épilepsies non convulsives (Depaulis, Vergnes et al. 1988; Depaulis, Snead et al. 1989; Moshe, Garant et al. 1995; Paz, Chavez et al. 2007). La robustesse de ces résultats sur ces différents modèles d'épilepsies a permis la mise en place de plusieurs protocoles cliniques (Benabid, Minotti et al. 2002). Malgré la grande variabilité des résultats obtenus, les diminutions spectaculaires de la fréquence des crises qui ont pu être constatées dans certains cas, nous laisse penser que cette technique pourrait être envisagée dans certains types d'épilepsie. Cependant, avant de pouvoir concevoir de nouvelles pistes thérapeutiques, il est nécessaire de mieux évaluer l'implication des différents circuits des GB dans la propagation et le contrôle d'un type de crises. En effet, la connaissance de l'implication de l'ensemble des

GB est nécessaire afin de d'appréhender le système dans sa globalité. La nécessité de travailler sur un circuit des GB identique à celui de l'homme ne nous a donc pas permis de travailler sur des modèles rongeurs dont les structures sont sensiblement différentes et c'est pourquoi, l'utilisation d'un modèle primate c'est avéré être une nécessité. Nous proposons donc une description des modifications électrophysiologiques au niveau de l'activité unitaires et des LFP des zones sensori-motrice des GB sur 2 primates présentant des crises focales motrices induites par injection de Pg.

## 1. Protocole

Nous avons étudié l'activité électrophysiologique du NST, du putamen, du noyau caudé, du GPe, du GPi et de la SNr dans une situation d'hyperactivité corticale au niveau du cortex moteur. Nous présenterons les modifications des activités unitaires et LFP pour l'ensemble de ces structures excepté pour le noyau caudé pour lequel nous disposons seulement des données de l'activité unitaire. Pour cela, nous avons comparé l'activité électrophysiologique des cellules en périodes interictales et en périodes ictales (figure 46). Les différents protocoles utilisés pour induire les crises ainsi que les différentes techniques d'analyses sont décrits dans le chapitre II (présentant le matériel et méthodes).

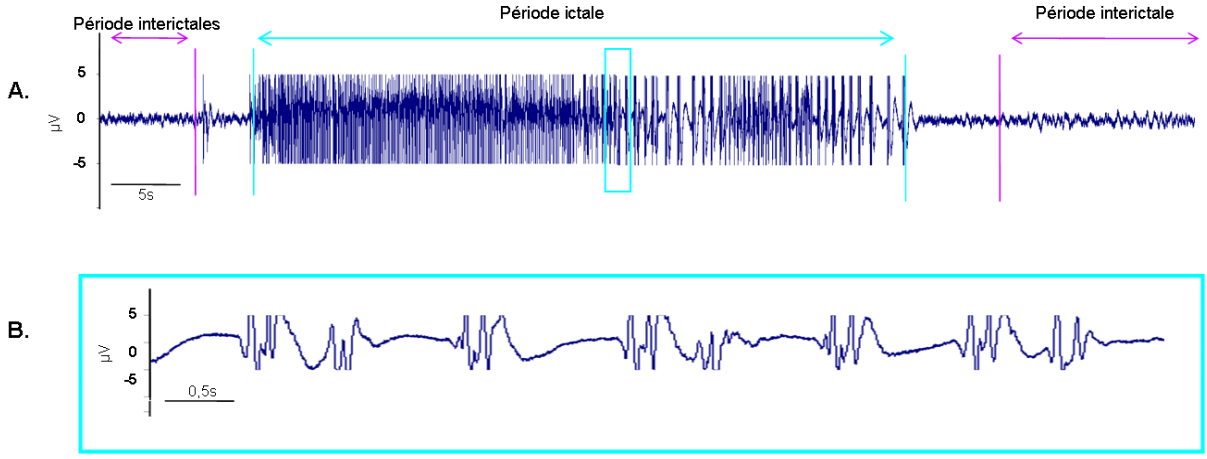



Figure 46 : Exemple de distinction de périodes interictales exemptes de pointe et d'une période ictales (A) se composant d'une succession de pointes ictales (B).

## 2. Résultats

### a. Modification de l'activité unitaire par rapport à la période interictale

Modification de la fréquence de décharge

Les fréquences de décharge des cellules du NST, du noyau caudé, du putamen et du GPe étaient significativement plus importantes durant les périodes ictales par rapport aux périodes interictales (figure 47 et tableau 8). Par contre, les fréquences de décharge des cellules du GPi et de la SNr n'étaient pas significativement modifiées durant ces 2 périodes.

Modification du mode de décharge (tableau 8)

Le mode de décharge des neurones du NST, du GPi et de la SNr se modifiait de façon significative durant les périodes ictales. En effet, ces neurones qui présentaient majoritairement un pattern non oscillant en périodes interictales, changeaient leur mode de décharge pour devenir oscillant en période ictale (respectivement pour le NST, le GPi et la SNr: 4%, 0% et 4% vs 73%, 56% et 44% ; $p<0,001$, $p<0,01$ et $p<0,01$). Par contre, cette augmentation de la proportion de cellules oscillantes en périodes ictales n'était pas significative pour les neurones du noyau caudé, du putamen et du GPe (respectivement : 18%, 19% et 33% vs 23%, 48% et 61% ; $p>0,05$).

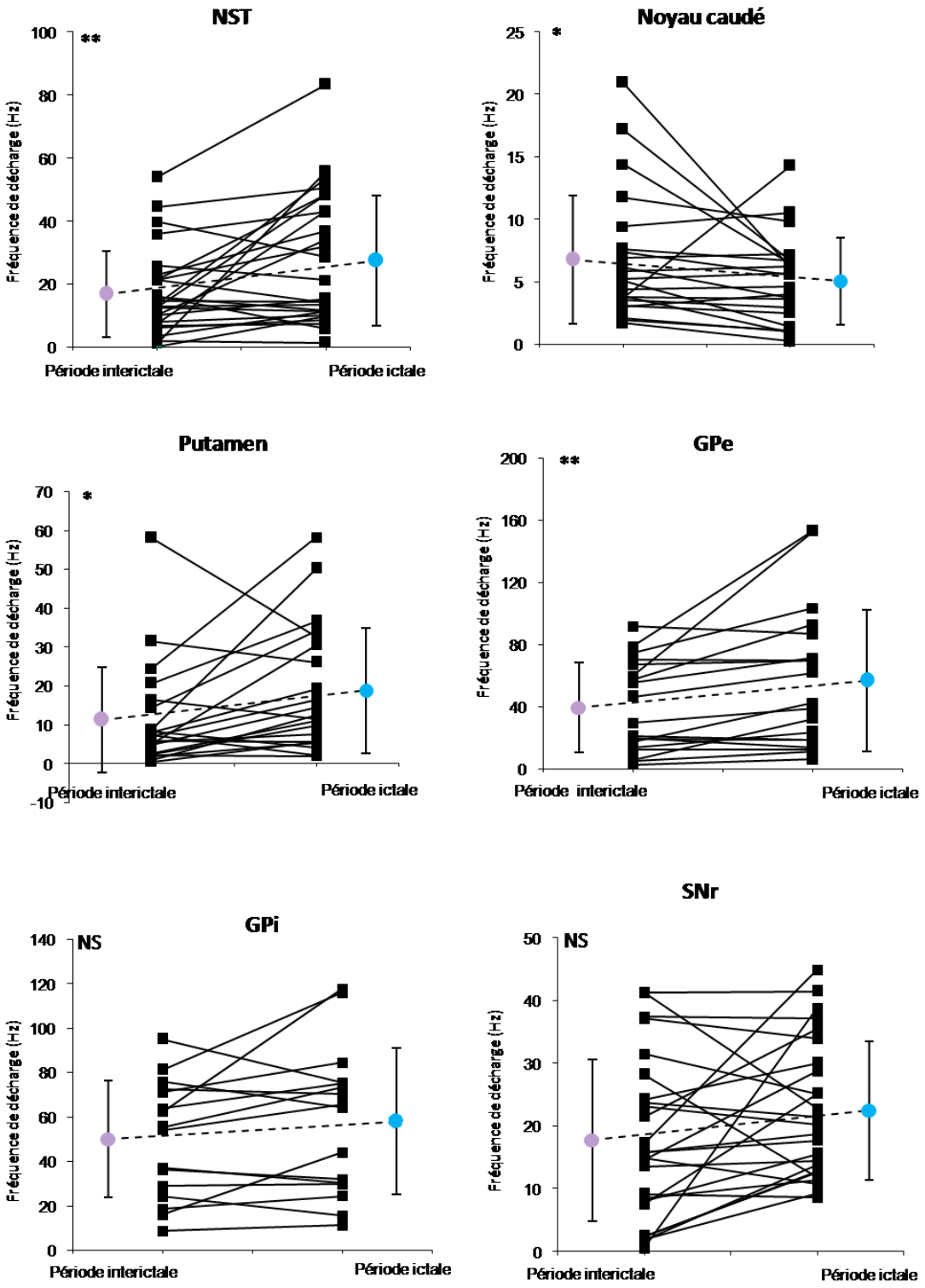



Figure 47 : Fréquence de décharge durant les périodes interictales et les périodes ictales pour les neurones du NST, du noyau caudé, du putamen, du GPe du GPi et de la SNr. Les points violets correspondent à la fréquence moyenne durant les périodes interictales et les points bleus à la fréquence moyenne durant les périodes ictales.

Tableau 8 : Fréquence de décharge moyenne (en HZ), pourcentage de cellules oscillantes et pourcentage de paires de cellules synchronisées B durant les périodes interictales et ictales.

| Structures | Période interictale | Période ictale | P valeur |
|---|---|---|---|
| **NST** | 16,93 ± 13,67 | 27,46 ± 20,65 | ** |
| | 4% | 73% | *** |
| | 0% | 30% | *** |
| **Noyau caudé** | 6,77 ± 5,11 | 5,07 ± 3,48 | * |
| | 18% | 23% | NS |
| | 8% | 3% | NS |
| **Putamen** | 11,25 ± 13,50 | 18,81± 16,09 | * |
| | 19% | 48% | NS |
| | 0% | 57% | *** |
| **GPe** | 39,34 ± 28,90 | 56,76 ± 45,41 | ** |
| | 33% | 61% | NS |
| | 0% | 60% | * |
| **GPi** | 50,01 ± 26,24 | 58,00 ± 32,88 | NS |
| | 0% | 56% | *** |
| | 0% | 86% | *** |
| **SNr** | 17,74 ± 12,85 | 22,49 ± 11,03 | NS |
| | 4% | 44% | ** |
| | 0% | 17% | NS |

Modification des synchronisations cellulaires (Tableau 8)

Une augmentation des synchronisations cellulaires a été trouvée durant les périodes ictales pour les paires de cellules enregistrées dans le NST, le putamen, le GPe et le GPi (respectivement 0%, 0%, 0% et 0% en période interictale vs. 30%, 57%, 60% et 86% en période ictale ; $p<0,001$). Par contre, les cellules du noyau caudé et de la SNr ne présentaient aucune tendance à se synchroniser ni durant les périodes interictales ni durant les périodes ictales (respectivement 8% et 0% vs 3% et 17% ; $p>0.05$).

## b. Modifications de l'activité unitaire durant les périodes ictales

- Modification de la fréquence de décharge des cellules de GB après la pointe interictale (Figure 48, 49 et Tableau 9)

La pointe ictale était majoritairement suivie d'une augmentation de la fréquence de décharge (Figure 48). En effet, les comparaisons des fréquences de décharge moyennes 0,1 seconde avant et après la pointe ictale étaient significatives pour les neurones du NST, du putamen, du GPe et du GPi (respectivement 20,30±19,70 vs 37,86±36,78 $p<0.05$ ; 14,21±14,31 vs 27,82±28,47 $p<0.01$ ; 38,86±30,95 vs 72,31±60,67 $p<0.05$ ; 52,87±40,14 vs 90,64±66,75 $p<0.001$). Par contre, les fréquences de décharge des neurones du noyau caudé et de la SNr n'étaient pas significativement différentes (respectivement 7,93±14,84 vs 4,63±3,34 et 22,59±10,40 vs 29,50±12,86 $p>0.05$).

L'analyse des profiles de modification de chaque cellules a montré que les cellules du NST étaient les premières à subir une modification de leur fréquence de décharge avec un délai de 0,017±0,012 s ; 65% de ces cellules étant activées et uniquement 19% étant inhibées. Par contre, toutes les cellules du putamen qui étaient modifiées (52%), subissaient une activation suite à la pointe ictale avec un délai de 0,025±0,015 s. Les cellules du GPe subissaient de nombreuses modifications avec 67% de cellules activées et 11% des cellules inhibées, avec un délai de 0,033±0,022. Le délai de modification des 48% des cellules de la SNr était de 0,039±0,020 s et ces cellules présentaient principalement une activation. Les cellules du GPi étaient les plus affectées par la pointe ictale et 86% d'entre elles étaient activées alors que seulement 6% étaient inhibées. Le délai de ces modifications était de 0,048±0,019 s. En revanche, seulement 23% des neurones du noyau caudé subissaient une modification avec 18% de cellules activées et 5% inhibées ; de plus, ces modifications étaient les plus tardives avec un délai de 0,088±0,072 s.

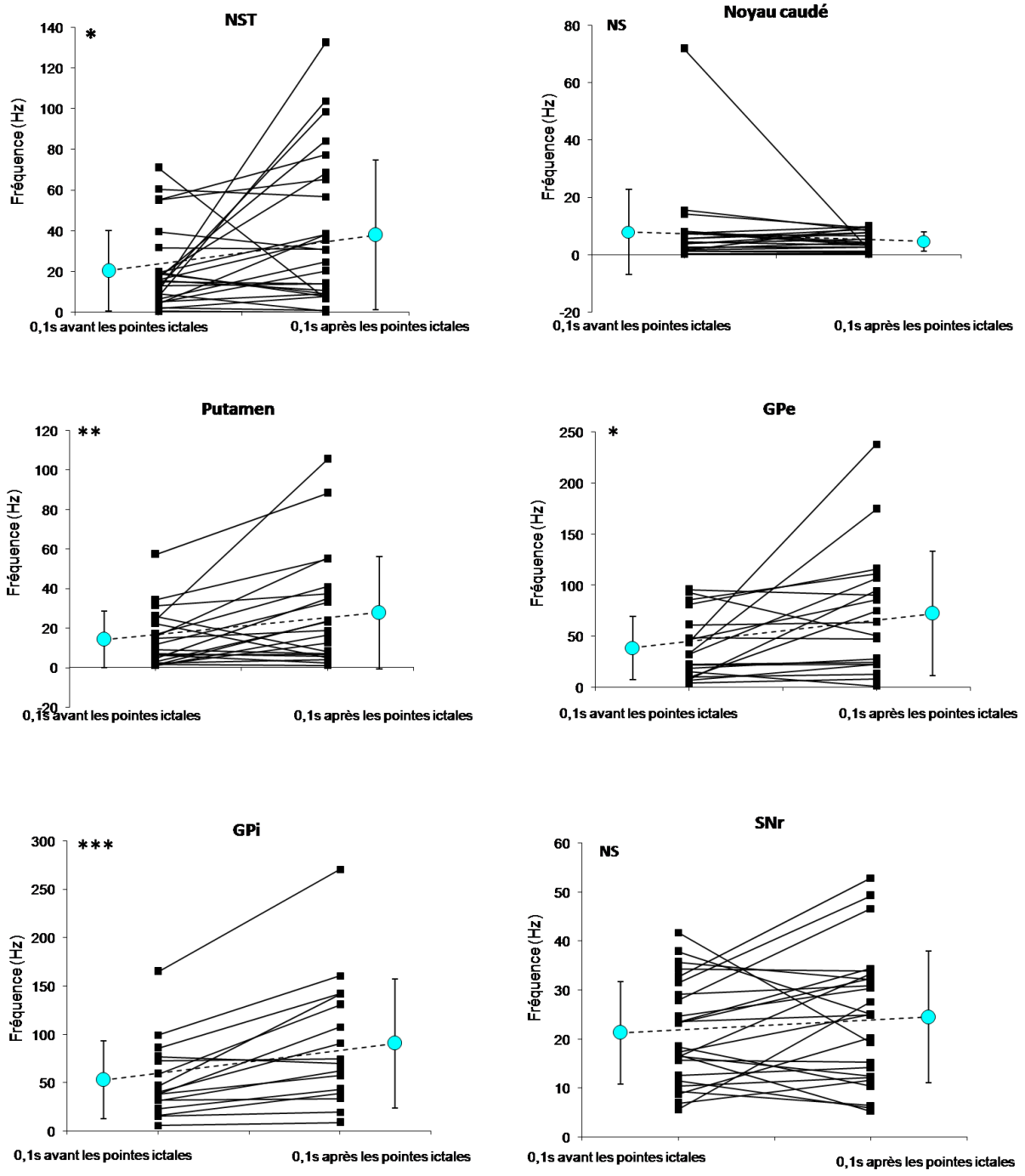



Figure 48 : Fréquence de décharge 0,1 s avant et après les pointes ictales en Hz, pour les neurones du NST, du noyau caudé, du putamen, du GPe du GPi et de la SNr. Les points bleus correspondent à la fréquence moyenne.

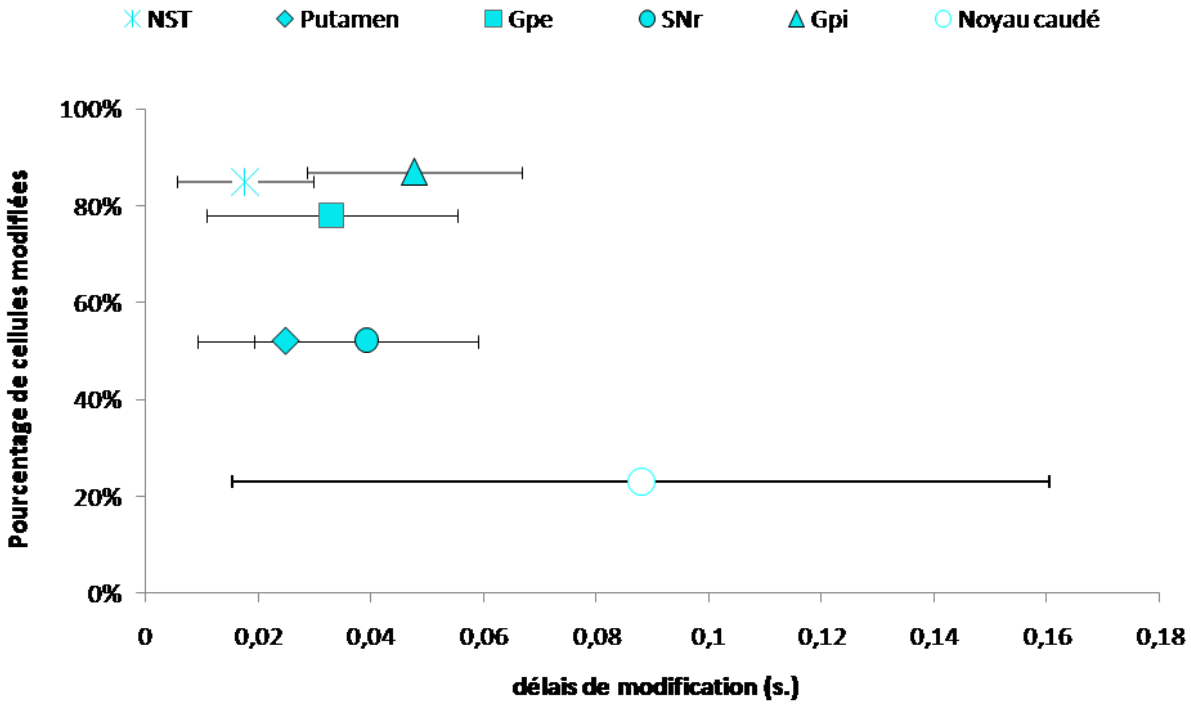



Figure 49 : Représentation du pourcentage de cellules modifiées après la pointe ictale et du délai de ces modifications par rapport à l'apparition de la pointe EEG ictale (délai moyen avec écart-type en seconde).

Tableau 9 : Comparaison des délais de modification de l'activité unitaire des GB suite aux pointes ictales.

| | NST | Putamen | GPe | SNr | GPi | Noyau caudé |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **NST** | | | | | | |
| **Putamen** | NS | | | | | |
| **GPe** | NS | NS | | | | |
| **SNr** | ** | NS | NS | | | |
| **GPi** | *** | * | NS | NS | | |
| **Noyau caudé** | ** | * | NS | NS | NS | |

Rapport entre la fréquence de décharge des pointes ictales et la fréquence d'oscillation des cellules (Figure 50)

Aucune différence significative n'a été trouvée entre la fréquence des oscillations des neurones du NST, du noyau caudé, du GPe et de la SNr durant les périodes ictales et la fréquence des pointes EEG ictales (respectivement 2,68±1,92Hz vs 2,35±0,48Hz ; 2,14±1,43Hz vs 3,18±0,77Hz ; 3,19±1,52Hz vs 3,33±0,59Hz et 4,40±1,90Hz vs 3,12±0,65Hz ; $p>0.05$). En revanche, les neurones du putamen avaient une fréquence

d'oscillation plus basse que la fréquence des pointes EEG ictales (respectivement 3,20±0,73Hz vs. 3,62±0,66Hz ; $p<0.05$). Inversement, les fréquences d'oscillation des neurones du GPi étaient significativement plus fortes que la fréquence des pointes EEG ictales (respectivement 4,38±1,93Hz vs. 2,62±0,38Hz ; $p<0.05$).

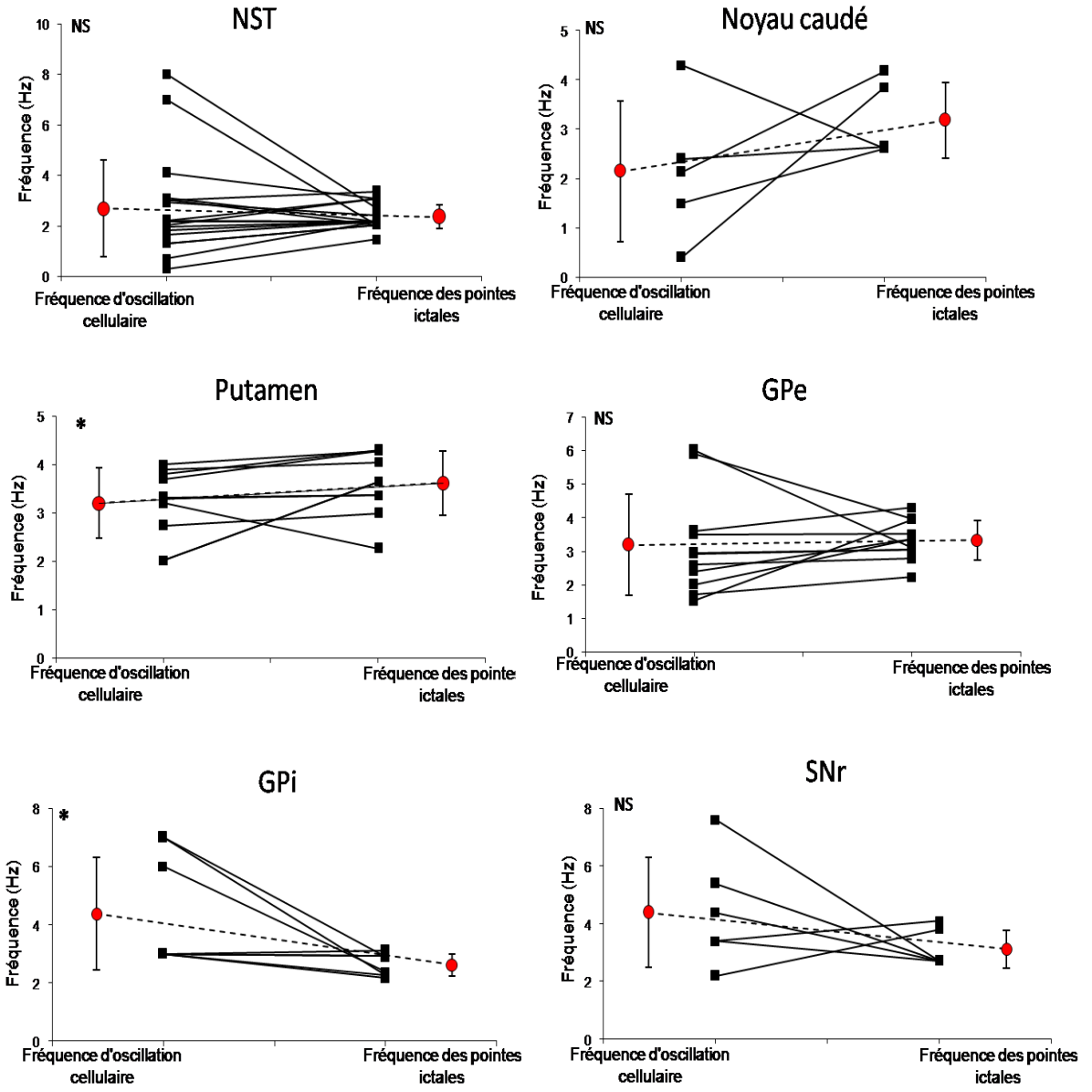



Figure 50 : Fréquences(en Hz) des oscillations cellulaires des neurones du NST, du noyau caudé, du putamen, du GPe, du GPi et de la SNr durant les périodes ictales et des pointes EEG durant les périodes ictales correspondantes. Les points rouges correspondent aux fréquences moyennes.

### c. Modifications de l'activité LFP durant les périodes ictales (Figure 51 et 52)

L'analyse des puissances présentes au sein des différentes structures au cours de la crise montrait principalement la présence de 2 bandes de fréquence ; la bande béta (β : 15-35Hz) et la bande gamma (γ : 35-60Hz), même si, la présence de cette dernière était majoritaire par rapport à la bande β. La puissance de ces bandes était relativement homogène au cours de la crise, sauf au niveau du putamen où les puissances des bande β et γ augmentaient après la première moitié de la crise.

La cohérence effectuée entre l'activité des GB et le foyer corticale au moment de la crise a permis de montrer que toutes les structures ne se synchronisaient pas de façon identique. En effet, le NST, le GPe et la SNr semblaient dès le début de la crise se synchroniser avec l'activité corticale alors que pour le putamen et le GPi on pouvait observer une dynamique de cette synchronisation au cours de la crise. Pour ces 2 structures, la synchronisation dans la bande β évoluait au cours de la crise avec une puissance maximum en fin de crise, alors que pour la bande γ la synchronisation du GPi et du putamen était stable durant toute la crise. Cette synchronisation était d'ailleurs très importante dans le GPi alors qu'elle était très faible dans le putamen.

La dynamique temporelle des synchronisations (Figure 52) montre bien que le putamen et le GPi se synchronisent plus tardivement que les autres structures.

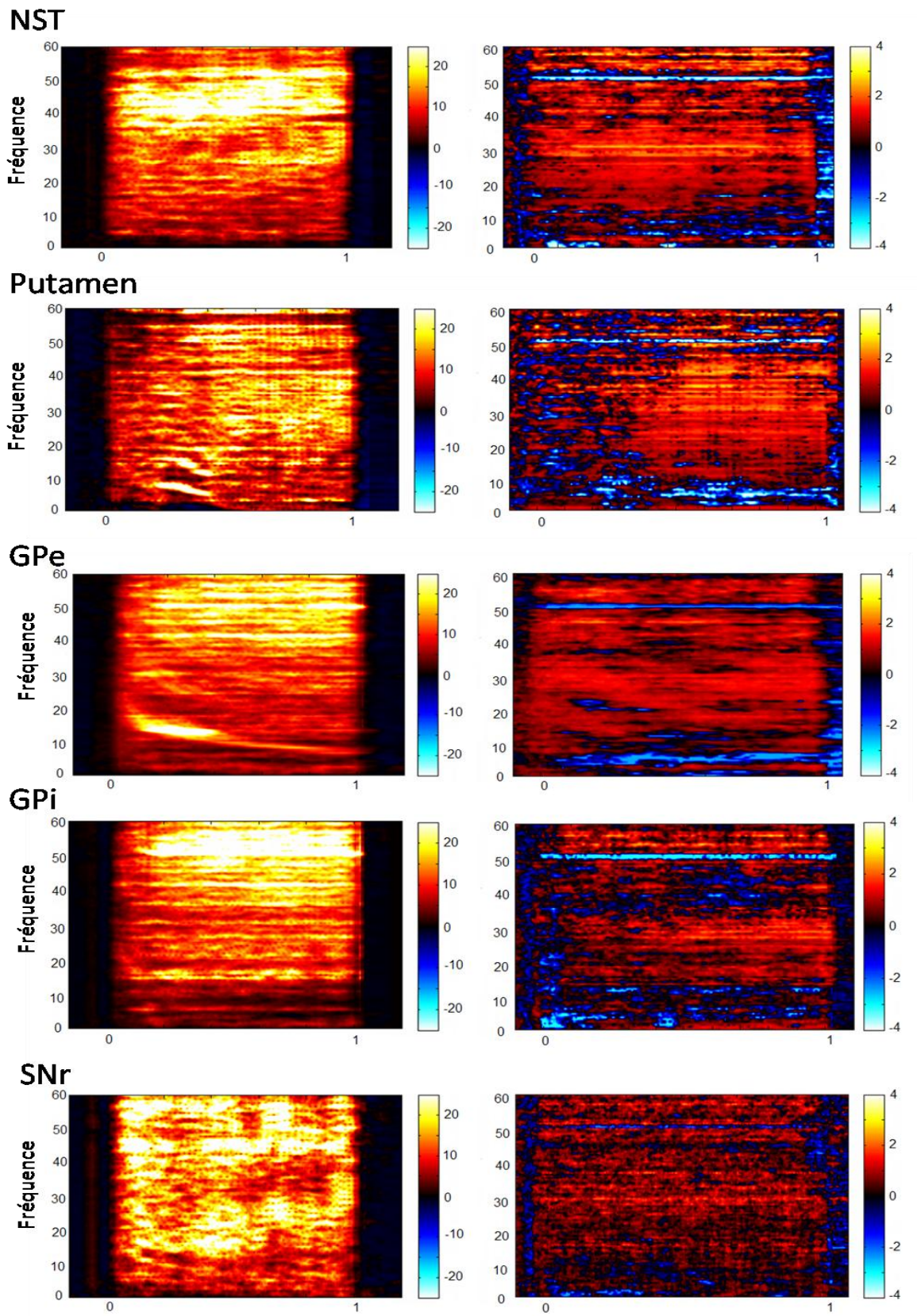



Figure 51 : Puissance et cohérence normalisées entre l'activité corticale et les GB durant les périodes ictales (respectivement pour la colonne de gauche et la colonne de droite) pour le NST, le putamen, le GPe, le GPi et la SNr. Le code couleur indiquait soit la puissance des

oscillations (de -25 à 25) soit la puissance de la cohérence (de -4 à 4) en fonction de la fréquence (de 1 à 60Hz, en ordonnée) et du temps (en abscisse).

.

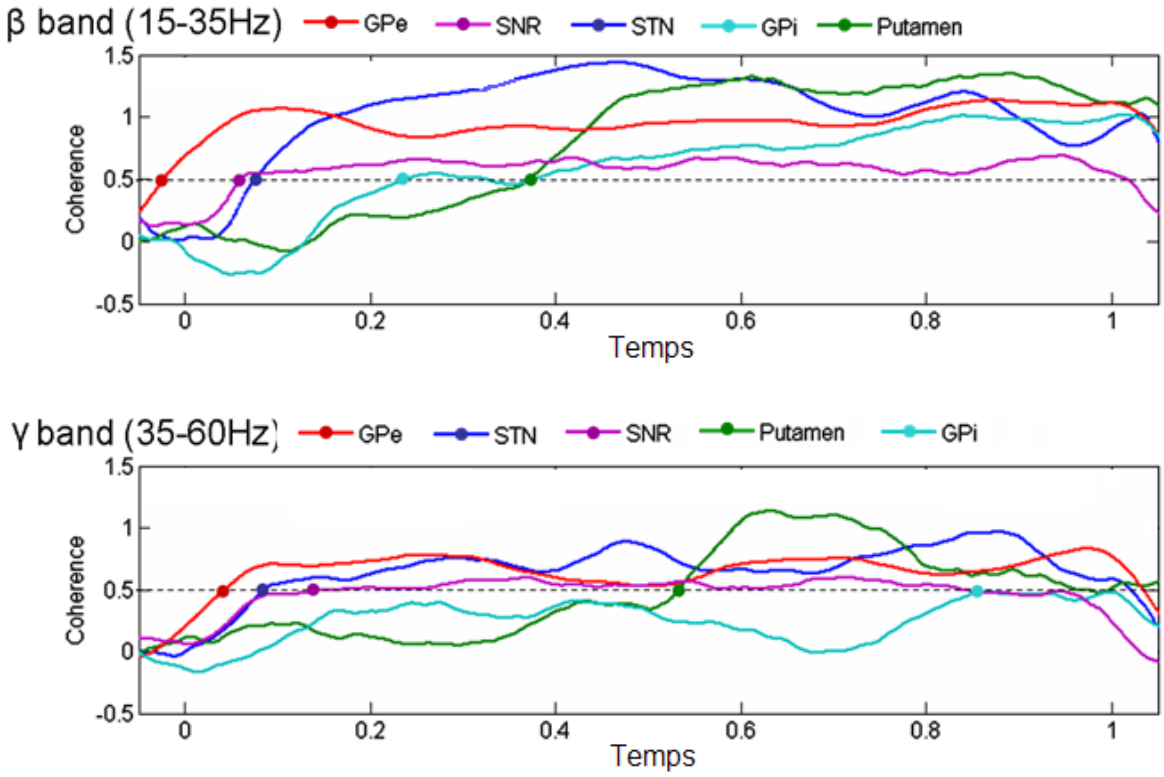



Figure 52 : Représentation dynamique de la cohérence normalisée, dans la bande β et γ, entre l'activité corticale et l'activité des GB durant les crises. Le seuil, représenté par la ligne en pointillé, est placé à 0,5.

## 3. Discussion

L'ensemble de ces données électrophysiologique nous a permis de montrer d'une part que les GB étaient impliqués dans les crises focales motrices mais également que ces changements n'étaient pas homogènes dans toutes les structures et que d'autre part ces modification électrophysiologiques étaient induites par les pointes corticales.

L'implication des GB lors des crises focales motrices

Les périodes ictales étaient globalement caractérisaient par une augmentation de la fréquence de décharge des neurones. La comparaison de la fréquence de décharge globale montrait ses limites puisque qu'avec cette analyse ne nous a pas permis de montrer de différence significative pour le GPi et la SNr alors que l'analyse des modifications induites par les pointes ictales montraient une augmentation de la fréquence de décharge des neurones du GPi suite à la pointe ictale. En effet, malgré l'absence de différence au niveau globale, nous avons pu montrer que la fréquence de décharge de neurones du GPi était significativement plus importante 0,1 seconde après la pointe (par rapport à la fréquence de décharge 0,1 s avant cette même pointe). L'absence de significativité au niveau globale pourrait provenir d'une sommation des effets excitateur en provenance de la voie hyper-directe et des effets inhibiteurs en provenance de la voie directe (Albin, Young et al. 1989). Par contre, pour les neurones de la SNr aucune différence significative n'a été trouvée ni au niveau global ni autours de la pointe. Cette absence de significativité pourrait être interprétée comme un manque d'implication de cette structure pour ce type de crise cependant sur les résultats obtenus autours de la pointe (Figure 48) il semblerait que les neurones de la SNr soit divisés en 3 populations. Un groupe de neurones serait activé suite à la pointe ictale, un second groupe serait inhibé et un troisième ne serait pas impliqué. Ces modifications de la fréquence de décharge étaient associées à des changements dans le mode de décharge avec une augmentation du pattern oscillant. La présence d'une forte proportion de cellules oscillante durant la période interictale dans le putamen et le GPe ne nous a pas permis montrer la significativité de l'augmentation de ce pattern durant les périodes ictales. Par contre, les cellules du noyau caudé ne changeaient réellement pas leur mode de décharge durant ces 2 périodes. En plus de ces modifications de la fréquence de décharge et du mode de décharge,

une hyper-synchronisation cellulaire a pu être mise en évidence dans toutes les structures (excepté le noyau caudée et la SNr) et était très importante dans le GPi.

De nombreuses précédentes études avaient déjà montré que les GB étaient impliqués dans différents types d'épilepsie cependant, peu d'entre elles s'étaient intéressées aux crises focales de la région motrice (Kato, Malamut et al. 1980; Hosokawa, Kato et al. 1983; Kato, Tegoshi et al. 1991). De plus la majorité des études portant sur l'implication des GB en épilepsie étaient pharmacologique et n'incluaient simultanément qu'au maximum 2 ou 3 structures des GB (pour revue voir le chapitre II.3 p30-43). Nos résultats sont majoritairement en accord avec les données électrophysiologiques connues et les différences peuvent être attribuées à des modèles de crises et des modèles animaux différents. Ceci ne nous empêche pas de retrouver comme Deransart et al une modification de la fréquence de décharge et du mode de décharge des neurones de la SNr (Deransart, Hellwig et al. 2003). Cependant, la forte implication de la SNr avec un possible rôle en fin de crise obtenu sur un modèle de crise absence chez le rat ne peut pas être assimilée à nos résultats obtenus sur notre modèle de crises focales motrices chez le primate. En effet, d'une part ces 2 types de crises sont très différentes et d'autre part l'anatomie et l'organisation des GB chez le rat et le primate ne sont pas identiques. Il en ait de même pour les cohérences trouvées entre l'activité corticale et le NST sur ce même type de crise chez le rat (Magill Sharrot2005). De façon contradictoire, les resultats électrophysiologiques obtenus chez le patient n'ont pas montré de forte coherence entre l'activité corticale et le NST lors de crises cloniques (Hamer, Luders et al. 2003). L'avantage de notre etude est d'avoir d'un coté, mis en evidence les modification cellulaires de l'ensemble du GB et d'un autre coté de nous permettre de faire, au vu des differences inter-structures, des hypotheses sur la presence de boucles impliquéess soit dans la propagation soit dans le contrôle des crises.

<u>Le manque d'implication de la partie antérieure de la tête du noyau caudé</u>

Durant les périodes ictales, les neurones du noyau caudé ne modifiaient pas leur mode de décharge et ne se synchronisaient pas entre eux, seule une diminution de la fréquence de décharge des neurones du noyau caudé a pu être mise en évidence par rapport à l'interictal. Cette diminution de la fréquence moyenne de décharge globale durant les crises est en fait due aux pointes ictales puisque la fréquence était significativement diminuée 0,1 secondes après l'apparition de ces pointes. Cependant, le rythme de décharge des pointes corticales ne

s'imposait pas sur le rythme d'oscillation des neurones. L'implication du striatum dans la propagation des crises d'épilepsies a été démontré a de plusieurs reprises, cependant les données obtenues chez le rongeurs ne différenciait pas le putamen du noyau caudé car à ce niveau phylogénétique ces 2 structures n'était pas encore distinctes (Turski, Diedrichs et al. 1991; Bracci, Centonze et al. 2004; Slaght, Paz et al. 2004). Or d'après l'organisation des boucles parallèles d'Alexander et al. chez l'homme, le putamen et le noyau caudé auraient des fonctions différentes (Alexander, DeLong et al. 1986). En effet, dans cette proposition d'organisation systémique des GB, le putamen était impliqué dans les fonctions sensori-motrices alors que la tête du noyau caudé était impliquée dans les processus mnésiques, l'adaptation comportementale et les fonctions limbiques. Il était donc évident que les données obtenues sur le noyau caudé ne rentrent pas dans le cadre de notre étude sur les modifications électrophysiologiques des zones sensori-motrices des GB, induites lors de crises focales motrices. Pourtant, comme nous avons pu le constater, les cellules du noyau caudé sont tout de même inhibées à la suite des pointes ictales ; cependant ces modifications apparaissaient de façon beaucoup plus tardive par rapport aux autres structures des GB. Ce résultat nous a amené à supposer que la tête du noyau caudé n'était pas directement impliquée dans ce type de crises mais que ces cellules étaient impliquées consécutivement à une implication des autres structures des GB. Les études faites sur des modèle de crises motrices chez le primate ont ainsi montré que la stimulation à haute fréquence de la tête du noyau caudé (100Hz, 1ms, 1-4mA) n'entrainait pas d'effets significatifs sur la diminution des crises (Oakley and Ojemann 1982). Ce qui était en accord avec l'étude d'autoradiographie faite sur un modèle de crises focales motrices chez le primate qui ne montrait aucune implication du noyau caudé mais au contraire une forte implication du putamen, ainsi que du GPe, GPi et de la SNr (Hosokawa, Kato et al. 1983).

L'influence de l'activité corticale sur l'activité des GB

Nous avons dans un premiers temps montré que ces structures étaient impliquées dans les crises focales motrices et dans un deuxième temps nous avons analysé les éventuels liens entre l'activité corticale et l'activité des GB au niveau unitaire et au niveau des LFP. Nous avons ainsi pu montrer que les pointes corticales de la crise entrainaient des modifications de la fréquence de décharge et que les délais de ces modifications suivaient l'ordre des différentes voies connues au sein des GB (Albin, Young et al. 1995). Le type de modification était également en accord avec ces différentes voies et avec les résultats précédemment trouvés lors de stimulation corticale (Maurice, Deniau et al. 1998; Nambu, Tokuno et al.

2000; Slaght, Paz et al. 2004; Paz, Deniau et al. 2005). Les modifications de puissance de l'activité des GB durant les crises montraient une implication globale de ces structures alors que l'étude de la cohérence avec l'activité corticale au cours de la crise nous a permis de montrer de fortes différences entre les structures. Alors que les la voie cortico-subthalamo-pallidale se synchronisait d'emblé avec l'activité corticale, un décalage était observé pour la voie cortico-putamino-pallidale. Les 2 structures d'entrée et les 2 structures de sortie étaient donc impliquait de façon différente.

L'existence de différents circuits impliqués dans la propagation et le contrôle des crises au sein des GB

Le fait qu'au niveau unitaire les cellules du putamen et du GPi aient montré une indépendance dans leur rythme d'oscillation par rapport à la fréquence de décharge des pointes ictales, ainsi que la cohérence tardive de ces structures avec l'activité corticale, nous a laissé envisager au sein des GB, la présence de 2 boucles impliquées différemment dans la propagation des crises focales motrice. Sur la base des données unitaires, nous avons pu montrer que les cellules les cellules du NST, du GPe et de la SNr oscillaient à une fréquence similaire à celle de la fréquence de décharge des pointes corticales. Cette similitude laisse envisager que ces structures seraient très influence par l'activité corticale. Les cohérences trouvées entre ces mêmes structures et l'activité corticale montrent également que l'activité corticale a un impact très important sur les GB. En effet, ces 3 structures se synchronisaient avec l'activité corticale dès le début de la crise et cette interaction était maintenue durant toute la durée de la crise. A *contrario,* les fréquences d'oscillation des cellules du putamen et du GPi étaient significativement différentes des fréquences d'oscillation corticale. Ces différences pourraient à la réponse triphasique induite par une stimulation corticale. En effet, la stimulation corticale va être transmise via les 3 voies de propagation des GB et cela va se traduire au niveau des structures de sortie par une activation/inhibition /activation. Or, nous avons pu remarquer qu'au niveau du GPi la fréquence d'oscillation des cellules étaient quasiment le double de celles des pointes corticale (respectivement 4,38±1,93Hz vs. 2,62±0,38Hz). On peut donc faire l'hypothèse que cette double activation serait à l'origine de la différence de rythme entre le GPi et le cortex. Cependant, cette différence pourrait également être attribuée à une indépendance de ces structures par rapport à l'activité corticale. Cette dernière hypothèse nous permettrait d'expliquer également les divergences de rythme avec les cellules du putamen. Ces données extracellulaires étaient en accord avec les données LFP. En effet, nous avons pu

mettre en évidence la nécessité d'un délai d'au moins un tiers de la crise avant que l'activité de ces 2 structures ne se synchronise avec l'activité corticale. L'ensemble de ces résultats nous a donc amené envisager l'existence de 2 circuits impliqués de façons différente au sein des GB. La première boucle, composée du NST, du GPe et de la SNr (la boucle cortico-subthalamo-nigrale), serait plus préférentiellement impliquée dans la propagation de la crise. Cette boucle est connue comme étant une boucle pacemaker permettant l'entretient des oscillations au sein du réseau des GB, il est donc fort probable qu'elle soit impliquée dans le maintient du rythme épileptique (Plenz and Kital 1999). La seconde boucle serait composée du putamen et du GPi (boucle cortico-putamino-pallidale) et serait peut être impliquée dans le contrôle des crises. Des données complémentaires notamment sur le blocage (chimique et par stimulation) de certaines de ces structures sont nécessaires afin de pousser le raisonnement et de tester ces hypothèses. L'hypothèse d'une organisation dynamique des GB avait déjà auparavant été proposée par Magill et al. (Magill, Sharott et al. 2004). En effet, lors de cette étude faite sur le rat, ils montraient que les cohérences entre les GB et le cortex étaient dépendantes des états corticaux.

## 4. Conclusion

Notre étude a permis de montrer que les GB étaient impliqués dans les crises focales motrices et que cette implication n'était pas homogène dans toutes les structures. Une implication très modérée des cellules du noyau caudé dans ce type de crises a pu être mise en évidence. Mais également, des implications fonctionnelles différentes pour la voie cortico-subthalamo-nigrale et la voie cortico-putamino-pallidale. En effet, il nous a semblé que les résultats tendaient vers l'existence de 2 boucles impliquées de façon différentes dans la propagation et le contrôle des crises.

# B. MODIFICATIONS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DES GB DANS UN MODELE DE CRISES FOCALES PREMOTRICES

Nous avons précédemment pu mettre en évidence une implication de la partie motrice des GB lors de crises focales motrice. Au sein de ce circuit, plusieurs boucles impliquées dans la propagation et de contrôle de la crise de façon différente, ont été identifiées.

- Cependant, ces boucles proposées pour les crises focales motrices étaient-elles spécifiques à ce type de crises ou pouvaient-elles être étendues à d'autres types de crises ?

En effet, l'implication des structures des GB était d'une part dépendante des zones fonctionnelles des structures, avec des parties pro et anti-convulsivantes (Moshe, Garant et al. 1995). D'autre part, l'implication des structures des GB était dépendante de la propagation corticale de la crise (Rektor, Kuba et al. 2002). En effet, l'implication des GB dans les crises de patients TLE dépendait de la propagation de la crise à d'autres zones corticales. Afin de répondre à cette question nous avons développé un second modèle de crises focale dont les crises étaient électriquement proches mais cliniquement différentes des crises focales motrices. Ce modèle de crises focales prémotrices nous a permis d'étudier les modifications électrophysiologiques de la boucle sensori-motrice des GB et de comparer ces implications avec celles obtenues durant les crises motrices. Dans cette seconde partie de l'étude, nous proposons donc dans un premier temps d'étudier les caractéristiques de ce nouveau modèle,

puis grâce aux enregistrements simultanés de l'activité corticale et de l'activité unitaire des 6 structures des GB, dans un deuxième temps, nous évaluerons l'implication de cette boucle durant les pointes et les périodes interictales par rapport aux états de base. Enfin, les modifications au sein de cette boucle durant les périodes ictales seront caractérisées afin de recréer la dynamique de la propagation des crises focales prémotrices et de la comparer à celle obtenue pour les crises motrices.

# 1. Induction de crises focales prémotrices par injection de pénicilline au niveau du cortex prémoteur de primate. Validation du modèle.

Nous désirions développer un modèle dont les caractéristiques soient proches de celles obtenues lors des crises focales motrices mais dont les manifestations cliniques soient différentes. Afin d'obtenir des caractéristiques identiques à celles obtenues lors des crises focales motrices, nous avons décidé de garder le modèle d'injection intra-corticale de Pg. De plus, l'étude effectuée précédemment sur le modèle de crises focales motrices a permis de montrer que les crises ainsi induites étaient assez reproductibles en intra et en inter-individuelle. Afin d'obtenir un modèle de crises focales ne présentant peu ou pas de signe cliniqus, nous avons décidé de développer un modèle de crises focales prémotrices. Cette étude n'incluait qu'un seul animal et ce dernier avait participé antérieurement à l'étude portant sur les crises motrices.

Nous verrons donc dans un premier temps une analyse histologique qui nous permettra de vérifier la localisation de l'injection corticale ; puis une description succincte des manifestations cliniques et électriques des crises afin de caractériser le modèle. Les caractéristiques électriques de ces crises pourront être comparées à celles obtenues lors de crises focales motrices. Enfin, nous étudierons la reproductibilité intra-individuelle de ce modèle lors de 3 injections successives.

## 1. Protocole

Les différents protocoles utilisés pour induire les crises ainsi que les différentes techniques d'analyse sont décrites dans le chapitre matériel et méthode (Chapitre II). L'étude de la reproductibilité du modèle a été faite sur 3 injections successives, toutes espacées d'une semaine et induites respectivement par 30, 30 et 40µl de Pg. La caractérisation de l'état épileptique induit comprenait une quantification de la fréquence des crises (nombre de crises par heure), de la durée des crises (en secondes), de la fréquence des pointes ictales et

interictales (en Hz). L'analyse temps-fréquence de ces crises a été faite pour les 3 injections successives en moyennant respectivement 9, 11 et 7 crises. Les codes couleurs ont été adaptés pour chacune des injections de façon à mettre en avant les fréquences prédominantes au sein la crise. L'étude de la similitude entre les crises prémotrices et motrices a été faite en étudiant les enregistrements obtenus lors de la première induction de ces 2 types de crises. La composition fréquentielle des ces 2 types de crises a été étudiée sur respectivement 9 crises motrices et 9 crises prémotrices.

## 2. Résultats

### a. Histologie du cortex moteur

La pauvreté des signes cliniques observés lors des crises prémotrices ne nous permettait pas de valider la localisation du foyer. Cependant les coupes du cerveau de l'animal, une fois colorées au crésyl violet, nous ont permis d'évaluer la position du site d'injection de Pg (Figure 53). Nous avons ainsi pu observer une lésion au niveau de l'emplacement de la canule et d'après l'atlas Macaque *fascicularis* (Szabo and Cowan 1984), cette zone correspond à la zone prémotrice. La coloration au Crésyl violet nous a également permis de confirmer que l'étendue de la lésion corticale induite était très limitée spatialement et qu'aucun foyer miroir ne s'était développé.

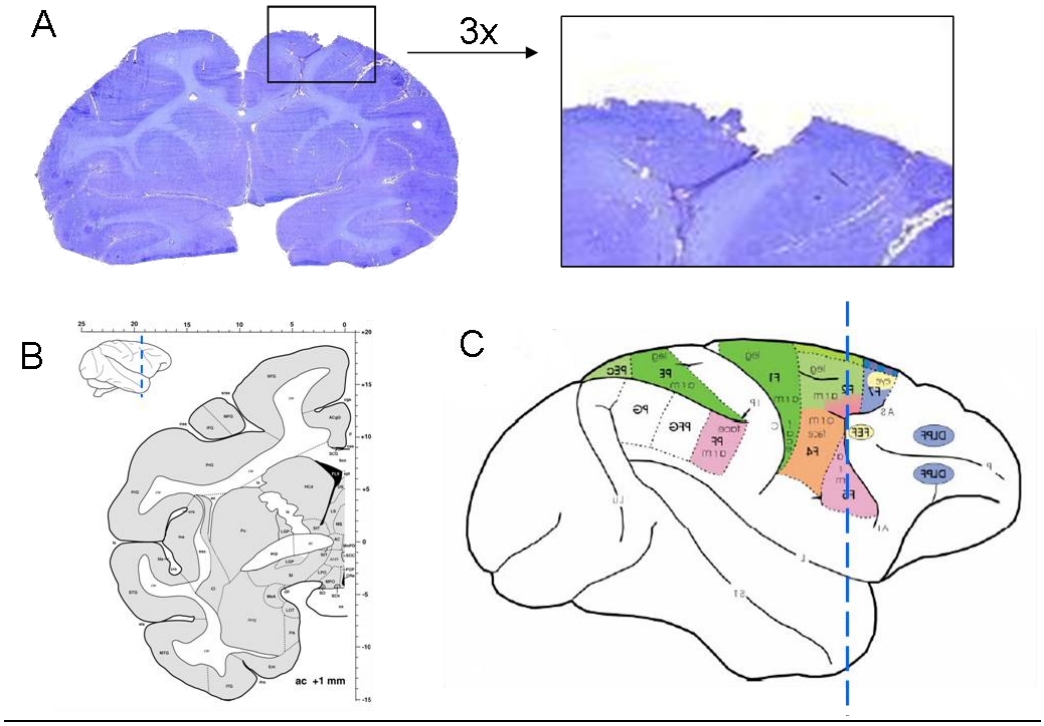



Figure 53 : Histologie du cortex prémoteur ; A : Coupe de cerveau de singe colorée au crésyl violet, présentant une lésion au niveau du cortex prémoteur avec un zoom 3x de la lésion; B : planche de l'atlas correspondant à la coupe de cerveau (Szabo and Cowan 1984) ; C : Proposition d'organisation du cortex frontal du primate par Luppino et Rizzolatti 2000.

## b. Manifestations cliniques et électriques de l'état épileptique induit par injection de Pg au niveau du cortex prémoteur

- Description

La Pg nous a permis d'obtenir un état épileptique semi-chronique avec une alternance de périodes ictales et de périodes interictales. Les périodes interictales étaient caractérisées d'une part, par un EEG normal et une période de repos de l'animal et d'autre part par la survenue de pointes interictales (Figure 54). Les périodes ictales débutaient par une positivité, c'est-à-dire une déflexion du signal vers le haut et seules les successions de pointes d'une durée supérieure à 8 minutes ont été considérées comme étant des périodes ictales, également appelées crises. Lors de ces périodes, on pouvait parfois observer de très faibles contractions de l'extrémité de la patte antérieure controlatérale, et dans ces cas là, les pointes ictales étaient synchrones avec le léger tremblement de la patte antérieure.

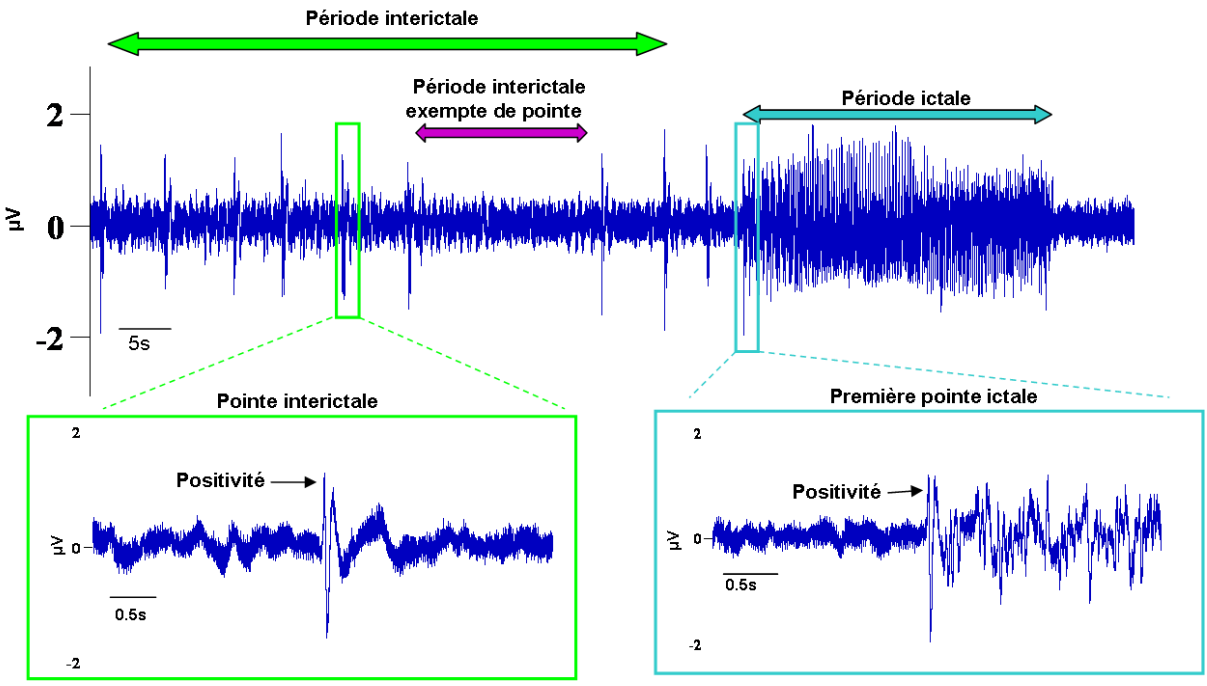



Figure 54 : Distinction des différentes périodes avec un exemple de période interictale comprenant des périodes exemptes de pointe et des pointes interictales et un exemple de période ictale débutant par une première pointe ictale.

Durée des périodes ictales

La durée des crises obtenues sur un même animal était variable d'une injection à l'autre (respectivement pour les injections de 1 à 3 : 10.83±3.55 secondes vs. 19.91±12.76 secondes vs. 49.70±10.01 secondes ; $p<0.01$). Les post-tests indiquent que la durée des crises obtenues lors de la première injection était significativement plus faible que celle mesurée lors de la troisième injection ($p<0.001$).

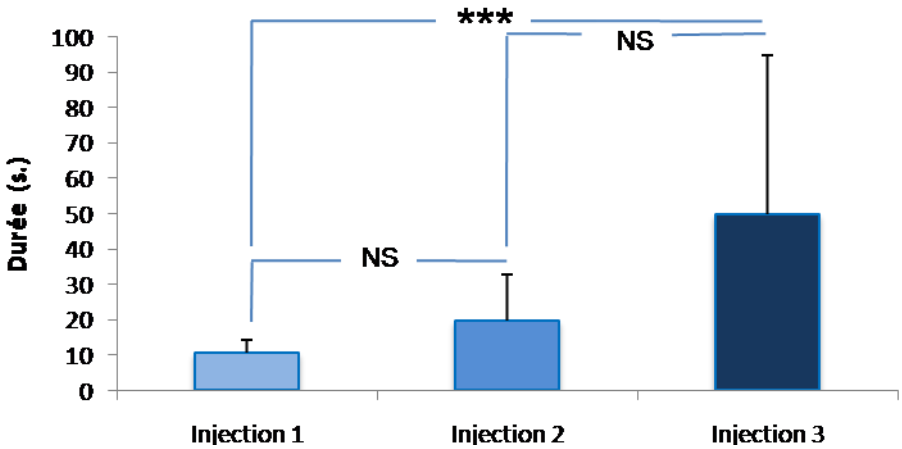



Figure 55 : Durée moyenne en secondes des crises prémotrices lors de 3 injections successives, faites à une semaine d'intervalle et de respectivement 30, 30 et 40µl de Pg.

Fréquence des périodes ictales

La fréquence des crises changeait de manière significative lors des 3 injections successives (respectivement pour les injections de 1 à 3 : 41,90±31,35 crises/heure vs. 27,68±25,79 crises/heure vs. 18,89±5,46 crises/heure ; $p<0,05$). En effet, les post-tests montraient une diminution significative entre la fréquence des crises mesurées lors de la première et lors de la dernière injection ($p<0,05$).

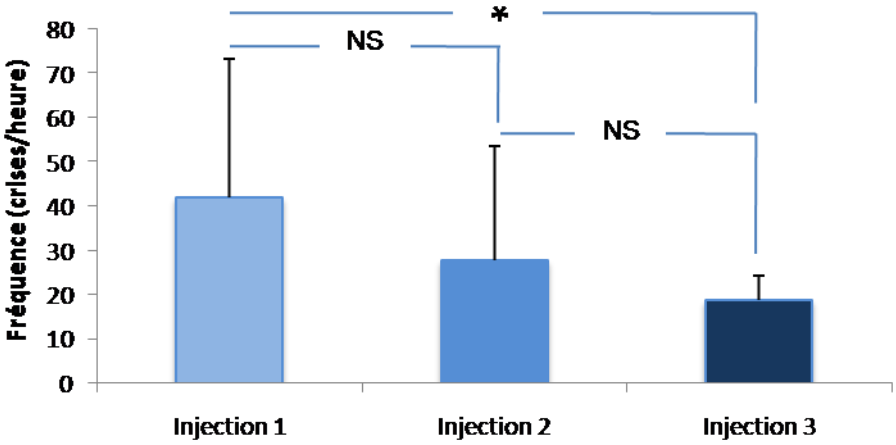
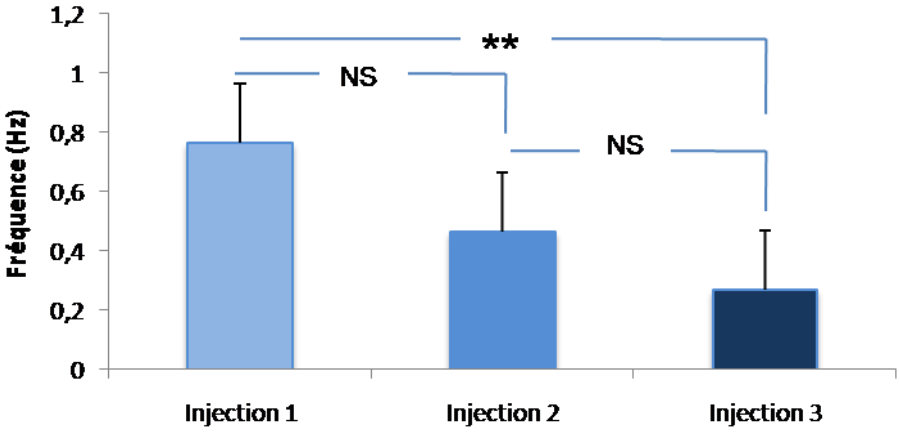



Figure 56 : Fréquence moyenne des crises, lors de 3 injections successives, en Hz faites à une semaine d'intervalle et de respectivement 30,30 et40 µl de Pg.

La fréquence des pointes interictales

La fréquence des pointes interictales variait de façon significative lors des injections successives de Pg (respectivement pour les injections de 1 à 3: 0,76±0,32 Hz vs. 0,46±0,20 Hz vs. 0,27±0,01 Hz ; $p<0,01$). La fréquence des pointes interictales lors de la troisième injection était significativement plus basse que lors de la première injection (post test : $p<0,01$).

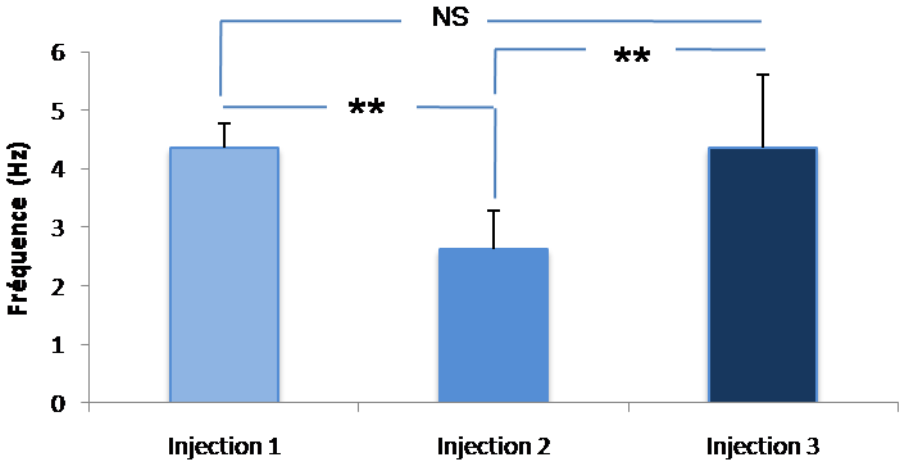



Figures 57 : Fréquence des pointes interictales (en Hz), lors de 3 injections successives, faites à une semaine d'intervalle et de respectivement 30, 30 et 40 µl de Pg

## c. Caractéristiques électriques des crises

La fréquence des pointes ictales

Les fréquences des pointes ictales mesurées lors des crises obtenues lors des différentes injections de Pg variaient de façon significative (respectivement pour les injections de 1 à 3 : 4,37 ±0,40 Hz vs. 2,63±0,64 Hz vs. 4,37±1,24 Hz ; p<0,001). En effet les post-tests montrent que la fréquence des pointes ictales lors de la seconde injection était significativement plus faible que lors de la première et de la troisième injection (p<0,01).




Figures 58 : Fréquence des pointes ictales lors de 3 injections successives faites à une semaine d'intervalle et de respectivement 30, 30 et 40 µl de Pg

Analyse temps-fréquence des périodes ictales

Les cartes temps-fréquence de l'activité corticale du foyer épileptique obtenues lors de 3 injections successives de respectivement 30, 30 et 40µl de Pg, ont permis de mettre en évidence la présence de 3 bandes fréquences. Tout d'abord le rythme delta (δ) qui comprenait les fréquences comprises entre 1 et 4Hz, puis le rythme alpha (α) qui comprenait les fréquences entre 8 et 14Hz et surtout le rythme beta (β) dont les fréquences étaient comprises entre 15 et 30Hz. Les cartes fréquentielles des périodes ictales enregistrées suite aux injections 1 et 3 étaient assez similaires. On retrouvait dans ces 2 cas une évolution de la fréquence au cours de la période ictale. En effet, en début de période ictale, la fréquence majoritaire était d'environ 15 Hz puis diminuait progressivement au cours de la crise pour atteindre un rythme de 10Hz en fin de crise. De plus, lors de ces 2 injections, la puissance de la bande de fréquence δ était plus importante en fin de crise, contrairement à ce qui a pu être observée lors de la seconde injection. Lors de cette injection, on retrouvait comme lors des

autres injections, la présence des rythmes δ, α et β ; cependant la puissance de la bande δ était beaucoup plus forte que les autres et était continue durant toute la période ictale. Néanmoins même si la puissance des autres bandes était plus faible, on pouvait distinguer la même tendance à une évolution dynamique au sein des bandes β et α au cours de la période ictale.

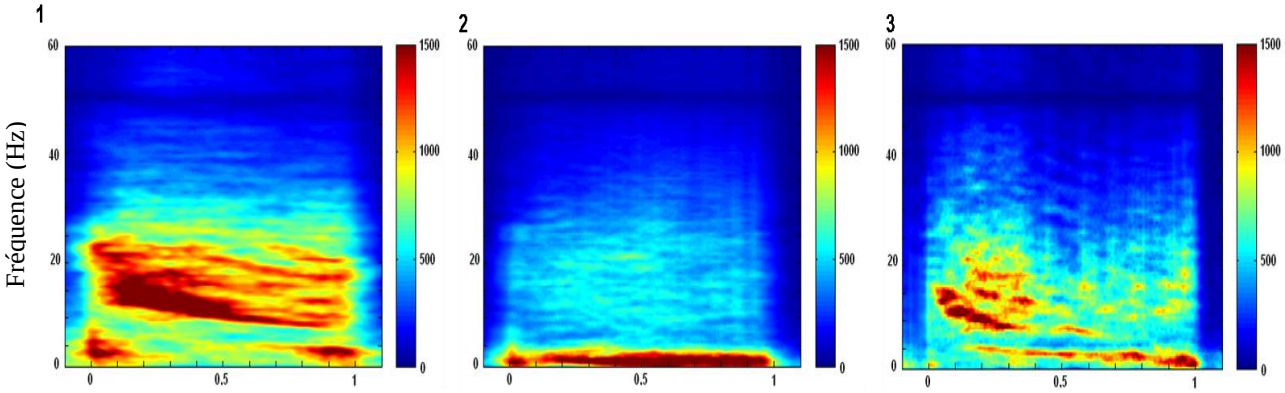



Figure 59 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations pendant les crises, lors de 3 injections successives de respectivement 30, 30 et 40µl de Pg, faites à une semaine d'intervalle. Les crises ont été temporellement redimensionnées sur une échelle -0,1 à 1,1 où 0 correspond au début de la crise et 1 à la fin.

## d. Comparaison entre les crises motrices et les crises prémotrices

La durée des crises prémotrices induites était significativement plus faible que celle des crises motrices (respectivement 10,83±3,55 secondes vs. 21,40±10,57 secondes ; $p<0,01$). Mais la fréquence des pointes ictales des crises prémotrices n'était significativement pas différente de celle des crises motrices (respectivement 3,49±0,93 Hz vs. 4,37±0,40 Hz ; $p>0,05$). De plus, la fréquence des crises prémotrices n'était pas différente de la fréquence des crises motrices (respectivement 29,93±20,53 crises/heure vs. 41,90±31,35 crises/heure ; $p>0,05$) et la fréquence des pointes interictales prémotrices ne variait pas de façon significative comparée à celle obtenues lors de crises motrices (respectivement 0,49±0,17 Hz vs. 0,79±0,32 Hz ; $p>0,05$).

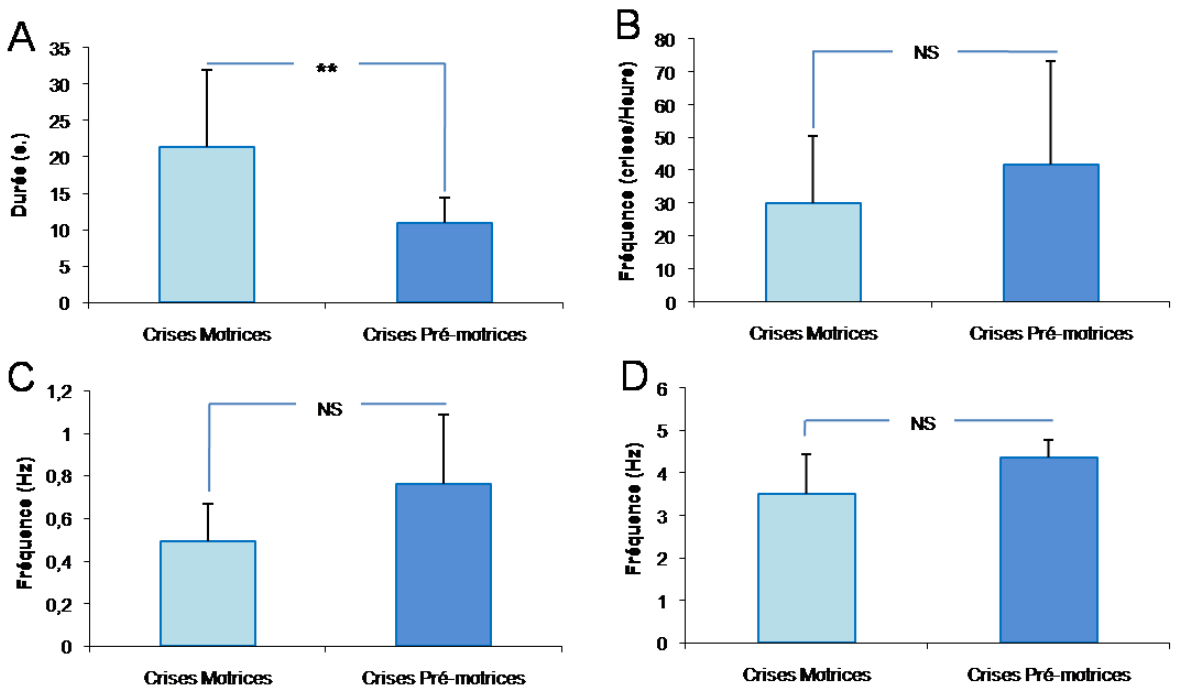



Figure 60 : Comparaisons électrophysiologiques entre les premières crises focales motrices et les premières crises focales prémotrices induites sur le même animal. A : Durée des crises en secondes, B : Fréquence des crises en nombre de crises par heure, C : Fréquence des pointes interictales en Hz, D : Fréquence des pointes ictales en Hz.

De plus, les cartes temps-fréquences étaient très similaires. En effet, dans les 2 types de crise on retrouvait de façon prédominante la présence des bandes de fréquences δ, α et β (Figure 62). De plus, on retrouvait dans les 2 cas une évolution dynamique du rythme dominant au cours de la période interictale. Ces deux types de crise se caractérisaient par une fréquence autour de 20Hz en début de période ictale et de 10Hz en fin de période ictale.

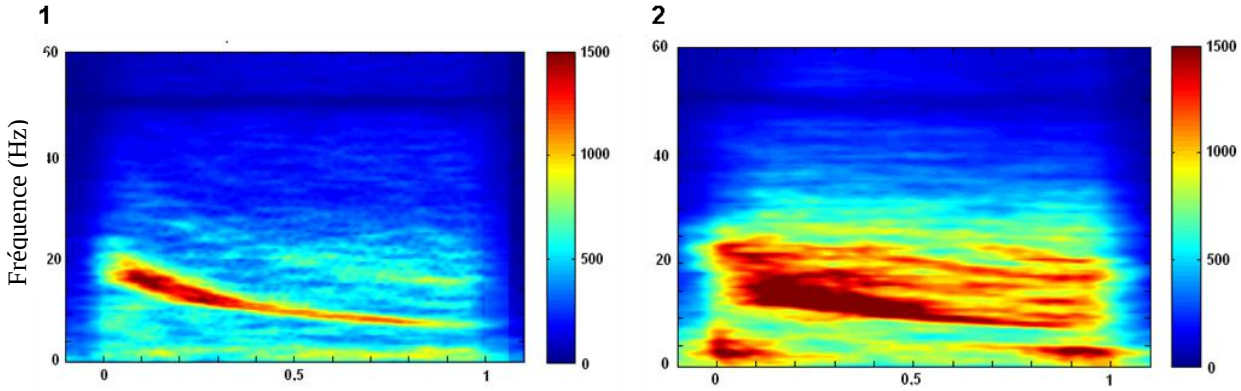



Figure 61 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillation lors de crises motrices et lors de crises prémotrices (1 et 2) induites respectivement par 10 et 30µl de Pg. Les crises ont été temporellement redimensionnées sur une échelle de 0,1 à 1,1 ou 0 correspond au début de la crise et 1 à la fin de la crise.

## 3. Discussion

Ce modèle nous a permis d'obtenir un modèle de crises focales prémotrices sur primate qui étaient quasiment asymptomatiques. En effet, lorsque des manifestations cliniques étaient observées, elles se caractérisaient par de très faibles contractions de l'extrémité du membre antérieur, et étaient cliniquement proches d'un léger tremblement ; aucune propagation à d'autres membres n'avait pu être relevée. Cependant, lors des crises les plus violentes, une déviation oculaire pouvait être observée. Malgré la variabilité des caractéristiques électrophysiologiques de cet état épileptique entre 3 injections, seule la fréquence des pointes ictales variait de façon significative entre 2 injections successives. De plus, malgré le caractère variable de la puissance des oscillations présentes au sein des crises, on pouvait tout de même noter certaines similitudes, notamment la présence récurrente des bandes de fréquence δ, α et β. La caractéristique la plus marquante était l'évolution dynamique des puissances présentes au cours de la crise. Une forte similitude a été trouvée entre les états épileptiques induits par une injection de Pg au niveau du cortex moteur et prémoteur, car seule la durée des périodes ictales variait entre ces 2 conditions.

La stabilité des caractéristiques cliniques et électrophysiologiques du modèle

Lors des 3 injections successives, la variabilité des symptomes cliniques était très faible. En effet, seule la présence de la contraction de la patte antérieure pouvait être plus ou moins détectable. Cependant, les analyses électrophysiologiques ont montré que les caractéristiques électriques des périodes ictales étaient assez variables d'une injection à l'autre. On pouvait noter que les comparaisons significatives trouvées sur la durée, la fréquence des crises et la fréquence des pointes interictales, étaient toutes obtenues entre les injections 1 et 3 ; alors que l'ensemble des comparaisons effectuées entre les injections successives (1_2 et 2_3) n'avait montré aucune différence significative. Nous pouvons donc supposer que les crises évoluaient modérément et progressivement d'une injection à l'autre. Cette hypothèse fut précédemment utilisée pour expliquer les résultats similaires obtenus sur le modèle de crises motrices et cela nous conforte dans l'idée d'une évolution modérée dans le temps de ce modèle Pg. Cependant, il faut également prendre en compte le fait que la fréquence des pointes ictales était significativement diminuée lors de la seconde injection. Les raisons de cette brusque diminution ne sont pas définies mais les cartes temps-fréquence venaient confirmer la différence des périodes ictales lors de cette seconde injection. En effet, la carte des périodes

ictales lors de cette injection montrait une très forte puissance de la bande δ sur toute la durée de la crise contrairtement aux autres bandes. Ces différences pourraient être expliquées par l'utilisation d une trop faible dose de Pg injectée lors de la seconde injection. Cette dose était identique à celle administrée lors de la première injection alors que le volume utilisé lors de la troisième injection était plus important. Les crises induites étaient alors similaires à celles induites lors de la première injection. Une diminution de la sensibilité à la Pg d'une injection à l'autre pourrait expliquer la nécessité d'une augmentation de la dose entre chaque injection pour obtenir des états épileptiques identiques. Il faut également prendre en compte le fait que la reproductibilité au sein d'un système biologique est très difficile à obtenir car la variabilité est une des caractéristiques de ces systèmes. Cependant, notre système d'injection régulière de Pg pouvait également être assimilé à un embrasement chimique. En effet, des injections de Pg tous les 4 jours, ont permis à Collins, d'induire un modèle de crises tonico-cloniques chez le rat (Collins 1978). Lors de cet embrasement chimique, les manifestations cliniques et la fréquence de pointes ictales augmentaient de manière significative dès la troisième injection et aucune généralisation n'a été constatée même après 12 injections. Les modifications progressives qui ont été mises en évidence dans notre modèle sont donc en accord avec les modifications retrouvées dans ce modèle d'embrasement.

La similarité avec le modèle de crises focales motrices

La comparaison des analyses électrophysiologiques effectuées sur les crises focales motrices et prémotrices nous a permis de montrer qu'il y avait des grandes similitudes entre ces 2 types de crises. En effet, seule la durée des crises variait de façon significative avec une diminution de la durée des crises prémotrices et cela alors que la dose de Pg injectée était plus importante (10µl pour les crises motrices et 30µl pour les crises prémotrices). Cependant, il faut prendre en compte le déroulement temporel du protocole. En effet, ce n'est qu'à la fin de l'étude sur les crises motrices que l'induction de crises prémotrices a été efféctuée. L'injection au niveau du cortex prémoteur faisait donc suite à 4 précédentes injections au niveau du cortex moteur. Comme nous avons pu observer de légères modifications des caractéristiques des crises d'une injection à l'autre, nous pouvons supposer que cette diminution de la durée des crises était liée à une diminution de la sensibilité à la Pg due aux nombreuses précédentes injections au niveau du cortex moteur. Une propagation de la Pg du cortex moteur vers les aires prémotrices pourrait être envisageable puisque, comme l'a montré Deminierea et Cardoa**,** lors

d'une injection locale dans les cortex de souris, plus la dose injectée était importante et plus la zone corticale affectée était étendue (Deminierea and Cardoa 1971). Cependant, comme les données histologiques ont montré que la Pg avait un effet très local, une diffusion de la Pg au niveau du cortex prémoteur est peu envisageable. La seconde hypothèse permettant d'expliquer cette diminution des effets de la Pg, pourrait être la mise en place d'un système de protection corticale. En effet, compte tenu du nombre d'injections précédemment effectuées et de l'existence de connections bidirectionnelles entre le cortex moteur et le cortex prémoteur, il est probable que les cellules du cortex prémoteur aient modifié leur seuil d'excitabilité afin de prevenir une éventuelle injection de Pg (Dum and Strick 2002).

Malgré la différence de durée des crises motrices et prémotrices, les états épileptiques induits dans ces deux modèles étaient assez similaires d'un point de vue électrique alors que les manifestations cliniques étaient très différentes.

Intérêt du modèle

Afin d'évaluer si le circuit de propagation des crises mis en évidence sur un modèle de crises motrices était transposable à d'autres types de crises, nous avions besoin d'un nouveau modèle de crises. Ce modèle devait proposer des crises cliniquement différentes des crises focales motrices tout en ayant des caractéristiques électriques similaires. Nous avions donc décidé de développer un modèle de crises focales prémotrices. Ces crises correspondaient à nos attentes en termes de similarité avec les crises motrices et de symptômes, même si une absence totale de signes cliniques aurait été préférable. En effet, l'existence de fortes connexions entre ces deux aires corticales nous a amené à constater parfois des signes cliniques dus, soit à une propagation aux aires motrices (Deminierea and Cardoa 1971), soit à une connexion directe sur la voie motrice descendante. En effet, les travaux de Dum et Strick ont montré que le cortex prémoteur pouvait directement influencer le mouvement sans forcement impliquer le cortex moteur (Dum and Strick 2002). La mise en place d'un modèle de crises frontales a également été envisagée. Cependant les crises frontales sont souvent complexes et peuvent se manifester par des symptômes très variés en fonction de la localisation du foyer (troubles végétatifs, hallucinations sensorielles, troubles du langage, stéréotypies gestuelles) (Kahane 2003; Hausser-Hauw 2007). C'est pourquoi, nous avons donc préféré nous orienter vers un modèle de crises prémotrices.

## 4. Conclusion

L'injection de Pg au niveau du cortex prémoteur nous a permis d'induire un modèle de crises focales présentant des signes cliniques très modérés. Les modifications des caractéristiques électriques d'une injection à l'autre montraient que ce modèle avait une évolution lente et progressive d'une injection à l'autre. Malgré la différence concernant la durée, les caractéristiques électriques des crises motrices et prémotrices étaient similaires. Ce modèle était donc électriquement très proche de celui développé pour les crises motrices mais très différent au niveau clinique.

# 2. Modifications électrophysiologiques induites au sein de la zone motrice des GB lors des périodes intericTales et des pointes intericTales sur un modèle de crises prémotrices.

La mise en place du modèle de crises focales prémotrices avait pour but d'évaluer la spécificité de l'implication des zones motrices des GB qui fut précédemment mise en évidence lors de crises focales motrices. Dans ce but, nous avons décidé d'étudier l'implication de ces mêmes zones motrices lors de crises ne présentant ou présentant peu de signes cliniques moteurs. L'épilepsie est souvent associée à l'idée de période ictale ou crise. Cependant les périodes intericTales composent la majeure partie de cette pathologie. Elles se définissent comme étant les périodes entre les périodes ictales (crises) durant lesquelles on peut observer sur le tracé EEG des pointes qui peuvent ou non être accompagnées de signes cliniques. Ces périodes occupant 90 à 99% de la vie des patients épileptiques, l'étude de l'activité intericTale est donc d'un grand intérêt et peut nous permettre de mieux comprendre les mécanismes mis en jeux dans cette pathologie. Nous proposons donc d'étudier les modifications de l'activité unitaire au sein des zones motrices des GB provoquées d'une part par l'état intericTal et d'autre part par les pointes intericTales.

## 1. Protocole

Nous avons, lors de l'étude du modèle de crises prémotrices, et sur la base des données cliniques et EEG, identifié plusieurs périodes. Les périodes intericales étaient composées de périodes exemptes de pointe et de pointes intericales (Figure 62). Les différents protocoles utilisés pour induire les crises ainsi que les différentes techniques d'analyses sont décrits dans le chapitre II (présentant le matériel et méthodes).

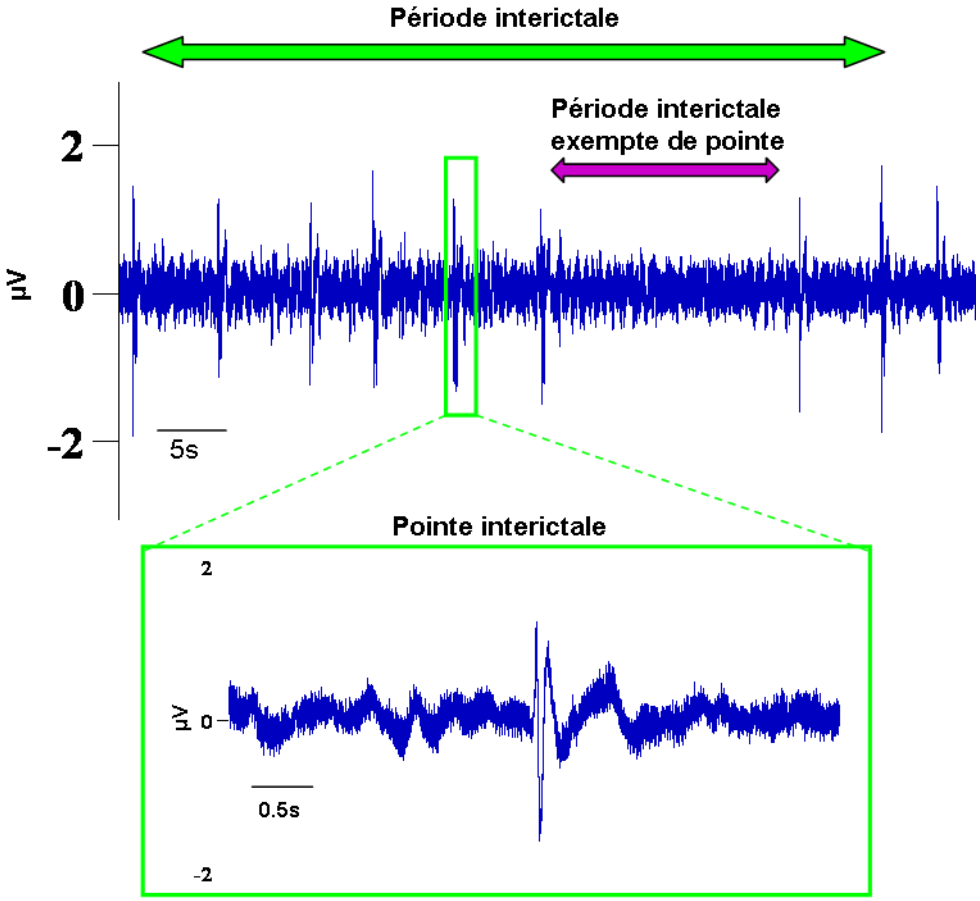



Figure 62 : Exemple de période intericale composée de périodes exemptes de pointe et de pointes intericales.

## 2. Résultats

### a. Modification de l'activité corticale

La puissance de l'activité corticale en période intericTale montrait une activité très concentrée au niveau de la bande delta (δ), qui comprend les fréquences entre 0 et 4 Hz, alors que la présence des autres bandes de fréquence était très légère. Les différences avec l'activité corticale de l'état de base portent justement sur l'absence des bandes de fréquences thêta (θ : 4-7Hz), la bande alpha (α : 8-14 Hz) et la bande bêta (β : 15- 30Hz) dans la période intericTale alors qu'elles sont présentes au niveau du cortex moteur sain.

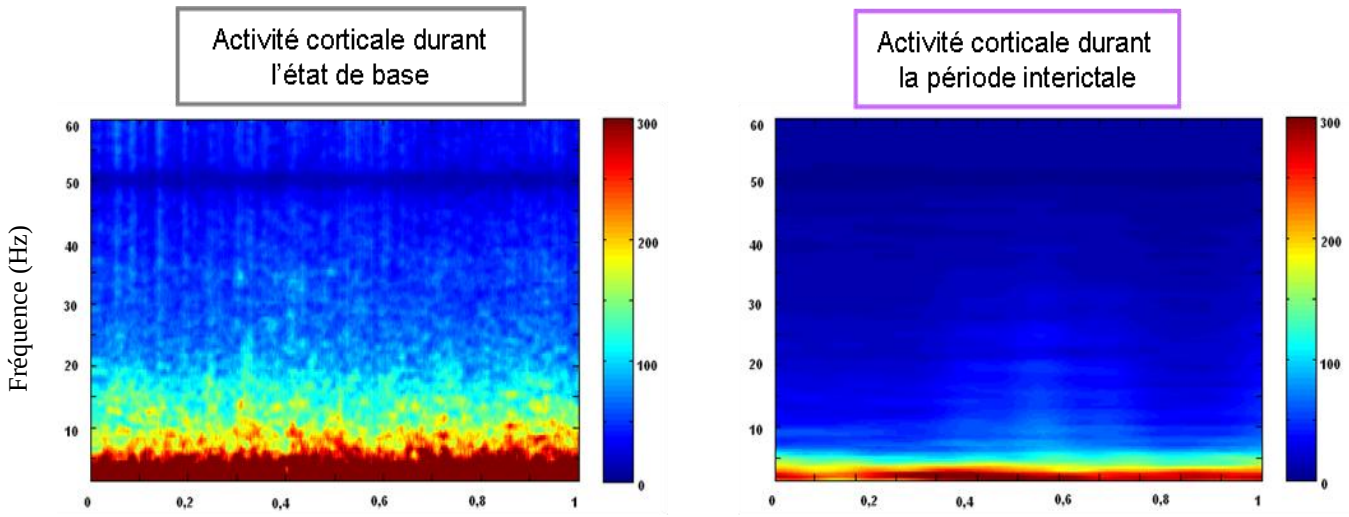



Figure 63 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations de l'activité corticale du foyer pendant l'état de base et la période intericTale. L'état de base et la période intericTale ont été temporellement redimensionnés sur une échelle de 0 à 1. Le code couleur indiquait la puissance des oscillations présentes en fonction de leurs fréquences (de 1 à 60Hz, en ordonnée) et du temps (en abscisse).

## b. Modification de l'activité unitaire en période intericale

- Modification de la fréquence de décharge

Pour toutes les structures, les fréquences de décharge des neurones des structures des GB durant les périodes intericales n'étaient pas significativement différentes des fréquences obtenues lors de l'état de base.

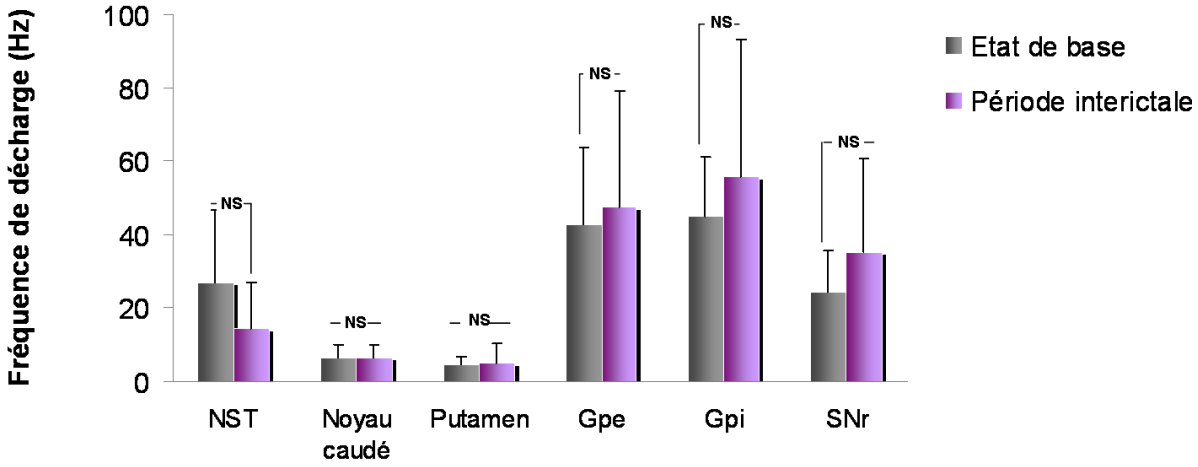



Figure 64 : Comparaison de la fréquence de décharge entre l'état de base et les périodes intericales, pour les neurones du NST, du noyau caudé, du putamen, du GPe, du GPi et de la SNr.

Modification du mode de décharge

Concernant le mode de décharge des neurones, aucune modification significative n'a été trouvée entre l'état de base et les périodes intericales, excepté pour le GPi (tableau 10). La majorité des neurones déchargeait de façon non oscillante durant ces 2 périodes, cependant en période intericale l'augmentation des neurones du GPi déchargeant de façon oscillante, était significative. En effet, durant l'état de base aucun neurone ne montrait un mode de décharge oscillant alors que durant la période intericale, ce type de décharge concernait 16% des neurones ($p<0,05$).

Tableau 10 : Fréquence de décharge moyenne (en HZ) et pourcentage de cellules oscillantes au sein des structures des GB durant l'état de base et les périodes intericTales.

| Structures | Etat de base | Période intericTale | P valeur |
|---|---|---|---|
| **NST** | 21,93 ± 14,20 | 14,51 ± 12,39 | NS |
| | 8% | 20% | NS |
| **Noyau caudé** | 6,62 ± 3,51 | 14,73 ± 20,01 | NS |
| | 28% | 19% | NS |
| **Putamen** | 4,53 ± 2,35 | 4,97 ± 5,44 | NS |
| | 14% | 6% | NS |
| **GPe** | 42,63 ± 21,07 | 47,60 ± 31,49 | NS |
| | 33% | 18% | NS |
| **GPi** | 44,92 ± 16,38 | 55,69 ± 37,39 | NS |
| | 0% | 16% | * |
| **SNr** | 24,41 ± 11,30 | 35,34 ± 25,61 | NS |
| | 16% | 0% | NS |

## c. Modification de l'activité unitaire lors des pointes intericTales

L'apparition de la pointe intericTale entraînait majoritairement une augmentation de la fréquence de décharge des cellules des GB excepté pour les cellules du GPi et de la SNr qui subissaient aléatoirement une inhibition ou une excitation.

Les cellules du NST étaient les plus affectées avec 90% des cellules mais également les premières à subir les effets des pointes interictales avec un délai de 0,026±0,034 s. Puis les modifications touchaient 81% des cellules du noyau caudé dans un délai de 0,027±0,029 s et 77% des cellules du GPe avec un délai de 0,028±0,012 s. La fréquence de décharge des cellules du putamen était augmentée dans 65% des cas dans un délai de 0,033±0,047 s. Les structures de sortie suivaient avec une modification de la moitié des cellules de la SNr dont 21% d'activation et 29% d'inhibition dans un délai de 0,045±0,032 s et enfin une modification de 60% des cellules du GPi (dont 32% d'activation et 28% d'inhibition) dans un délai de 0,079±0,081.

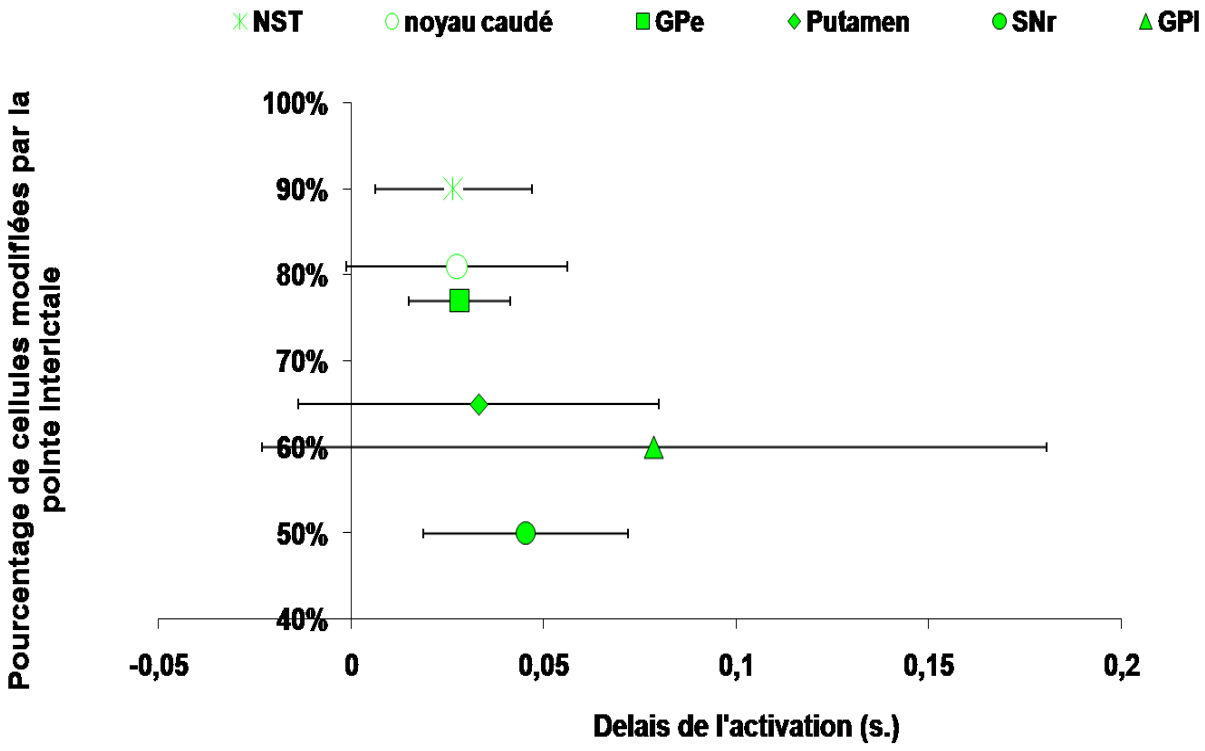



Figure 65 : Représentation du pourcentage de cellules modifiées après la pointe interictale et du délai de cette modification par rapport à l'apparition de la pointe EEG interictale (délai moyen avec écart-type en seconde).

## 3. Discussion

L'activité corticale des périodes interictales était proche de celle qu'on pouvait retrouver durant les états de base. Cependant, on pouvait noter que la puissance de la bande δ était très importante en comparaison de celles des autres bandes. Les modifications électrophysiologiques observées lors de ces périodes se limitaient à une augmentation du

nombre de cellules oscillantes dans le GPi. Même si ces modifications n'étaient pas très marquées, cela montrait que cet état interictal ne pouvait être considéré comme un état de base et ce, malgré le fait qu'il soit asymptomatique. L'activité de GB au moment des pointes interictales se caractérisait une modification transitoire de fréquence de décharge d'au moins la moitié des cellules dans toutes les structures.

- Distinction entre structures d'entrée et de sortie

La séquence temporelle de ces modifications était concordante avec le circuit des GB proposé par Albin et al. (Albin, Young et al. 1995). En effet, on a pu retrouver une implication initiale des structures d'entrée (le NST et le striatum) mais également du GPe, puis une affectation secondaire des cellules des structures de sortie (le GPi et la SNr) étaient secondairement affectées. De plus, les modifications induites par les pointes interictales sur les cellules des GB étaient soit des activations soit des inhibitions. Ainsi, une seconde distinction a pu être mise en évidence entre les structures d'entrée dont les cellules présentaient majoritairement une activation et les structures de sortie qui présentaient aussi bien une activation qu'une inhibition. Ces résultats sont également en accord avec les différentes voies de propagation de l'information au sein des GB. Les structures d'entrée reçoivent des inputs corticaux excitateurs qui expliquent l'augmentation de la fréquence de décharge consécutive à la pointe corticale, alors que les structures de sortie reçoivent quand à elles d'une part les afférences excitatrices du NST et d'autre part les afférences inhibitrices du striatum. Le fait de trouver des cellules inhibées ou excitées dans les 2 structures de sortie était donc concordant avec ces différentes voies. Pour ces 2 structures, le nombre de cellules subissant une inhibition était similaire au nombre de cellules présentant une activation ; ce qui signifie que dans le cas de crises prémotrices, l'influence du striatum et du NST sur les cellules des zones motrices des structures de sortie, était comparable. Un résultat similaire a été obtenu lors d'une étude de Slaght et al. (2002) faite chez le rat, au cours de laquelle ils montraient une réponse triphasique typique des neurones de la SNr suite à une stimulation corticale (Slaght, Paz et al. 2002). Cette réponse était composée d'une succession d'excitation-inhibition-excitation produite par l'implication successive de la voie hyper-directe, directe et indirecte en réponse à une stimulation corticale. Ce même type de réponse a été retrouvé dans des conditions similaires au niveau du NST de rat (Magill, Sharott et al. 2006) mais également au niveau du GPi de primate suite à une stimulation du cortex moteur (Tachibana, Kita et al. 2008). Dans cette étude, nous n'avons pris en compte que la première modification, cependant il aurait été

intéressant d'approfondir les résultats obtenus pour les structures de sortie et de classer plus précisément les réponses des cellules. En effet, nous avons noté la présence de certains patterns complexes présentant une activation suivie d'une inhibition ou inversement. Cependant nous n'avons pas quantifié le nombre de cellules répondant exclusivement à la voie directe et hyper-directe et celles répondant au deux. Ainsi, les cellules ne recevant que les projections du NST ne devraient être qu'activées alors que celles ne recevant que les projections du striatum devraient au contraire être inhibées ; la réponse triphasique ne se retrouverait que sur les cellules recevant les voies hyper-directe, directe et indirecte.

Ces circuits de propagation des crises prémotrices sont spécifiques puisque les résultats obtenus lors de crises généralisées induites par embrasement électrique de l'amygdale chez le rat montraient une propagation de la crise au cortex, à la SNr puis au NST (Shi, Luo et al. 2007). De plus, la récente étude d'Urrestarazu et al. sur l'activité du NST d'un patient présentant des crises temporelles a permis de montré l'existence de différents réseaux de propagation. En effet, ils ont ainsi pu montrer que les pointes fronto-temporales se propageaient plus souvent aux cellules du NST et de manière plus rapidement que les pointes temporales (Urrestarazu, Iriarte et al. 2008).

- <u>Similitudes et divergences avec les résultats obtenues lors de crises focales motrices</u>

Afin d'évaluer la pertinence du circuit de propagation des crises que nous avions pu identifier dans un modèle de crises motrices, nous souhaitions connaitre les éventuelles implications électrophysiologiques des zones motrices des GB lors de crises focales non motrices. Or dans les deux types de crises, aucune modification de la fréquence décharge des GB n'a été détectée entre l'état de base et les périodes intericales. De la même façon l'analyse du mode de décharge n'a révélé qu'une augmentation du nombre de cellules oscillantes dans le GPi lors des périodes intericales des crises prémotrices (16%). Cependant nous pouvions remarquer que ce pattern était également augmenté dans le GPi, lors des crises motrices avec 12% des cellules concernées. Cette tendance à l'oscillation des cellules du GPi lors des périodes intericales des crises motrices, était confirmée dans le modèle de crises prémotrices. L'utilisation d'électrodes d'EEG différentes pour les deux modèles ne nous a pas permis de comparer les délais de modifications des fréquences de décharge qui suivaient les pointes intericales. Cependant, la séquence temporelle de l'implication des structures était similaire avec une implication des structures d'entrée en premier puis des structures de sortie. La

différence la plus marquée venait du fait que le noyau caudé était beaucoup plus impliqué lors du modèle de crises prémotrices, avec 81% des cellules affectées par la pointe intericitale contre 23% dans le modèle moteur. Cette différence pouvait être expliquée par les circuits fonctionnels des GB proposés par Alexander (Alexander and Crutcher 1990). Au sein de ces 5 boucles fonctionnelles parallèles, le noyau caudé ne recevait pas de projection directe du cortex sensori-moteur mais, était la structure d'entrée principale du striatum pour les afférences du cortex frontal.

## 4. Conclusion

L'activité électrophysiologique des GB ne variait pas sensiblement durant les périodes intericitales excepté pour les cellules du GPi qui étaient plus oscillantes. Cependant, la majorité des cellules de toutes les structures modifiait leurs fréquences de décharge suite à la pointe intericitale. Ces modifications étaient concordantes avec le circuit de GB actuellement reconnu, avec une activation des structures d'entrée et une inhibition ou activation des structures de sortie. De plus, le délai de ces modifications suivait l'ordre de propagation de l'information proposé par le circuit des GB. La similarité des caractéristiques électrophysiologiques entre l'état de base et les périodes intericitales laissait penser que les modifications consécutives aux pointes intericitales étaient transitoires. La forte implication du noyau caudé dans ce modèle de crises prémotrices alors qu'il n'était que modérément impliqué lors du modèle de crises motrices, tend vers une spécificité du circuit de propagation et de contrôle des crises en fonction du type de crises.

# 3. Modifications électrophysiologiques induites au sein de la zone motrice des GB lors des périodes ictales de crises focales prémotrices

L'implication des GB lors des crises d'épilepsie a fait l'objet de nombreuses études et bien que les recherches se soient principalement centrées sur le striatum (Turski, Cavalheiro et al. 1989; Turski, Diedrichs et al. 1991), le NST (Vercueil, Benazzouz et al. 1998; Dybdal and Gale 2000) et la SNr (Kaniff, Chuman et al. 1983; Gernert and Loscher 2001), les études d'imagerie ont pu mettre en évidence une implication de l'ensemble des structures. Le rôle prépondérant des GB dans la propagation et le contrôle de différents types de crise absence à notamment mis en évidence le rôle prépondérant de la SNr dont l'activité électrophysiologique était modifiée (Deransart, Marescaux et al. 1996) et dont l'inhibition pharmacologique permettait de stopper les crises (Depaulis, Snead et al. 1989; Deransart, Le-Pham et al. 2001). Cet effet avait également été mis en évidence dans d'autres types de crises telle que les crises tonico-cloniques induites chimiquement (Iadarola and Gale 1982). Cependantc certains résultats étaient contradictoires, ce qui a conduit à de nouvelles études portant sur les différentes zones de la SNr (Moshe, Garant et al. 1995). Il a ainsi été montré que cet effet était site-dépendant avec, dans certain cas, une action proconvulsivante et dans d'autres une action anti-convulsivante (Gernert and Loscher 2001). Cependant, une inversion de ces effets a été trouvée sur un autre modèle de crises induit par électrochoc (Shehab, Simkins et al. 1996). Ces résultats montraient bien que d'une part, l'implication des GB dans le contrôle des crises d'épilepsie pouvait être site dépendant et d'autre part que cette ségrégation spatiale pouvait être variable d'un modèle à l'autre. Tous ces résultats furent obtenus sur des modèles de rat. Or, comme les rôles fonctionnels des structures des GB sont plus développés chez le primate, il est raisonnable d'envisager que d'une part l'effet site dépendant et d'autre part l'effet modèle dépendant soient exacerbé dans les modèles d'épilepsie chez le primate. Nous avions précédemment mis en évidence une très forte réorganisation du circuit moteur des GB lors de crises focales motrices, et afin d'évaluer la spécificité de cette réorganisation nous avions décidé d'étudier les modifications

électrophysiologiques de ces même zones motrices lors d'un autre modèle de crises. C'est pourquoi, nous avons mis au point un modèle de crises focales prémotrices présentant des caractéristiques électriques très proches des crises focales motrices mais dont les signes cliniques étaient très différents. Nous proposons donc d'étudier durant ces crises prémotrices, les modifications de l'activité unitaire au sein des zones motrices des GB et de comparer les résultats ainsi obtenus à ceux obtenus lors des crises focales motrices.

## 1. Protocole

Nous avons, lors de l'étude du modèle de crises prémotrices, et sur la base des données cliniques et EEG, identifié plusieurs périodes. Les périodes ictales débutaient par une première pointe ictale et étaient composées d'une succession de pointes ictales (figure 66). Les différents protocoles utilisés pour induire les crises ainsi que les différentes techniques d'analyses sont décrits dans le chapitre II (présentant le matériel et méthodes).

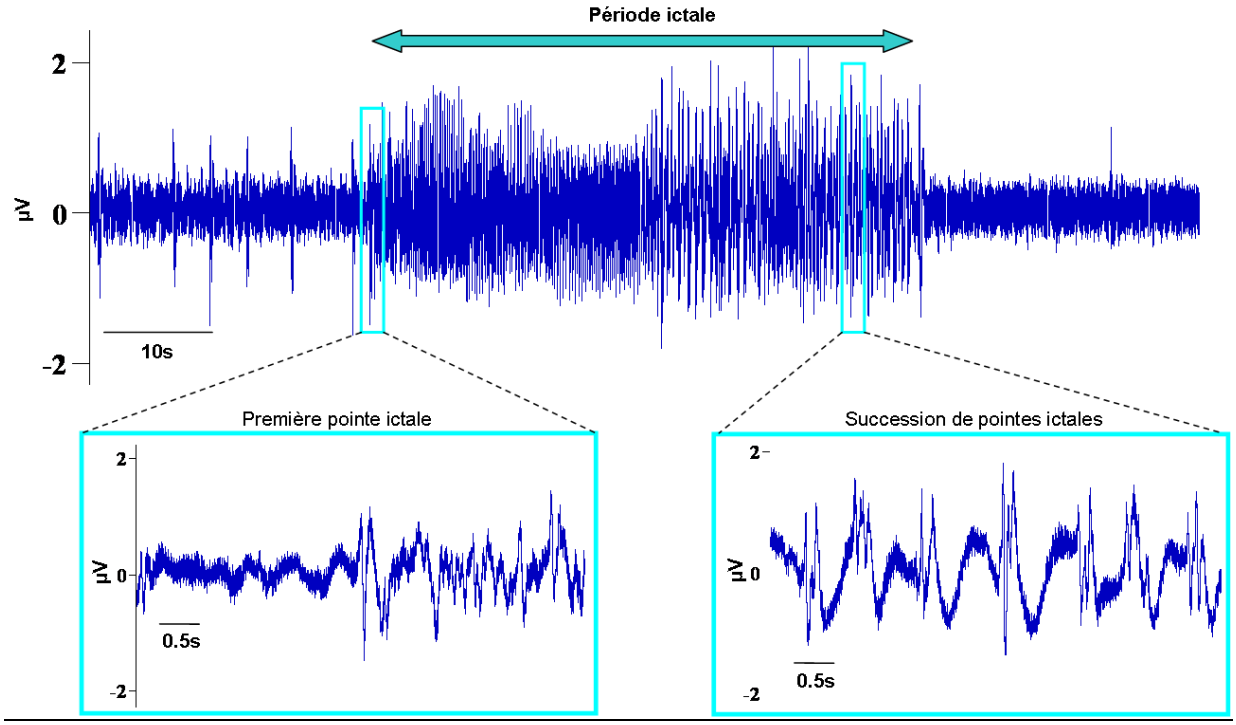



Figure 66 : Exemple de période ictale débutant par une première pointe ictale et se composant d'une succession de pointes ictales.

## 2. Résultats

### a. Modifications de l'activité unitaire par rapport à la période interictale

Modification de la fréquence de décharge

Les fréquences de décharge des cellules du NST, du noyau caudé, du putamen et du GPe étaient significativement plus importantes durant les périodes ictales par rapport aux périodes interictales (figure 67 et tableau 11). Par contre, les fréquences de décharge des cellules du GPi et de la SNr n'étaient pas significativement modifiées durant ces 2 périodes.

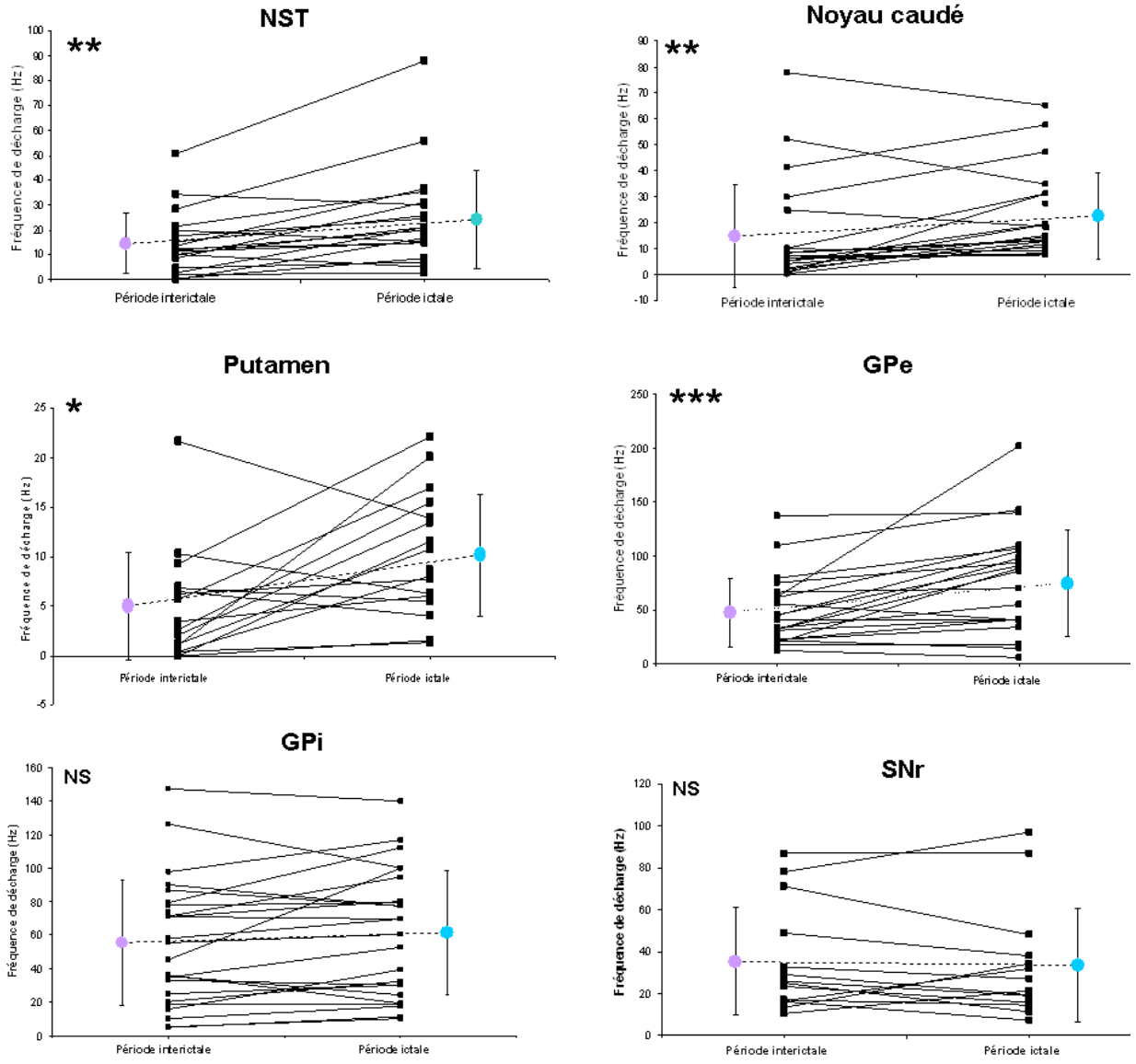



Figure 67 : Fréquence de décharge durant les périodes interictales et les périodes ictales pour les neurones du NST, du noyau caudé, du putamen, du GPe du GPi et de la SNr, Les points violets correspondent à la fréquence moyenne durant les périodes interictales et les points bleus à la fréquence moyenne durant les périodes ictales.

Modification du mode de décharge (tableau 7)

Le mode de décharge des neurones du noyau caudé, du putamen, du GPe et du GPi se modifiait de façon significative durant les périodes ictales. En effet, ces neurones qui présentaient majoritairement un pattern non oscillant en périodes interictales, changeaient leur mode de décharge pour devenir oscillant en période ictale (respectivement pour le noyau caudé, le putamen, le GPe et le GPi : 19%, 6%, 14% et 16% vs 76%, 59%, 46% et 48% ; p<0,001, p<0,01, p<0,05 et p<0,05). Par contre, cette augmentation de cellules oscillantes en périodes ictales n'était pas significative pour les neurones du NST et de la SNr.

Tableau 11 : Fréquence de décharge moyenne (en HZ), pourcentage de cellules oscillantes et pourcentage de paires de cellules synchronisées au sein des structures des GB durant les périodes interictales et ictales.

| Structures | Période interictale | Période ictale | P valeur |
|---|---|---|---|
| **NST** | 14,51 ± 12,39 | 24,10 ± 19,73 | ** |
| | 20% | 55% | NS |
| | 0% | 50% | *** |
| **Noyau caudé** | 14,73 ± 20,01 | 22,46 ± 16,59 | ** |
| | 19% | 76% | *** |
| | 8% | 75% | *** |
| **Putamen** | 4,97 ± 5,44 | 10,17± 6,12 | * |
| | 6% | 59% | ** |
| | 0% | 100% | *** |
| **GPe** | 47,60 ± 31,49 | 74,68 ± 49,55 | *** |
| | 14% | 46% | * |
| | 12% | 33% | NS |
| **GPi** | 55,69 ± 37,39 | 61,63 ± 36,99 | NS |
| | 16% | 48% | * |
| | 0% | 10% | NS |
| **SNr** | 35,34 ± 25,61 | 33,67 ± 27,13 | NS |
| | 0% | 7% | NS |
| | 0% | 0% | NS |

Modification des synchronisations cellulaires (Tableau 7)

Une augmentation des synchronisations cellulaires a été trouvée durant les périodes ictales pour les paires de cellules enregistrées dans le NST, le noyau caudé et le putamen (respectivement 0%, 8% et 0% en période interictale vs. 50%, 75%, 100% en période ictale ; $p<0,001$). On pouvait noter une tendance à l'augmentation des neurones du GPe. Cependant la présence de paires de neurones déjà synchronisées durant les périodes interictales n'a pas permis d'obtenir une augmentation significative (respectivement 12% vs. 33% ; $p=0.07$). Par contre, les cellules du GPi et de la SNr ne présentaient aucune tendance à se synchroniser ni durant les périodes interictales ni durant les périodes ictales (respectivement 0% et 0% vs 10% et 0% ; $p>0.05$).

### b. Modification de la fréquence de décharge des cellules de GB en début de période ictale (Figure 68)

Les fréquences de décharge des neurones du noyau caudé, du putamen, du NST et du GPe étaient augmentées au début de période ictale. Les neurones de la SNr montraient une augmentation de leur fréquence de décharge un peu avant le début de la période ictale puis diminuait en début de période ictale pour reprendre leur fréquence initiale. Aucune modification de la fréquence de décharge des neurones du GPi n'a été mise en évidence. L'augmentation de la fréquence de décharge des neurones du noyau caudé, du NST et du GPe débutait en début de période ictale et se maintenait durant le début de la période ictale. Les neurones du putamen ne subissaient qu'une activation épisodique en début de période ictale. En effet, la fréquence de décharge augmentait brutalement lors de la première pointe ictale puis l'augmentation étaient plus modérée lors des deux premières secondes de la période ictale.

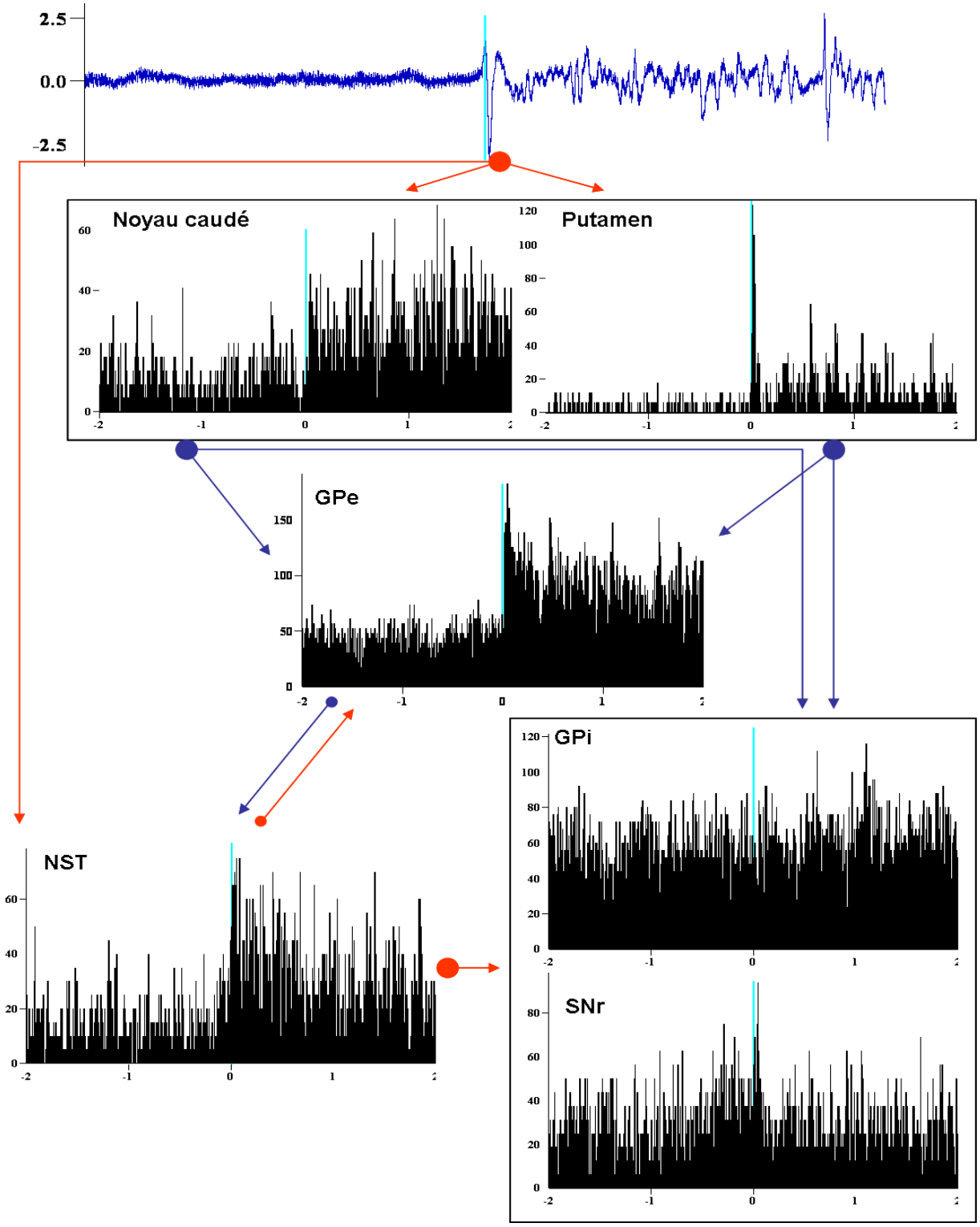



Figure 68 : Fréquence de décharge 2 secondes avant et après la première pointe ictale, des cellules du noyau caudé, du putamen, du NST, du GPe, du GPi et de la SNr (représentée en ordonnée, en Hz). Le temps est représenté en abscisse, en s. et le 0 correspond à l'apparition de la première pointe ictale. Les flèches représentent les connexions au sein des GB, en rouge les excitatrices et en bleu les inhibitrices.

## c. Modifications électrophysiologiques durant la période ictale

Modification de la fréquence de décharge des cellules de GB après la pointe ictale (Figure 69)

La pointe ictale était majoritairement suivie d'une augmentation de la fréquence de décharge des neurones du NST, du noyau caudé, du putamen et du GPe. En revanche, les neurones du GPi présentaient aussi bien une activation qu'une inhibition et les neurones de la SNr montraient une plus importante propension à l'inhibition. Les cellules du NST étaient les premières à subir une modification de leur fréquence de décharge avec un délai de 0,014±0,013 s ; la moitié de ces cellules étant activées et uniquement 10% étant inhibées. Par contre, toutes les cellules du noyau caudé qui étaient modifiées (67%), subissaient une activation suite à la pointe ictale avec un délai de 0,022±0,011 s. Ce délai était assez similaire pour les cellules du putamen avec 0,024±0,018 s et une modification de 53% des cellules qui étaient pratiquement toutes activées. Le délai de modification des 68% des cellules du GPe était de 0,031±0,024 s et ces cellules présentaient principalement une activation. Seulement 20% des cellules du GPi étaient affectées par la pointe ictale et présentaient aussi bien une activation (12%) qu'une inhibition (8%). Le délai de ces modifications était de 0,039±0,011 s. C'était pour les 57% de cellules de la SNr que le délai de modification était le plus important avec 0,052±0,019 s ; le pourcentage d'activation étant de 21% et celui de l'inhibition de 36%.

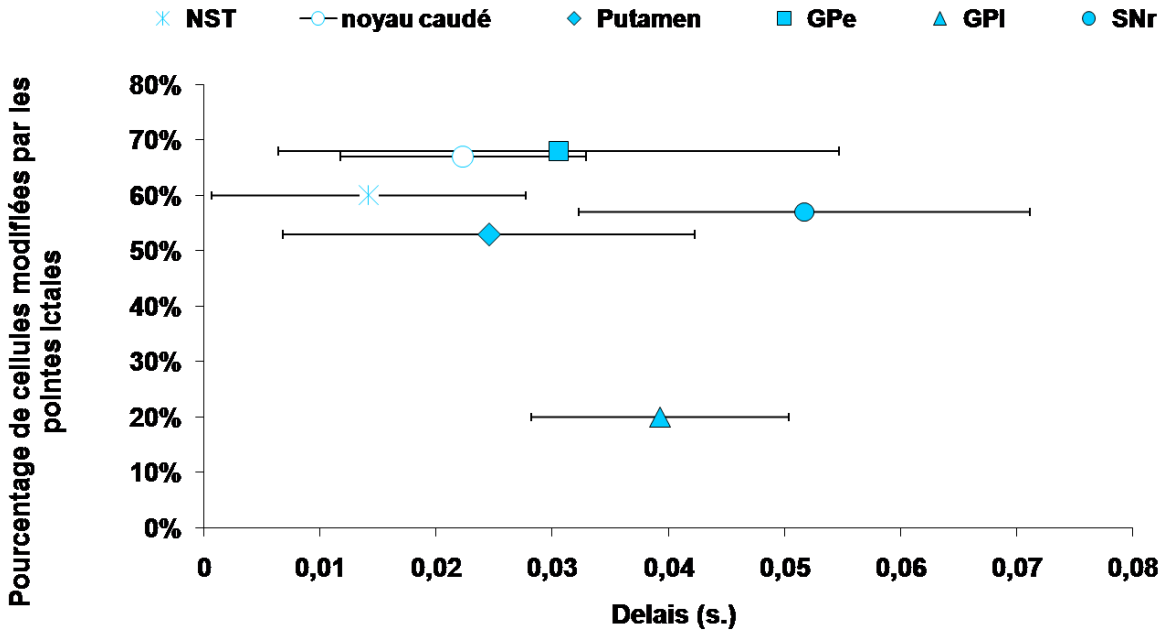



Figure 69 : Représentation du pourcentage de cellules modifiées après la pointe ictale et du délai de ces modifications par rapport à l'apparition de la pointe EEG ictale (délai moyen avec écart-type en seconde).

Rapport entre la fréquence de décharge des pointes ictales et la fréquence d'oscillation des cellules (Figure 70)

Aucune différence significative n'a été trouvée entre la fréquence des oscillations des neurones du NST, du noyau caudé, du GPe et de la SNr durant les périodes ictales et la fréquence des pointes EEG ictales (respectivement 2,83±1,23Hz, 4,72±2,03Hz, 5,8±3,76Hz et 4Hz vs. 3,56±0,66Hz, 4,57±0,25Hz, 5,18±0,42Hz et 4,92Hz ; $p>0.05$). En revanche, les neurones du putamen avaient une fréquence d'oscillation plus élevée que la fréquence des pointes EEG ictales (respectivement 3,90±0,74Hz vs. 3,06±0,14Hz ; $p<0.01$). Inversement, les fréquences d'oscillation des neurones du GPi étaient significativement plus faibles que la fréquence des pointes EEG ictales (respectivement 3,54±1,44Hz vs. 5,41±0,73Hz ; $p<0.05$).

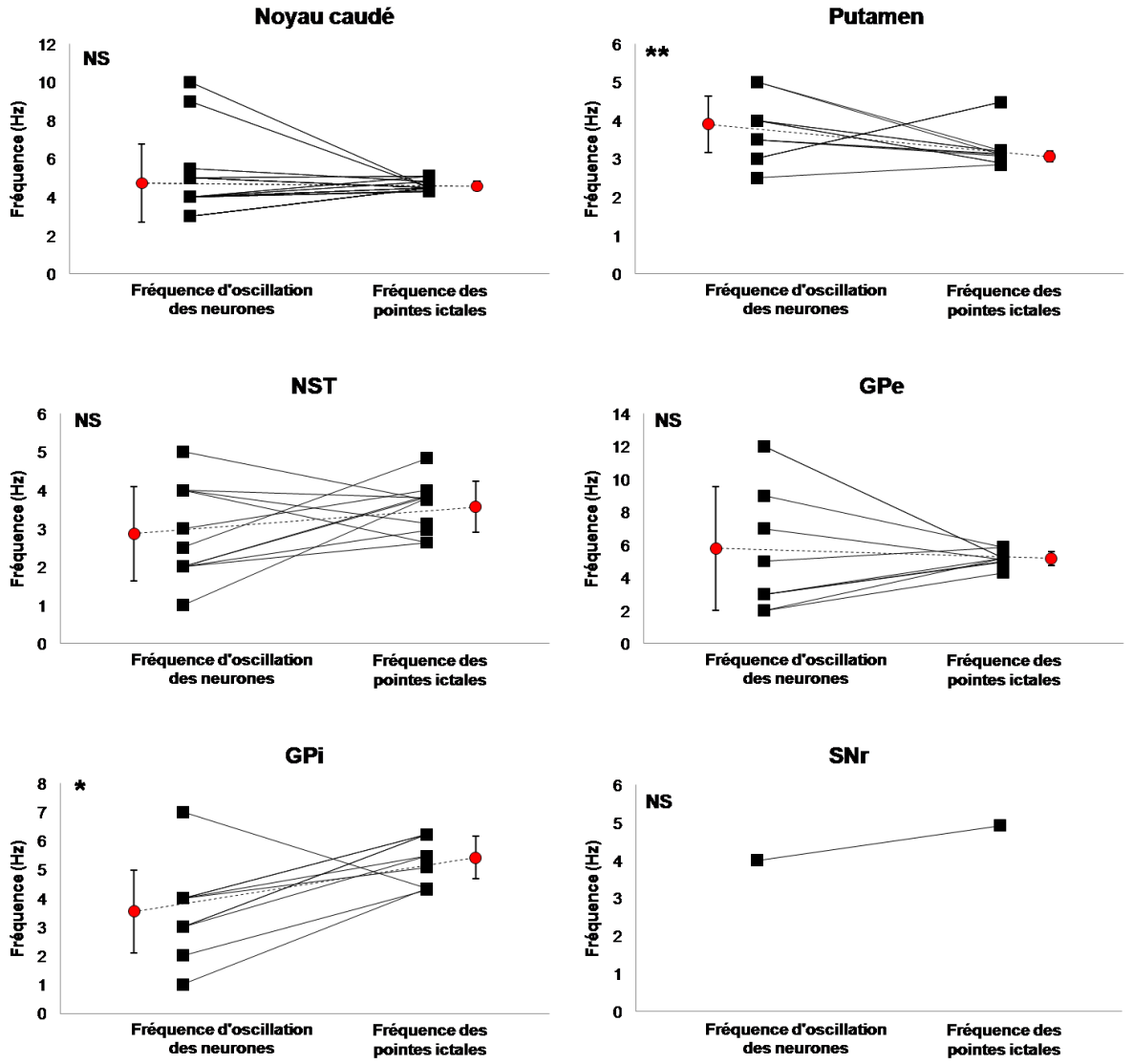



Figure 70 : Fréquences(en Hz) des oscillations cellulaires des neurones du NST, du noyau caudé, du putamen, du GPe, du GPi et de la SNr durant les périodes ictales et des pointes EEG durant les périodes ictales correspondantes. Les points rouges correspondent aux fréquences moyennes.

## 3. Discussion

Les périodes ictales étaient caractérisées d'une part par une augmentation de la fréquence de décharge des neurones du NST, du striatum et du GPe, d'autre part par une augmentation des synchronisations cellulaires au sein de toutes les structures excepté la SNr et finalement par une augmentation du nombre de cellules présentant un pattern oscillant dans le striatum et le pallidum. Les débuts des périodes ictales étaient marqués par une nette augmentation de la fréquence de décharge pour les structures d'entrée et le GPe. Lors des périodes ictales, les fréquences des oscillations des cellules du NST, du noyau caudé et du putamen, étaient

similaires aux fréquences des pointes corticales et les pointes ictales étaient à l'origine de l'augmentation de la fréquence de la majorité des cellules de toutes les structures excepté pour le GPi, dont le nombre de cellules impliquées était moins important.

L'implication des GB lors des crises focales prémotrices

La mise en évidence de l'implication des GB lors de différentes crises d'épilepsie a fait l'objet de nombreuses précédentes études (pour revue voir le chapitre II.3 p30-43). Cependant, notre étude montre pour la première fois que les GB font partie des boucles de propagation et de contrôle des crises focales prémotrices chez le primate. En effet, le fait que les structures ne soient pas toutes impliquées de façon homogène ainsi que le fait que le putamen et le GPi ne suivent pas les rythmes corticaux nous laisse penser que ces structures ne sont pas impliquées seulement dans la propagation de ce type de crises chez le primate mais ont également un rôle important dans leur contrôle. En effet, les études menées chez le primate ont montrées que lors de crises focales, les GB subissaient des modifications métaboliques cependant les outils utilisés ne permettaient pas de savoir si ces structures étaient impliquées dans la propagation ou le contrôle de la crise (Kato, Malamut et al. 1980; Hosokawa, Kato et al. 1983; Kato, Tegoshi et al. 1991). Les études d'Oakley et Ojemann portant également sur les crises focales motrices chez le primate avaient déjà montré une implication du striatum et du pallidum (Oakley and Ojemann 1982). Cependant notre étude est la première à mettre en évidence l'implication de l'ensemble du réseau des GB.

Distinction entre structures d'entrée et de sortie

Les modifications électrophysiologiques n'étaient pas homogènes dans toutes les structures. En effet, l'analyse globale mettait en évidence la dichotomie entre les structures d'entrée et de sortie avec une absence d'augmentation significative de la fréquence de décharge des structures de sortie durant la période ictale. Ce résultat était appuyé par l'absence de modification de la fréquence de décharge des cellules du GPi lors de la première pointe ictale alors que les autres structures montraient de nettes augmentations. Au cours des périodes ictales, les modifications de la fréquence de décharge étaient induites par les pointes corticales et nous avons pu montrer qu'au sein des structures d'entrée les cellules étaient majoritairement activées. De la même façon, nous avons pu montrer que les cellules des structures de sortie qui étaient affectées par les pointes ictales, exprimaient aussi bien une activation qu'une inhibition. Ce balancement entre activation et inhibition pour les cellules

des structures de sortie était sûrement à l'origine de l'absence de différence entre les fréquences en périodes interictales et ictales. Comme nous l'avons précédemment expliqué cette distinction entre activation et inhibition était tout à fait en accord avec les connexions admises au sein des GB (Albin, Young et al. 1995). D'après le circuit des GB, les projections corticales activent le NST et le striatum qui en retour va inhiber le GPe et les structures de sortie, alors que le NST activerait ces mêmes structures. De la même manière la séquence temporelle des modifications montrait que le NST était affecté en premier puis le noyau caudé, le putamen, le GPe, la SNr et enfin le GPi. Cet ordre d'implication des structures était également cohérent avec l'ordre des différentes voies de propagation de l'information au sein des GB. Ces résultats étaient donc totalement concordants d'une part avec le circuit et les différentes voies au sein des GB et d'autre part avec les résultats obtenus lors des modifications des pointes interictales.

Apparition d'oscillations corrélées avec l'activité corticale

Nous avons également pu observer pour l'ensemble des structures, excepté pour le NST et la SNr, une modification du mode de décharge des cellules durant la période ictale. Cette absence de significativité pour le NST pouvait être expliquée par le nombre déjà important de cellules présentant ce pattern oscillant durant les périodes interictales. Malgré une hausse de la proportion de ce pattern de décharge durant la période ictale, l'augmentation n'était pas significative. De plus, la fréquence de ces oscillations était pour le NST, le noyau caudé et le GPe, comparable à la fréquence de décharge des pointes corticales ictales. Une seule cellule de la SNr a été identifiée comme oscillante durant les périodes ictales ce qui ne nous permet pas de conclure pour cette structure. On pouvait donc en conclure que pour ces structures, le rythme cortical s'imposait au niveau du rythme de décharge des cellules. Cette cohérence entre les rythmes corticaux et l'activité des cellules de la SNr et du NST avait déjà été trouvée sur un modèle de crise absence chez le rat (Deransart, Hellwig et al. 2003; Magill, Sharott et al. 2005). Par contre, les cellules du putamen et du GPi avaient une fréquence d'oscillation différente de la fréquence des pointes corticales. Les cellules du putamen avaient une fréquence d'oscillation plus élevée que la fréquence des pointes corticales, et inversement pour les cellules du GPi. Cependant, en observant la fréquence des pointes EEG ictales obtenues lors des sessions d'enregistrement des différentes structures, on pouvait remarquer que la valeur minimum de cette fréquence était obtenue lors des enregistrements dans le

putamen et la plus élevée dans le GPi. Cette variabilité pourrait être à l'origine de la différence observée entre la fréquence d'oscillation des cellules du putamen et du GPi avec la fréquence des pointes EEG ictales. C'est pourquoi nous avons effectué une analyse post hoc qui a montré que la présence d'une variabilité significative entre les fréquences des pointes EEG ictales obtenues durant ces différentes sessions (Annexe 5). Le résultat de cette analyse, ne nous permettait pas de connaitre l'origine des différences entre la fréquence d'oscillation des cellules du putamen et du GPi, et la fréquence de décharge des pointes EEG ictales. Ces différences pouvaient être dues au fait que les cellules de ces structures ne suivaient pas le rythme cortical ou dues au fait que le rythme cortical était significativement plus bas lors des enregistrements dans le putamen et plus élevé lors des enregistrements de GPi.

L'existence de différents circuits impliqués dans la propagation et le contrôle des crises au sein des GB

Comme lors des crises motrices le putamen et le GPi ne suivaient pas le rythme cortical, cela nous laisse envisager qu'au sein des GB il existe de 2 boucles qui sont impliquées différemment dans la propagation des crises focales. En effet, nous avions précédemment montré que lors des crises focales motrices, les voies directe et hyper-directe semblaient être impliquées de façon différente dans la propagation et les contrôles de ce type de crise. Cette compétition entre ces 2 voies a également été envisagée dans le cadre des troubles du mouvement (Leblois, Boraud et al. 2006). Dans cette étude, un modèle théorique est proposé dans lequel le striatum, le NST, le GPi, le thalamus et le cortex seraient impliqués en boucle fermée par les voies directe et hyper-directe qui ont des effets opposés sur les structures de sortie. La privation en dopamine serait à l'origine d'un déséquilibre entre les voies, ce qui ne permettrait plus de sélectionner le programme moteur approprié. L'existence de boucles indépendantes au sein des GB avait également été suggérée par Magill et al. chez le rat (Magill, Sharott et al. 2004). Une modulation de ces organisations était proposée en fonction de l'état cortical (activité corticale vs. ondes lentes). On peut donc supposer que les périodes ictales se caractérisent par une mise en compétition de la voie directe et hyper-directe avec une forte implication d'emblée de la voie hyper directe et implication plus modérée et plus tardive de la voie directe.

## 4. Conclusion

Les périodes ictales étaient caractérisées d'une part par une augmentation globale de la fréquence de décharge des neurones, ces modifications faisant suite aux pointes ictales. On retrouvait principalement une activation pour les cellules des structures d'entrée et soit une inhibition soit une activation pour les cellules des structures de sortie. D'autre part, ces périodes ictales étaient caractérisées par une augmentation du nombre de cellules présentant un pattern oscillant. De plus, la fréquence de ces oscillations était similaire aux rythmes des pointes ictales excepté pour le putamen et le GPi qui semblaient avoir leur propre rythme. Ces modifications de l'activité électrophysiologique montraient d'une part que ces structures étaient également impliquées dans la propagation des crises prémotrices, comme lors des crises focales motrices. Par contre, nous avons pu noter des différences dans l'implication des structures des GB par rapport aux crises motrices. En effet, lors des ces crises, on a pu constater que le noyau caudé était beaucoup plus impliqué ; ce qui était en accord avec la proposition de l'existence de boucles fonctionnelles au sein de GB. Cependant, dans ces 2 types de crise on retrouvait des différences d'implication entre la voie directe et hyper-directe, avec l'indépendance rythmique des cellules du putamen et du GPi.

# CHAPITRE IV

# DISCUSSION GENERALE

# PERSPECTIVES

## 1. Mise en évidence de l'implication des GB lors des crises focales motrices

L'implication des GB lors des états épileptiques a tout d'abord était mise en évidence lors des pointes interictales avec de nettes modifications des activités unitaires (71) mais également lors des crises (Figure 73). En effet, durant les périodes interictales, au moins la moitié des cellules de toutes les structures ont vu leur fréquence de décharge modifiée suite aux pointes interictales. La fréquence de décharge moyenne a ainsi été logiquement augmentée dans toutes les structures lors des crises, sauf au niveau du GPi et de la SNr, c'est-à-dire dans les deux structures de sortie, et ce pour plusieurs raisons possibles. D'une part, on pouvait penser que la moitié des neurones était activée après chaque pointe EEG alors que l'autre moitié était inhibée. Dans ce cas là, on pouvait donc facilement comprendre que ces deux effets s'annulaient en mesurant la moyenne. Cela est très envisageable puisque les neurones des structures de sortie reçoivent des afférences excitatrices (en provenance du NST) et inhibitrices (en provenance du putamen). D'autre part, on pouvait envisager que durant les crises, la fréquence de décharge globale n'était pas modifiée, parce que chaque neurone recevrait successivement des afférences excitatrices du NST puis inhibitrices du putamen ou inversement.

Les données LFP nous permettaient également de voir que cette implication était présente durant les crises. Ces résultats montraient de nettes différences entre les structures avec d'une part des structures qui semblaient suivre le cortex et d'autre part des structures qui semblaient plus indépendantes.

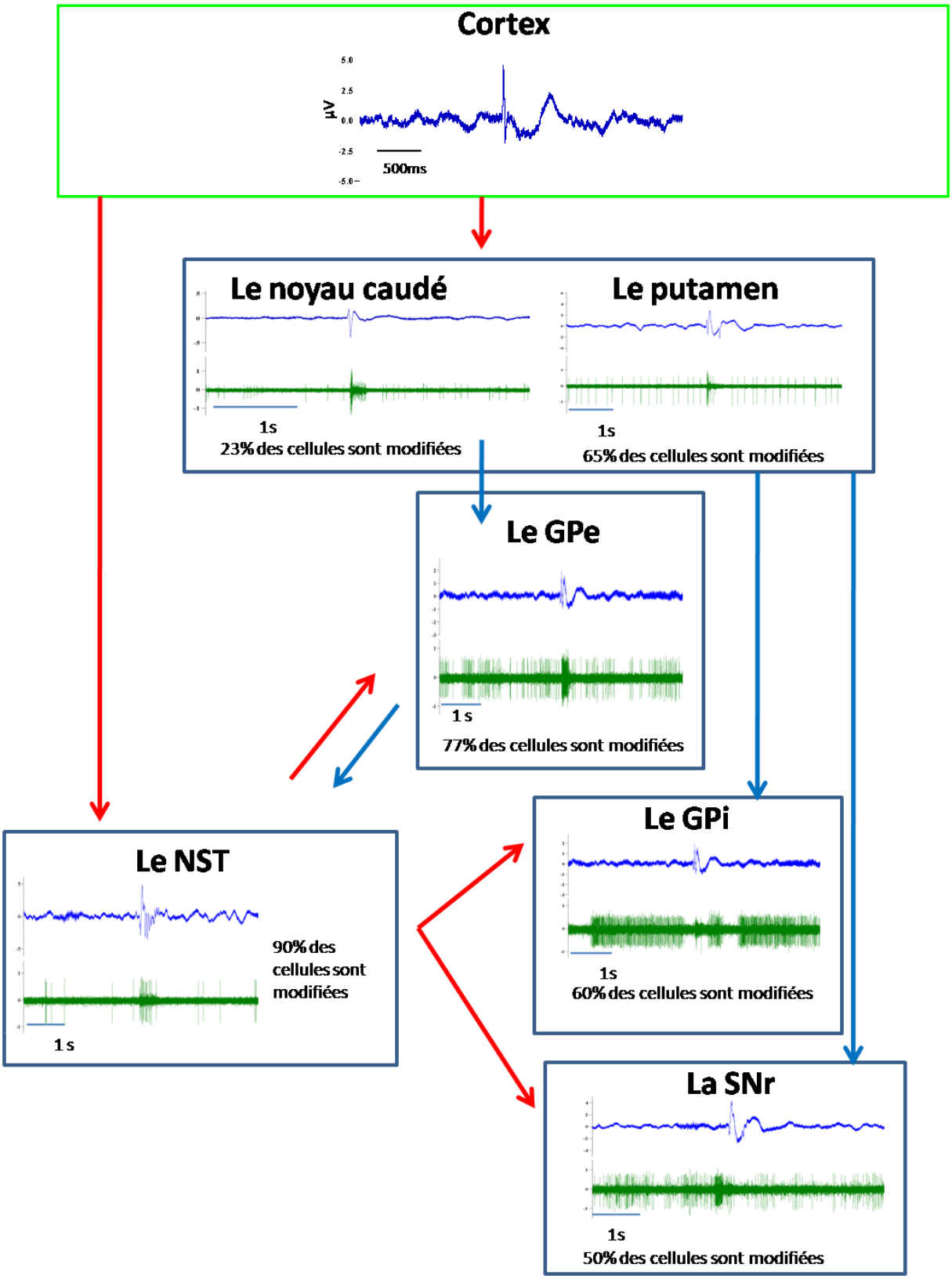



Figure 71 : Résumé des principaux résultats de l'activité unitaire obtenus lors des pointes intericctales, replacés dans le circuit des GB, avec un exemple d'enregistrement simultané de l'activité unitaire des GB (en vert) et de l'activité EEG (en bleu). Les flèches rouges correspondent aux activations et les bleues aux inhibitions.

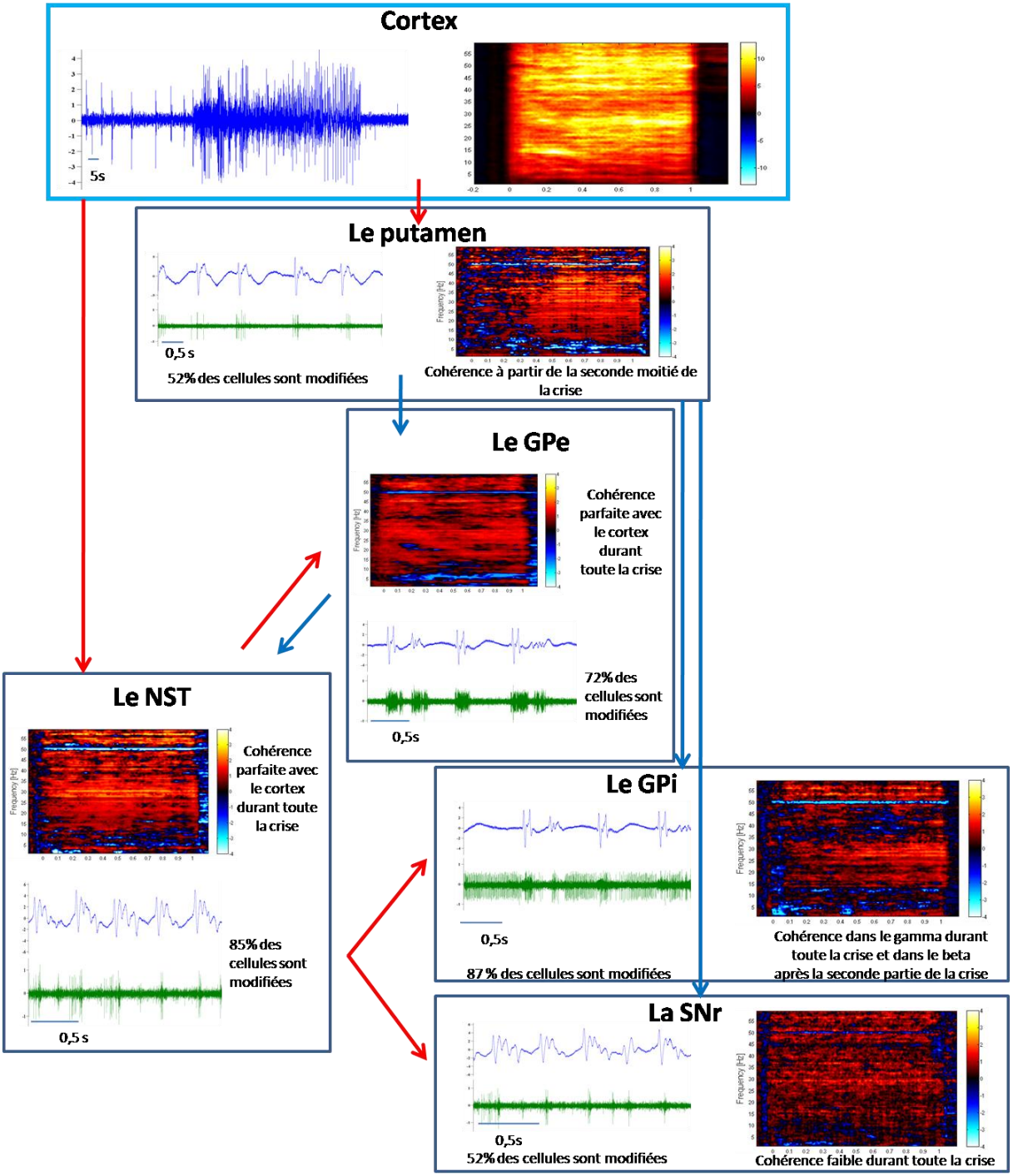



Figure 72 : Résumé des principaux résultats obtenus lors des crises, replacés dans le circuit des GB, avec un exemple d'enregistrement simultané de l'activité unitaire des GB (en vert) et de l'activité EEG (en bleu) ainsi que les cartes de cohérence normalisées entre les LFP et l'activité corticale. Les flèches rouges correspondent aux activations et les bleues aux inhibitions.

## 2. Mise en évidence de deux voies ayant des rôles différents dans les crises focales motrices

Nous avons observé que dès le début des crises, le NST, le GPe et la SNr étaient synchronisés avec l'activité corticale alors que cette synchronisation était plus tardive dans le putamen et le GPi (à partir de la seconde partie de la crise). D'autre part, la fréquence de décharge des pointes EEG était identique à la fréquence moyenne d'oscillation des neurones du NST, du GPe, de la SNr. Par contre, le GPi avait une fréquence d'oscillation significativement plus grande alors que le putamen avait une fréquence d'oscillation moins importante. On peut donc supposer que toutes les structures « oscillent » à la même fréquence que celle imposée par le cortex durant la crise, sauf le GPi qui maintient sa propre fréquence d'oscillation deux fois plus rapide, et le putamen dont les oscillations sont moins rapides que la fréquence des pointes corticales. On peut donc supposer qu'il existe deux systèmes au sein des GB qui fonctionneraient de façon dissociée : une première boucle cortico-subthalamo-nigrale qui suit, de façon très rapprochée, les activités corticales, et un système putamino-pallidal, qui maintient, au sein du GPi, une fréquence de décharge globalement stable et une fréquence d'oscillation qui est différente de celle imposée par le cortex. On entrevoit donc un système favorisant plutôt la propagation (la boucle cortico-subthalamo-nigrale) et un système plutôt modulateur (le complexe putamino-pallidal).

De plus, durant toute la crise, il existe une forte cohérence dans les bandes delta, beta et gamma pour la voie cortico-subthalamo-nigrale. Alors que dans la voie cortico-putamino-pallidale, la puissance des cohérences augmente avec le déroulement temporel de la crise, pour le beta et le gamma « bas » (30 à 45 hz) en ce qui concerne le putamen et pour le beta en ce qui concerne le GPi. Tout se passe comme si la voie cortico-subthalamo-nigrale transmettait toutes les oscillations, y compris le gamma, alors que la voie cortico-putamino-pallidale, tendait à filtrer les hautes fréquences pour ne se synchroniser qu'avec le beta et le « gamma bas » pour le putamen. La bande gamma visible quant à elle, tout au long de la crise dans le GPi pourrait avoir été transmise par le NST. Le maintien du rythme beta au sein de cette boucle des GB permettrait de réduire l'influence de gamma transmis par le cortex. Ainsi, lors de la transmission au putamen, ce rythme serait alors moins puissant et le feedback du putamen sur le cortex le serait tout autant.

Si cette hypothèse est vraie, on devrait alors avoir une baisse progressive de la puissance de la bande gamma au profit de la bande beta au niveau cortical. Or, si l'on regarde la carte temps-fréquence normalisée d'une crise, il existe schématiquement deux bandes de fréquence d'oscillation : le rythme beta et le gamma. Cependant, de nouvelles analyses sont nécessaires pour confirmer ces différentes hypothèses.

## 3. Mise en évidence des spécificités des voies impliquées dans la propagation et le contrôle des crises

Dans la seconde partie de notre étude, nous avons pu montrer que les boucles motrices étaient impliquées différemment dans les crises prémotrices par rapport aux crises motrices. En effet, durant les crises prémotrices, le noyau caudé et la SNr étaient beaucoup plus impliqués que lors des crises motrices. Comme nous l'avons vu, ces différences pouvaient être expliquées par la présence de boucles fonctionnelles parallèles au sein des GB et notamment par l'existence d'une boucle ayant comme point de départ le cortex moteur et impliquant plutôt le GPi et le putamen alors qu'une autre, assez proche d'un point de vue anatomo-fonctionnel de la précédente a, comme point de départ, le cortex préfrontal et implique plutôt la SNr et le noyau caudé. Ces différences de mise en jeu structurale obtenues sur deux types de crises très proches sous-tendent que chaque type de crise implique son propre circuit. En effet, on peut supposer que chaque type d'épilepsie met en jeu ses propres mécanismes de contrôle et de propagation. Ainsi, la mise au point de traitements anti-épileptiques passerait par une bonne connaissance du circuit sous-cortical impliqué afin de tenter d'en révéler les structures intervenant soit dans les mécanismes de propagation, soit dans les mécanismes de contrôles.

## 4. Les limites de l'étude

Ces travaux ont certes permis d'améliorer nos connaissances sur l'implication électrophysiologique des zones motrices des GB dans les crises focales motrices mais nous sommes également conscients des limites de cette étude et de la nécessité d'expérimentations complémentaires afin de tester certaines de nos hypothèses.

### a. Les outils

Le choix d'utiliser un modèle de crises aiguës par injection intra-corticale de Pg, plutôt qu'un modèle d'épilepsie chronique tel que le modèle alumine, pourrait nous être reproché. Cependant, lors des études préliminaires efféctuées avec le modèle alumine, les résultats ne

correspondaient pas à nos attentes en termes de sévérité des crises, de reproductibilité et de délai d'épileptogenèse. En effet, les crises se généralisaient trop rapidement, leurs sévérités étaient très différentes d'un primate à l'autre et suite à l'injection d'alumine, des mois d'attentes étaient nécessaires avant d'enregistrer les premières crises spontanées. Cest pourquoi, à la suite de ces résultats, nous nous sommes tournés vers l'injection de Pg qui certes est un modèle de crises aiguës, mais qui est très focal et qui possède une forte reproductibilité.

L'utilisation d'outils électrophysiologiques nous a permis d'obtenir une étude précise des modifications cellulaires. Cependant, ces résultats ne correspondaient qu'à des échantillons de l'ensemble de la population de neurones présents dans ces zones motrices. Cependant, l'ajout des données des LFP nous a permis d'avoir une vision plus globale des liens entre le cortex et les structures des GB, même si ces données ne couvraient pas l'ensemble de zones motrices.

### b. Les démarches

Notre étude était basée exclusivement sur des données électrophysiologiques. Cependant, il aurait été très intéressant de compléter ce travail avec d'autres techniques. Ainsi, une étude pharmacologique sur le modèle, nous aurait permis de mieux le caractériser et cela aurait été un argument supplémentaire pour appuyer le choix de ce modèle. Concernant le complément de ces données, une étude ayant pour but de tester la pharmaco-résistance de ce modèle devrait débuter courant janvier 2009. Il aurait également était intéressant de bloquer chimiquement certaines structures telles que le NST et le GPi afin d'étayer les hypothèses précédemment émises.

Lors de la seconde partie de cette étude, nous avons induit des crises focales prémotrices afin de vérifier le fait que les modifications électrophysiologiques que nous avons pu observer durant les crises focales motrices, n'étaient pas dues aux mouvements. Ce choix peut être critiqué puisque, même si les mouvements étaient moins fréquents et de moins grandes amplitudes, on pouvait tout de même observer quelques signes cliniques comme un léger tremblement du bras ou une déviation oculaire. Il aurait donc été préférable d'induire des crises préfrontales qui n'auraient présenté aucun signe clinique.

## 5. Conclusion et perspectives thérapeutiques

Cette étude a été menée dans le but de mieux comprendre les circuits de propagation et de contrôle des crises afin de pouvoir proposer de nouvelles pistes thérapeutiques pour ces épilepsies focales motrices pharmaco-résistantes et dont la résection de la ZE n'est pas envisageable. Ces résultats sous-tendent l'hypothèse que les deux boucles des GB sont impliquées de façon différente dans les crises. La boucle subthalamo-nigrale jouerait plutôt un rôle dans la propagation et la boucle putamino-pallidale plutôt que dans le contrôle. Ainsi, afin de réduire la fréquence des crises, on pourrait moduler la boucle BG soit en bloquant la voie de propagation par inhibition du NST, soit en renforçant la voie modulatrice par émission d'une fréquence beta, au sein du GPi.

# BIBLIOGRAPHIE

(1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. **22:** 489-501.

(1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. **30:** 389-99.

(2007). BrainInfo. N. P. R. C. Neuroscience Division, University of Washington.

Albin, R. L., A. B. Young, et al. (1995). "The functional anatomy of disorders of the basal ganglia." Trends Neurosci **18**(2): 63-4.

Aldridge, J. W., S. Gilman, et al. (1990). "Spontaneous neuronal unit activity in the primate basal ganglia and the effect of précentral cerebral ablations." Brain Res **516**: 46-56.

Alexander, G. E. and M. D. Crutcher (1990). "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing." Trends Neurosci **13**(7): 266-71.

Alexander, G. E. and M. R. DeLong (1985). "Microstimulation of the primate neostriatum. I. Physiological properties of striatal microexcitable zones." J Neurophysiol **53**(6): 1401-16.

Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci **9**: 357-81.

Avoli, M. (2001). "Do interictal discharges promote or control seizures? Experimental evidence from an in vitro model of epileptiform discharge." Epilepsia **42 Suppl 3**: 2-4.

Avoli, M. and M. Barbarosie (1999). "Interictal-ictal interactions and limbic seizure generation." Rev Neurol (Paris) **155**(6-7): 468-71.

Baker, S. N., E. Olivier, et al. (1997). "Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation." J Physiol **501 ( Pt 1)**: 225-41.

Bar-Gad, I., G. Heimer, et al. (2003). "Functional correlations between neighboring neurons in the primate globus pallidus are weak or nonexistent." J Neurosci **23**(10): 4012-6.

Barbarosie, M. and M. Avoli (1997). "CA3-driven hippocampal-entorhinal loop controls rather than sustains in vitro limbic seizures." J Neurosci **17**(23): 9308-14.

Benabid, A. L., S. Chabardes, et al. (2006). "Surgical therapy for Parkinson's disease." J Neural Transm Suppl(70): 383-92.

Benabid, A. L., A. Koudsie, et al. (2000). "Subthalamic stimulation for Parkinson's disease." Arch Med Res **31**(3): 282-9.

Benabid, A. L., A. Koudsie, et al. (2001). "Deep brain stimulation of the corpus luysi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy." J Neurol **248 Suppl 3**: III37-47.

Benabid, A. L., L. Minotti, et al. (2002). "Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luysi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report." Neurosurgery **50**(6): 1385-91; discussion 1391-2.

Benazzouz, A., T. Boraud, et al. (1996). "Alleviation of experimental hemiparkinsonism by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in primates: a comparison with L-Dopa treatment." Mov Disord **11**(6): 627-32.
Benazzouz, A., B. Piallat, et al. (1995). "Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data." Neurosci Lett **189**(2): 77-80.
Benazzouz, A., C. Gross, et al. (1993). "Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys." Eur J Neurosci **5**(4): 382-9.

Benett, B. D. and C. J. Wilson (1998). TANs, PANs and STANs. The Basal Ganglia VI. N. Y. Plenum, NY, ETATS-UNIS (1971) (Revue) and N. Y. N. Plenum Press, ETATS-UNIS (2003) (Monographie, Graybiel Ann M. (Editeur scientifique) ; Delong Mahlon R. (Editeur scientifique) ; Kitai Stephen T. (Editeur scientifique) ;**:** 225-235.
Berger, M. L., H. Lassmann, et al. (1989). "Limbic seizures without brain damage after injection of low doses of kainic acid into the amygdala of freely moving rats." Brain Res **489**(2): 261-72.
Bergman, H., A. Feingold, et al. (1998). "Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates." Trends Neurosci **21**(1): 32-8.
Bergman, H., T. Wichmann, et al. (1990). "Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus." Science **249**(4975): 1436-8.
Bernardi, S., M. R. Trimble, et al. (1983). "An interictal study of partial epilepsy using positron emission tomography and the oxygen - 15 inhalation technique." J Neurol Neurosurg Psychiatry **46**(6): 473-7.
Bevan, M. D., P. J. Magill, et al. (2002). "Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network." Trends Neurosci **25**(10): 525-31.
Bevan, M. D., C. J. Wilson, et al. (2000). "Equilibrium potential of GABA(A) current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro." J Neurophysiol **83**(5): 3169-72.
Bien, C. G. and C. E. Elger (2008). "Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses." Epileptic disorders **10**(1): 3-7.
Blandini, F., R. Fancellu, et al. (2006). "Unilateral lesion of the subthalamic nucleus enhances cortical fos expression associated with focally evoked seizures in the rat." Brain Res **1101**(1): 145-50.
Blandini, F., G. Nappi, et al. (2000). "Functional changes of the basal ganglia cicuitry in parkinson's disease." progress in Neurobiology **62**: 63-88.
Bolam, J. P. and Y. Smith (1992). "The striatum and the globus pallidus send convergent synaptic inputs onto single cells in the entopeduncular nucleus of the rat: a double anterograde labelling study combined with postembedding immunocytochemistry for GABA." J Comp Neurol **321**(3): 456-76.
Bonhaus, D. W., R. D. Russell, et al. (1991). "Activation of substantia nigra pars reticulata neurons: role in the initiation and behavioral expression of kindled seizures." Brain Res **545**(1-2): 41-8.
Bonhaus, D. W., J. R. Walters, et al. (1986). "Activation of substantia nigra neurons: role in the propagation of seizures in kindled rats." J Neurosci **6**(10): 3024-30.
Bostantjopoulou, S., Z. Katsarou, et al. (1990). "Focal experimental epilepsy in rabbits." Funct Neurol **5**(2): 127-33.
Bouilleret, V., F. Semah, et al. (2008). "Basal ganglia involvement in temporal lobe epilepsy: a functional and morphologic study." Neurology **70**(3): 177-84.
Bracci, E., D. Centonze, et al. (2004). "Engagement of rat striatal neurons by cortical epileptiform activity investigated with paired recordings." J Neurophysiol **92**(5): 2725-37.

Bushe, K. A. (1957). "[Convulsive properties of penicillin in direct action on nervous matter; electrocorticographic studies in rabbits on the development of cerebral conculsive seizures produced by local action of penicillin on area striata.]." Acta Neurochir (Wien) **5**(2-5): 391-457.
Bustamante, L., H. Lueders, et al. (1980). "The effects of phenytoin on the penicillin-induced spike focus." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **48**(1): 90-7.
Bustamante, L., H. Lueders, et al. (1981). "Quantitative evaluation of anticonvulsant effects on penicillin-induced spike foci in cats." Neurology **31**(9): 1163-6.

Canteras, N. S., S. J. Shammah-Lagnado, et al. (1990). "Afferent connections of the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat." Brain Res **513**(1): 43-59.
Carpenter, M. B. (1976). "Anatomy of the basal ganglia and related nuclei: a review." Adv Neurol **14**: 7-48.
Carrea, R. and A. Lanari (1962). "Chronic effect of tetanus toxin applied locally to the cerebral cortex of the dog." Science **137**: 342-3.
Cassidy, M., P. Mazzone, et al. (2002). "Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia." Brain **125**(Pt 6): 1235-46.
Castillo, C. G., S. Mendoza-Trejo, et al. (2008). "Intranigral transplants of a GABAergic cell line produce long-term alleviation of established motor seizures." Behav Brain Res **193**(1): 17-27.
Castillo, C. G., S. Mendoza, et al. (2006). "Intranigral transplants of immortalized GABAergic cells decrease the expression of kainic acid-induced seizures in the rat." Behav Brain Res **171**(1): 109-15.
Cavalheiro, E., M. Naffah-Mazzacoratti, et al. (2005). the Pilocarpine Model of Seizures. Models of seizures and epilepsy. A. Pitkänen, P. Schwartzkroin and S. Moshé, Elsevier academic press**:** 433-448.
Cavalheiro, E. A., M. R. de Feo, et al. (1992). "Age-related anticonvulsant activity of NMDA in the rat caudate-putamen." Brain Res Dev Brain Res **67**(2): 371-4.
Cepeda, C., T. Tanaka, et al. (1982). "Limbic status epilepticus: behaviour and sleep alterations after intra-amygdaloid kainic acid microinjections in Papio Papio baboons." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **54**(6): 603-13.
Chabardes, S. (2006). Effects of deep brain stimulation of the sub-thalamic nucleus in an animal model of focal motor epilepsy. Epilepsies. **18:** 182-92.
Chabardes, S., P. Kahane, et al. (2002). "Deep Brain Stimulation in Epilepsy with particular Reference to the Subthlamic Nucleus." Epileptic disorders **4**(Suppl 3): 83-93.
Chandler, K. (2006). "Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders?" Vet J **172**(2): 207-17.
Chang, J. H., X. F. Yang, et al. (2004). "The unilateral cobalt wire model of neocortical epilepsy: a method of producing subacute focal seizures in rodents." Epilepsy Res **61**(1-3): 153-60.
Chkhenkeli, S. A. and I. S. Chkhenkeli (1997). "Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of brain in patients with intractable epilepsy." Stereotact Funct Neurosurg **69**(1-4 Pt 2): 221-4.
Chkhenkeli, S. A., M. Sramka, et al. (2004). "Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy." Clin Neurol Neurosurg **106**(4): 318-29.
Chuman, C. M. and E. J. Neafsey (1983). Propagation of focal cortical epileptiform discharge to the entopeduncular nucleus: effect of caudate lesions. Exp Neurol. **79:** 152-9.
Ciumas, C., T. B. Wahlin, et al. (2008). "Reduced dopamine transporter binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy." Neurology **71**(11): 788-94.

Collins, R. C. (1978). Kindling of neuroanatomic pathways during recurrent focal penicillin seizures. Brain Res. **150:** 503-17.
Collins, R. C., C. Kennedy, et al. (1976). "Metabolic anatomy of focal motor seizures." Arch Neurol **33**(8): 536-42.
Courtemanche, R., N. Fujii, et al. (2003). "Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys." J Neurosci **23**(37): 11741-52.
Craig, C. R. and B. K. Colasanti (1992). "Reduction of frequency of seizures by carbamazepine during cobalt experimental epilepsy in the rat." Pharmacol Biochem Behav **41**(4): 813-6.
Darcey, T. M. and P. D. Williamson (1992). "Chronic/semichronic limbic epilepsy produced by microinjection of tetanus toxin in cat hippocampus." Epilepsia **33**(3): 402-19.
David, O., D. Cosmelli, et al. (2004). "Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model." Neuroimage **21**(2): 659-73.
De Curtis, M. and G. Avanzini (2001). "Interictal spikes in focal epileptogenesis." Prog Neurobiol **63**(5): 541-67.
De Deyn, P. P., R. D'Hooge, et al. (1992). "Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants." Epilepsy Res **12**(2): 87-110.
Dean, P. and K. Gale (1989). "Anticonvulsant action of GABA receptor blockade in the nigrotectal target region." Brain Res **477**(1-2): 391-5.
Degos, B., J. M. Deniau, et al. (2008). "Evidence for a direct subthalamo-cortical loop circuit in the rat." Eur J Neurosci **27**(10): 2599-610.
DeLong, M. R., M. D. Crutcher, et al. (1983). "Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey." J Neurosci **3**(8): 1599-606.
DeLong, M. R., M. D. Crutcher, et al. (1985). "Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization." J Neurophysiol **53**(2): 530-43.
Deminierea, J. and B. Cardoa (1971). "Activité unitaire corticale chez la souris après injection locale d'actinomycine D." Physiology and Behavior **6**(6): 663-664.
Depaulis, A., Z. Liu, et al. (1990). "Suppression of spontaneous generalized non-convulsive seizures in the rat by microinjection of GABA antagonists into the superior colliculus." Epilepsy Res **5**(3): 192-8.
Depaulis, A. and S. L. Moshe, Eds. (2002). The basal ganglia and the epilepsies:translating experimental concepts to new therapies. Epileptic disorder.
Depaulis, A., O. C. Snead, et al. (1989). "Suppressive effects of intranigral injection of muscimol in three models of generalized non-convulsive epilepsy induced by chemical agents." Brain Res **498**(1): 64-72.
Depaulis, A. and G. Van Luijtelaar (2005). Genetic models of absence epilepsy in the rat. Models of seizures and epilepsy. A. Pitkänen, P. Schwartzkroin and S. Moshé, Elsevier Academic Press.
Depaulis, A., M. Vergnes, et al. (1988). "Evidence that activation of GABA receptors in the substantia nigra suppresses spontaneous spike-and-wave discharges in the rat." Brain Res **448**(1): 20-9.
Deransart, C., B. Hellwig, et al. (2003). "Single-unit analysis of substantia nigra pars reticulata neurons in freely behaving rats with genetic absence epilepsy." Epilepsia **44**(12): 1513-20.
Deransart, C., B. T. Le-Pham, et al. (2001). "Inhibition of the substantia nigra suppresses absences and clonic seizures in audiogenic rats, but not tonic seizures: evidence for seizure specificity of the nigral control." Neuroscience **105**(1): 203-11.
Deransart, C., C. Marescaux, et al. (1996). "Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat." Neuroscience **71**(3): 721-8.

Dinner, D. S., S. Neme, et al. (2002). "EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy." Clin Neurophysiol **113**(9): 1391-402.
Dow, R. S., A. Fernandez-Guardiola, et al. (1962). "The production of cobalt experimental epilepsy in the rat." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **14**: 399-407.
Duduek, F., S. Clark, et al. (2005). Kainate-Induced Status Epilepticus: a Chronic Model of Acquired Epilepsy. Models of seizures and epilepsy. A. Pitkänen, P. Schwartzkroin and S. Moshé, Elsevier Academic Press**:** 415-432.
Dum, R. P. and P. L. Strick (2002). "Motor areas in the frontal lobe of the primate." Physiol Behav **77**(4-5): 677-82.
Dybdal, D. and K. Gale (2000). "Postural and anticonvulsant effects of inhibition of the rat subthalamic nucleus." J Neurosci **20**(17): 6728-33.
Eder, H. G., A. Stein, et al. (1997). "Interictal and ictal activity in the rat cobalt/pilocarpine model of epilepsy decreased by local perfusion of diazepam." Epilepsy Res **29**(1): 17-24.
Elger, C. E. and E. J. Speckmann (1983). Penicillin-induced epileptic foci in the motor cortex: vertical inhibition. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. **56:** 604-22.
Elias, S., M. Joshua, et al. (2007). "Statistical properties of pauses of the high-frequency discharge neurons in the external segment of the globus pallidus." J Neurosci **27**(10): 2525-38.
Feddersen, B., L. Vercueil, et al. (2007). "Controlling seizures is not controlling epilepsy: a parametric study of deep brain stimulation for epilepsy." Neurobiol Dis **27**(3): 292-300.
Fong, G. C., P. Kwan, et al. (2008). "An epidemiological study of epilepsy in Hong Kong SAR, China." Seizure.
Fontaine, D., V. Mattei, et al. (2004). "Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report." J Neurosurg **100**(6): 1084-6.
Freichel, C., U. Ebert, et al. (2004). "Amygdala-kindling does not induce a persistent loss of GABA neurons in the substantia nigra pars reticulata of rats." Brain Res **1025**(1-2): 203-9.
Fukuda, M., H. Masuda, et al. (2006). "Ictal SPECT in supplementary motor area seizures." Neurol Res **28**(8): 845-8.
Gale, K. (1985). "Mechanisms of seizure control mediated by gamma-aminobutyric acid: role of the substantia nigra." Fed Proc **44**(8): 2414-24.
Gale, K. (2004). the nigral control of epilepsy. Deep brain stimulation and epilepsy H. Luders. london, New York, Martin Dunitz**:** 87-96.
Gale, K. and M. J. Iadarola (1980). "Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: delayed effects of GABA transaminase inhibition." Science **208**(4441): 288-91.
Gale, K., A. Pazos, et al. (1993). "Blockade of GABA receptors in superior colliculus protects against focally evoked limbic motor seizures." Brain Res **603**(2): 279-83.
Garant, D. and K. Gale (1986). "Intranigral muscimol attenuates electrographic signs of seizure activity induced by intravenous bicuculline in rats." Eur J Pharmacol **124**(3): 365-9.
Garant, D. S. and K. Gale (1987). "Substantia nigra-mediated anticonvulsant actions: role of nigral output pathways." Exp Neurol **97**(1): 143-59.
Gastaut, H. (1983). "Classification of status epilepticus." Advances in neurology **34**: 83-92.
Gatev, P., O. Darbin, et al. (2006). "Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders." Mov Disord **21**(10): 1566-77.
Gernert, M., M. Fedrowitz, et al. (2004). "Subregional changes in discharge rate, pattern, and drug sensitivity of putative GABAergic nigral neurons in the kindling model of epilepsy." Eur J Neurosci **20**(9): 2377-86.

Gernert, M. and W. Loscher (2001). "Lack of robust anticonvulsant effects of muscimol microinfusions in the anterior substantia nigra of kindled rats." Eur J Pharmacol **432**(1): 35-41.
Gilbert, M. and J. Goodman (2005). Chemical kindling. Models of Seizures and Epilepsy. A. Pitkänen, P. Schwartzkroin and S. Moshé, Elsevier academic press**:** 379-394.
Gioanni, Y., M. Lamarche, et al. (1981). [Transcortical reflexes of proprioceptive origin and motor epilepsy (author's transl)]. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin. **11:** 317-23.
Gloor, P., G. Hall, et al. (1966). "Differential sensitivity of various brain structures to the epiletogenic action of penicillin." Experimental Neurology **16**: 333-348.
Goddard, G. V. (1967). "Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity." Nature **214**(5092): 1020-1.
Goldberg, J. A., U. Rokni, et al. (2004). "Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials." J Neurosci **24**(26): 6003-10.
Graybiel, A. M. (1995). "Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia." Curr Opin Neurobiol **5**(6): 733-41.
Halpern, C., U. Samadani, et al. (2008). "Deep Brain Stimulation for Epilepsy." Neurotherapeutics: the journal of the american society for experimental neurotherapeutic **5**: 59-67.
Hamani, C., F. I. Ewerton, et al. (2004). "Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus." Neurosurgery **54**(1): 191-5; discussion 195-7.
Hamani, C. and L. E. Mello (1997). "Status epilepticus induced by pilocarpine and picrotoxin." Epilepsy Res **28**(1): 73-82.
Hamer, H. M., H. O. Luders, et al. (2003). "Electrophysiology of focal clonic seizures in humans: a study using subdural and depth electrodes." Brain **126**(Pt 3): 547-55.
Handforth, A., A. A. DeSalles, et al. (2006). "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy." Epilepsia **47**(7): 1239-41.
Hashimoto, H., T. Sakaki, et al. (1998). "The effect of lesionectomy and the perilesional GABAergic neuronal changes in alumina cream-induced focal motor epilepsy in cats." Neurol Res **20**(3): 253-8.
Haut, S. R. and R. L. Albin (2008). "Dopamine and epilepsy: hints of complex subcortical roles." Neurology **71**(11): 784-5.
Hausser-Hauw, C. (2007). Manuel d'EEG de l'adulte, Veille et sommeil, Masson.
Hazrati, L. N., A. Parent, et al. (1990). "Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study." Brain Res **533**(1): 171-5.
Heat, R. G. (1976). "Brain function in epilepsy : midbrain, medullary and cerebellar interaction with the rostral orebrain." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **39**: 1037-1051.
Hewapathirane, D. S., D. Dunfield, et al. (2008). "In vivo imaging of seizure activity in a novel developmental seizure model." Exp Neurol **211**(2): 480-8.
Hikosaka, O. and R. H. Wurtz (1985). "Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus." J Neurophysiol **53**(1): 266-91.
Hikosaka, O. and R. H. Wurtz (1985). "Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata." J Neurophysiol **53**(1): 292-308.
Honey, G. D., J. Suckling, et al. (2003). "Dopaminergic drug effects on physiological connectivity in a human cortico-striato-thalamic system." Brain **126**(Pt 8): 1767-81.

Hosokawa, S., T. Iguchi, et al. (1980). "Effects of manipulation of the sensorimotor system on focal motor seizures in the monkey." Ann Neurol **7**(3): 222-9, 236-7.
Hosokawa, S., M. Kato, et al. (1983). Topographical distribution of propagation of seizure activity in the basal ganglia during focal motor seizures in the monkey. Neurosci Lett. **38:** 29-33.
Hughes, J. R. (2008). "Gamma, fast, and ultrafast waves of the brain: their relationships with epilepsy and behavior." Epilepsy Behav **13**(1): 25-31.
Iadarola, M. J. and K. Gale (1982). "Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid." Science **218**(4578): 1237-40.
Jackson, A., R. L. Spinks, et al. (2002). "Rhythm generation in monkey motor cortex explored using pyramidal tract stimulation." J Physiol **541**(Pt 3): 685-99.
Jackson, J. (1938). Selected writings. Londre.
Jallon, P. (1992). L'epilepsie, Presses universitaires de France.
Jefferys, J. and M. Walker (2005). Tetanus Toxin Model od Focal Epilepsy. Models of seizures and Epile^psy. A. Pitkänen, P. Schwartzkroin and S. Moshé, Eslevier Academic Press**:** 407-414.
Jefferys, J. G. (1989). "Chronic epileptic foci in vitro in hippocampal slices from rats with the tetanus toxin epileptic syndrome." J Neurophysiol **62**(2): 458-68.
Kahane, P. (2003). "Les épilepsie frontales de l'adulte." Epileptic Disord **5**(1): 7-14.
Kaniff, T. E., C. M. Chuman, et al. (1983). "Substantia nigra single unit activity during penicillin-induced focal cortical epileptiform discharge in the rat." Brain Res Bull **11**(1): 11-3.
Kato, M., B. L. Malamut, et al. (1980). "Local cerebral glucose utilization in newborn and pubescent monkeys during focal motor seizures." Ann Neurol **7**(3): 204-12, 230-2.
Kato, M., S. Tegoshi, et al. (1991). "Propagation of acute seizure activities observed by local cerebral glucose metabolism." Jpn J Psychiatry Neurol **45**(2): 265-70.
Kincaid, A. E., J. B. Penney, Jr., et al. (1991). "Evidence for a projection from the globus pallidus to the entopeduncular nucleus in the rat." Neurosci Lett **128**(1): 121-5.
Kita, H., H. T. Chang, et al. (1983). "Pallidal inputs to subthalamus: intracellular analysis." Brain Res **264**(2): 255-65.
Kita, H. and S. T. Kitai (1994). "The morphology of globus pallidus projection neurons in the rat: an intracellular staining study." Brain Res **636**(2): 308-19.
Klostermann, F., V. V. Nikulin, et al. (2007). "Task-related differential dynamics of EEG alpha- and beta-band synchronization in cortico-basal motor structures." Eur J Neurosci **25**(5): 1604-15.
Kotajima, F., G. E. Meadows, et al. (2005). "Cerebral blood flow changes associated with fluctuations in alpha and theta rhythm during sleep onset in humans." J Physiol **568**(Pt 1): 305-13.
Kunimoto, M., T. Tanaka, et al. (1990). "GABA withdrawal syndrome: a model of the epilepsia partialis continua." Jpn J Psychiatry Neurol **44**(2): 438-9.
Lado, F. A., L. Velisek, et al. (2003). "The effect of electrical stimulation of the subthalamic nucleus on seizures is frequency dependent." Epilepsia **44**(2): 157-64.
Lammouchi, T., F. Zoghlami, et al. (2004). "[Epileptic seizures in non-ketotic hyperglycemia]." Neurophysiol Clin **34**(3-4): 183-7.
Lange, S. C., E. J. Neafsey, et al. (1980). "Neuronal activity in chronic ferric chloride epileptic foci in cats and monkey." Epilepsia **21**(3): 251-4.
Leblois, A., T. Boraud, et al. (2006). "Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia." J Neurosci **26**(13): 3567-83.
Le Gal La Salle, G., K. F. Shen, et al. (1984). "[Role of the hippocampus, amygdala and the substantia nigra in the evolution of status epilepticus induced by systemic injection of kainic acid in the rat]." Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin **14**(3): 235-40.

Leocani, L., M. Locatelli, et al. (2001). "Abnormal pattern of cortical activation associated with voluntary movement in obsessive-compulsive disorder: an EEG study." Am J Psychiatry **158**(1): 140-2.
Lewis, R. S., N. Y. Weekes, et al. (2007). "The effect of a naturalistic stressor on frontal EEG asymmetry, stress, and health." Biol Psychol **75**(3): 239-47.
Liu, J. F., Y. Q. Pei, et al. (1994). "[Studies on the anticonvulsive activity of pyrazolidinones]." Yao Xue Xue Bao **29**(3): 166-70.
Loscher, W. (1984). "Genetic animal models of epilepsy as a unique resource for the evaluation of anticonvulsant drugs. A review." Methods Find Exp Clin Pharmacol **6**(9): 531-47.
Loscher, W., M. Schirmer, et al. (2006). "Distribution of GABAergic neurons in the striatum of amygdala-kindled rats: an immunohistochemical and in situ hybridization study." Brain Res **1083**(1): 50-60.
Louis, E. D., P. D. Williamson, et al. (1990). "Chronic focal epilepsy induced by microinjection of tetanus toxin into the cat motor cortex." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **75**(6): 548-57.
Albin, R. L., A. B. Young, et al. (1989). "The functional anatomy of basal ganglia disorders." Trends Neurosci **12**(10): 366-75.
Albin, R. L., A. B. Young, et al. (1995). "The functional anatomy of disorders of the basal ganglia." Trends Neurosci **18**(2): 63-4.
Alexander, G. E. and M. D. Crutcher (1990). "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing." Trends Neurosci **13**(7): 266-71.
Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci **9**: 357-81.
Baker, S. N., E. Olivier, et al. (1997). "Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation." J Physiol **501 ( Pt 1)**: 225-41.
Benabid, A. L., L. Minotti, et al. (2002). "Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luysi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report." Neurosurgery **50**(6): 1385-91; discussion 1391-2.
Benazzouz, A., T. Boraud, et al. (1996). "Alleviation of experimental hemiparkinsonism by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in primates: a comparison with L-Dopa treatment." Mov Disord **11**(6): 627-32.
Benazzouz, A., C. Gross, et al. (1993). "Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys." Eur J Neurosci **5**(4): 382-9.
Bergman, H., A. Feingold, et al. (1998). "Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates." Trends Neurosci **21**(1): 32-8.
Bergman, H., T. Wichmann, et al. (1990). "Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus." Science **249**(4975): 1436-8.
Bernardi, S., M. R. Trimble, et al. (1983). "An interictal study of partial epilepsy using positron emission tomography and the oxygen - 15 inhalation technique." J Neurol Neurosurg Psychiatry **46**(6): 473-7.
Bracci, E., D. Centonze, et al. (2004). "Engagement of rat striatal neurons by cortical epileptiform activity investigated with paired recordings." J Neurophysiol **92**(5): 2725-37.
Bustamante, L., H. Lueders, et al. (1980). "The effects of phenytoin on the penicillin-induced spike focus." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **48**(1): 90-7.
Bustamante, L., H. Lueders, et al. (1981). "Quantitative evaluation of anticonvulsant effects on penicillin-induced spike foci in cats." Neurology **31**(9): 1163-6.
Cassidy, M., P. Mazzone, et al. (2002). "Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia." Brain **125**(Pt 6): 1235-46.

Chabardes, S. (2006). Effects of deep brain stimulation of the sub-thalamic nucleus in an animal model of focal motor epilepsy. Epilepsies. **18:** 182-92.
Chabardes, S., P. Kahane, et al. (2002). "Deep Brain Stimulation in Epilepsy with particular Reference to the Subthlamic Nucleus." Epileptic disorders **4**(Suppl 3): 83-93.
Chkhenkeli, S. A. and I. S. Chkhenkeli (1997). "Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of brain in patients with intractable epilepsy." Stereotact Funct Neurosurg **69**(1-4 Pt 2): 221-4.
Collins, R. C. (1978). Kindling of neuroanatomic pathways during recurrent focal penicillin seizures. Brain Res. **150:** 503-17.
Courtemanche, R., N. Fujii, et al. (2003). "Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys." J Neurosci **23**(37): 11741-52.
de Curtis, M. and G. Avanzini (2001). "Interictal spikes in focal epileptogenesis." Prog Neurobiol **63**(5): 541-67.
Dean, P. and K. Gale (1989). "Anticonvulsant action of GABA receptor blockade in the nigrotectal target region." Brain Res **477**(1-2): 391-5.
Deminierea, J. and B. Cardoa (1971). "Activité unitaire corticale chez la souris après injection locale d'actinomycine D." Physiology and Behavior **6**(6): 663-664.
Depaulis, A. and S. L. Moshe, Eds. (2002). The basal ganglia and the epilepsies:translating experimental concepts to new therapies. Epileptic disorder.
Depaulis, A., O. C. Snead, 3rd, et al. (1989). "Suppressive effects of intranigral injection of muscimol in three models of generalized non-convulsive epilepsy induced by chemical agents." Brain Res **498**(1): 64-72.
Depaulis, A., M. Vergnes, et al. (1988). "Evidence that activation of GABA receptors in the substantia nigra suppresses spontaneous spike-and-wave discharges in the rat." Brain Res **448**(1): 20-9.
Deransart, C., B. Hellwig, et al. (2003). "Single-unit analysis of substantia nigra pars reticulata neurons in freely behaving rats with genetic absence epilepsy." Epilepsia **44**(12): 1513-20.
Deransart, C., B. T. Le-Pham, et al. (2001). "Inhibition of the substantia nigra suppresses absences and clonic seizures in audiogenic rats, but not tonic seizures: evidence for seizure specificity of the nigral control." Neuroscience **105**(1): 203-11.
Deransart, C., C. Marescaux, et al. (1996). "Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat." Neuroscience **71**(3): 721-8.
Dum, R. P. and P. L. Strick (2002). "Motor areas in the frontal lobe of the primate." Physiol Behav **77**(4-5): 677-82.
Dybdal, D. and K. Gale (2000). "Postural and anticonvulsant effects of inhibition of the rat subthalamic nucleus." J Neurosci **20**(17): 6728-33.
Feddersen, B., L. Vercueil, et al. (2007). "Controlling seizures is not controlling epilepsy: a parametric study of deep brain stimulation for epilepsy." Neurobiol Dis **27**(3): 292-300.
Gale, K. (1985). "Mechanisms of seizure control mediated by gamma-aminobutyric acid: role of the substantia nigra." Fed Proc **44**(8): 2414-24.
Gernert, M. and W. Loscher (2001). "Lack of robust anticonvulsant effects of muscimol microinfusions in the anterior substantia nigra of kindled rats." Eur J Pharmacol **432**(1): 35-41.
Goldberg, J. A., U. Rokni, et al. (2004). "Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials." J Neurosci **24**(26): 6003-10.
Graybiel, A. M. (1995). "Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia." Curr Opin Neurobiol **5**(6): 733-41.

Halpern, C., U. Samadani, et al. (2008). "Deep Brain Stimulation for Epilepsy." Neurotherapeutics: the journal of the american society for experimental neurotherapeutic **5**: 59-67.
Hamer, H. M., H. O. Luders, et al. (2003). "Electrophysiology of focal clonic seizures in humans: a study using subdural and depth electrodes." Brain **126**(Pt 3): 547-55.
Hausser-Hauw, C. (2007). Manuel d'EEG de l'adulte, Veille et sommeil, Masson.
Honey, G. D., J. Suckling, et al. (2003). "Dopaminergic drug effects on physiological connectivity in a human cortico-striato-thalamic system." Brain **126**(Pt 8): 1767-81.
Hosokawa, S., M. Kato, et al. (1983). Topographical distribution of propagation of seizure activity in the basal ganglia during focal motor seizures in the monkey. Neurosci Lett. **38:** 29-33.
Iadarola, M. J. and K. Gale (1982). "Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid." Science **218**(4578): 1237-40.
Jackson, A., R. L. Spinks, et al. (2002). "Rhythm generation in monkey motor cortex explored using pyramidal tract stimulation." J Physiol **541**(Pt 3): 685-99.
Kahane, P. (2003). "Les épilepsie frontales de l'adulte." Epileptic Disord **5**(1): 7-14.
Kaniff, T. E., C. M. Chuman, et al. (1983). "Substantia nigra single unit activity during penicillin-induced focal cortical epileptiform discharge in the rat." Brain Res Bull **11**(1): 11-3.
Kato, M., B. L. Malamut, et al. (1980). "Local cerebral glucose utilization in newborn and pubescent monkeys during focal motor seizures." Ann Neurol **7**(3): 204-12, 230-2.
Kato, M., S. Tegoshi, et al. (1991). "Propagation of acute seizure activities observed by local cerebral glucose metabolism." Jpn J Psychiatry Neurol **45**(2): 265-70.
Kotajima, F., G. E. Meadows, et al. (2005). "Cerebral blood flow changes associated with fluctuations in alpha and theta rhythm during sleep onset in humans." J Physiol **568**(Pt 1): 305-13.
Lammouchi, T., F. Zoghlami, et al. (2004). "[Epileptic seizures in non-ketotic hyperglycemia]." Neurophysiol Clin **34**(3-4): 183-7.
Leblois, A., T. Boraud, et al. (2006). "Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia." J Neurosci **26**(13): 3567-83.
Leocani, L., M. Locatelli, et al. (2001). "Abnormal pattern of cortical activation associated with voluntary movement in obsessive-compulsive disorder: an EEG study." Am J Psychiatry **158**(1): 140-2.
Lewis, R. S., N. Y. Weekes, et al. (2007). "The effect of a naturalistic stressor on frontal EEG asymmetry, stress, and health." Biol Psychol **75**(3): 239-47.
Luders, H., J. Acharya, et al. (1999). "A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology." Acta Neurol Scand **99**(3): 137-41.
Luppino, G. and G. Rizzolatti (2000). The Organization of the Frontal Motor Cortex. News Physiol Sci. **15:** 219-224.
Magill, P. J., A. Sharott, et al. (2004). "Brain state-dependency of coherent oscillatory activity in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat." J Neurophysiol **92**(4): 2122-36.
Magill, P. J., A. Sharott, et al. (2006). "Delayed synchronization of activity in cortex and subthalamic nucleus following cortical stimulation in the rat." J Physiol **574**(Pt 3): 929-46.
Magill, P. J., A. Sharott, et al. (2005). "Coherent spike-wave oscillations in the cortex and subthalamic nucleus of the freely moving rat." Neuroscience **132**(3): 659-64.
Marsden, J. F., P. Limousin-Dowsey, et al. (2001). "Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease." Brain **124**(Pt 2): 378-88.
Maurice, N., J. M. Deniau, et al. (1998). "Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: physiology of the corticosubthalamic circuits." J Neurosci **18**(22): 9539-46.

McNamara, J. O., M. T. Galloway, et al. (1984). "Evidence implicating substantia nigra in regulation of kindled seizure threshold." J Neurosci **4**(9): 2410-7.
Millan, M. H., B. S. Meldrum, et al. (1988). "Excitant amino acids and audiogenic seizures in the genetically epilepsy-prone rat. II. Efferent seizure propagating pathway." Exp Neurol **99**(3): 687-98.
Mima, T., N. Simpkins, et al. (1999). "Force level modulates human cortical oscillatory activities." Neurosci Lett **275**(2): 77-80.
Moshe, S. L., D. S. Garant, et al. (1995). "Ontogeny and topography of seizure regulation by the substantia nigra." Brain Dev **17 Suppl**: 61-72.
Murthy, V. N. and E. E. Fetz (1992). "Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(12): 5670-4.
Nambu, A., H. Tokuno, et al. (2000). "Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey." J Neurophysiol **84**(1): 289-300.
Oakley, J. C. and G. A. Ojemann (1982). Effects of chronic stimulation of the caudate nucleus on a preexisting alumina seizure focus. Exp Neurol. **75:** 360-7.
Opdam, H. I., P. Federico, et al. (2002). A sheep model for the study of focal epilepsy with concurrent intracranial EEG and functional MRI. Epilepsia. **43:** 779-87.
Paz, J. T., M. Chavez, et al. (2007). "Activity of ventral medial thalamic neurons during absence seizures and modulation of cortical paroxysms by the nigrothalamic pathway." J Neurosci **27**(4): 929-41.
Paz, J. T., J. M. Deniau, et al. (2005). "Rhythmic bursting in the cortico-subthalamo-pallidal network during spontaneous genetically determined spike and wave discharges." J Neurosci **25**(8): 2092-101.
Percheron, G. (1997). "A reliable system of ventricular coordinates for the cartography and stereotaxy of the amygdala (and anterior hippocampus) in macaques." J Neurosci Methods **75**(1): 5-14.
Plenz, D. and S. T. Kital (1999). "A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus." Nature **400**(6745): 677-82.
Racine, R. (1978). "Kindling: the first decade." Neurosurgery **3**(2): 234-52.
Rektor, I., R. Kuba, et al. (2002). "Interictal and ictal EEG activity in the basal ganglia: an SEEG study in patients with temporal lobe epilepsy." Epilepsia **43**(3): 253-62.
Ribak, C. E., L. Seress, et al. (1998). "Alumina gel injections into the temporal lobe of rhesus monkeys cause complex partial seizures and morphological changes found in human temporal lobe epilepsy." J Comp Neurol **401**(2): 266-90.
Rivlin-Etzion, M., O. Marmor, et al. (2008). "Low-pass filter properties of basal ganglia cortical muscle loops in the normal and MPTP primate model of parkinsonism." J Neurosci **28**(3): 633-49.
Samson, S. (2002). "[Cognitive disorders in adult epilepsy patients]." Rev Neurol (Paris) **158**(5 Pt 2): 4S39-45.
Sanes, J. N. and J. P. Donoghue (1993). "Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement." Proc Natl Acad Sci U S A **90**(10): 4470-4.
Semah, F. (2002). "PET imaging in epilepsy: basal ganglia and thalamic involvement." Epileptic Disord **4 Suppl 3**: S55-60.
Sharott, A., P. J. Magill, et al. (2005). "Dopamine depletion increases the power and coherence of beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat." Eur J Neurosci **21**(5): 1413-22.
Shehab, S., M. Simkins, et al. (1996). "Regional distribution of the anticonvulsant and behavioural effects of muscimol injected into the substantia nigra of rats." Eur J Neurosci **8**(4): 749-757.
Shi, L. H., F. Luo, et al. (2006). "Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata exerts long lasting suppression of amygdala-kindled seizures." Brain Res **1090**(1): 202-7.

Shi, L. H., F. Luo, et al. (2007). "Temporal sequence of ictal discharges propagation in the corticolimbic basal ganglia system during amygdala kindled seizures in freely moving rats." Epilepsy Res **73**(1): 85-97.

Sinha, S. and P. Satishchandra (2007). "Epilepsia Partialis Continua over last 14 years: Experience from a tertiary care center drom south India." Epilepsy Res **74**: 55-59.

Slaght, S. J., T. Paz, et al. (2004). "On the activity of the corticostriatal networks during spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy." J Neurosci **24**(30): 6816-25.

Slaght, S. J., T. Paz, et al. (2002). "Functional organization of the circuits connecting the cerebral cortex and the basal ganglia: implications for the role of the basal ganglia in epilepsy." Epileptic Disord **4 Suppl 3**: S9-22.

Sramka, M. and S. A. Chkhenkeli (1990). "Clinical experience in intraoperational determination of brain inhibitory structures and application of implanted neurostimulators in epilepsy." Stereotact Funct Neurosurg **54-55**: 56-9.

Szabo, J. and W. M. Cowan (1984). "A stereotaxic atlas of the brain of the cynomolgus monkey (Macaca fascicularis)." J Comp Neurol **222**(2): 265-300.

Tachibana, Y., H. Kita, et al. (2008). "Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys." Eur J Neurosci **27**(1): 238-53.

Thomas, P., A. Arzimanoglou, et al. (2003). "Benign idiopathic occipital epilepsy: report of a case of the late (Gastaut) type [corrected]." Epileptic Disord **5**(1): 57-9.

Turski, L., E. A. Cavalheiro, et al. (1989). "The basal ganglia, the deep prepyriform cortex, and seizure spread: bicuculline is anticonvulsant in the rat striatum." Proc Natl Acad Sci U S A **86**(5): 1694-7.

Turski, L., S. Diedrichs, et al. (1991). "Paradoxical anticonvulsant activity of the gamma-aminobutyrate antagonist bicuculline methiodide in the rat striatum." Synapse **7**(1): 14-20.

Urrestarazu, E., J. Iriarte, et al. (2008). "Subthalamic role on the generation of spikes in temporal epilepsy." Epilepsy Res.

Vercueil, L., A. Benazzouz, et al. (1998). "High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions." Epilepsy Res **31**(1): 39-46.

Wichmann, T., H. Bergman, et al. (1994a). "The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals." J Neurophysiol **72**(2): 494-506.

Wichmann, T., H. Bergman, et al. (1994b). "The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism." J Neurophysiol **72**(2): 521-30.

Williams, D., M. Tijssen, et al. (2002). "Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans." Brain **125**(Pt 7): 1558-69.

Wyler, A. R., E. E. Fetz, et al. (1975). "Firing patterns of epileptic and normal neurons in the chronic alumina focus in undrugged monkeys during different behavioral states." Brain Res **98**(1): 1-20.

Yune, M. J., J. D. Lee, et al. (1998). "Ipsilateral thalamic hypoperfusion on interictal SPECT in temporal lobe epilepsy." J Nucl Med **39**(2): 281-5.

Luders, J., I. Najm, et al. (2004). Brain stimulation and epilepsy: basic overview and novel approches. Deep brain stimulation and epilepsy. H. Luders. London, New-York, Martin Dunitz**:** 3-20.

Luppino, G. and G. Rizzolatti (2000). The Organization of the Frontal Motor Cortex. News Physiol Sci. **15:** 219-224.

Magill, P. J., J. P. Bolam, et al. (2000). "Relationship of activity in the subthalamic nucleus-globus pallidus network to cortical electroencephalogram." J Neurosci **20**(2): 820-33.
Magill, P. J., A. Sharott, et al. (2004). "Brain state-dependency of coherent oscillatory activity in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat." J Neurophysiol **92**(4): 2122-36.
Magill, P. J., A. Sharott, et al. (2005). "Coherent spike-wave oscillations in the cortex and subthalamic nucleus of the freely moving rat." Neuroscience **132**(3): 659-64.
Magill, P. J., A. Sharott, et al. (2006). "Delayed synchronization of activity in cortex and subthalamic nucleus following cortical stimulation in the rat." J Physiol **574**(Pt 3): 929-46.
Magistris, M. R., M. S. Mouradian, et al. (1988). "Generalized convulsions induced by pentylenetetrazol in the cat: participation of forebrain, brainstem, and spinal cord." Epilepsia **29**(4): 379-88.
Mahon, S., N. Vautrelle, et al. (2006). "Distinct patterns of striatal medium spiny neuron activity during the natural sleep-wake cycle." J Neurosci **26**(48): 12587-95.
Marcus, E. M. and S. Jacobson (2007). "Historical perspective on PTZ-induced seizures." Epilepsia **48**(4): 845-6; author reply 846.
Marcus, E. M. and C. W. Watson (1967). "Bilateral symmetrical epileptogenic foci in monkey cerebral cortex: regional variations in capacity for synchronous discharge and mechanisms of interaction." Trans Am Neurol Assoc **92**: 266-9.
Marsden, J. F., P. Limousin-Dowsey, et al. (2001). "Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease." Brain **124**(Pt 2): 378-88.
Matsumoto, R., D. R. Nair, et al. (2007). "Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study." Brain **130**(Pt 1): 181-97.
Matsumura, M., J. Kojima, et al. (1992). "Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus." J Neurophysiol **67**(6): 1615-32.
Maurice, N., J. M. Deniau, et al. (1998). "Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: physiology of the corticosubthalamic circuits." J Neurosci **18**(22): 9539-46.
McCandless, D. W., J. F. DeFrance, et al. (1986). "Status epilepticus-induced changes in primate cortical energy metabolism." Am J Physiol **251**(5 Pt 1): C774-9.
McNamara, J. O., M. T. Galloway, et al. (1984). "Evidence implicating substantia nigra in regulation of kindled seizure threshold." J Neurosci **4**(9): 2410-7.
Medvedev, A., L. Mackenzie, et al. (2000). "Kainic acid induces distinct types of epileptiform discharge with differential involvement of hippocampus and neocortex." Brain Res Bull **52**(2): 89-98.
Medvedev, A. V. (2002). "Epileptiform spikes desynchronize and diminish fast (gamma) activity of the brain. An "anti-binding" mechanism?" Brain Res Bull **58**(1): 115-28.
Meissner, W., D. Harnack, et al. (2004). "High frequency stimulation of the entopeduncular nucleus has no effect on striatal dopaminergic transmission." Neurochem Int **44**(4): 281-6.
Mellanby, J. and G. George (1979). "Tetanus toxin and experimental epilepsy in rats." Adv Cytopharmacol **3**: 401-8.
Menini, C., B. S. Meldrum, et al. (1980). "Sustained limbic seizures induced by intraamygdaloid kainic acid in the baboon: Symptomatology and neuropathological consequences." Ann Neurol **8**(5): 501-9.
Millan, M. H., B. S. Meldrum, et al. (1988). "Excitant amino acids and audiogenic seizures in the genetically epilepsy-prone rat. II. Efferent seizure propagating pathway." Exp Neurol **99**(3): 687-98.
Mima, T., N. Simpkins, et al. (1999). "Force level modulates human cortical oscillatory activities." Neurosci Lett **275**(2): 77-80.
Mink, J. W. and W. T. Thach (1991). "Basal ganglia motor control. I. Nonexclusive relation of pallidal discharge to five movement modes." J Neurophysiol **65**(2): 273-300.

Montgomery, E. B., Jr. (2008). "Subthalamic nucleus neuronal activity in Parkinson's disease and epilepsy subjects." Parkinsonism Relat Disord **14**(2): 120-5.
Moshe, S. L., D. S. Garant, et al. (1995). "Ontogeny and topography of seizure regulation by the substantia nigra." Brain Dev **17 Suppl**: 61-72.
Murthy, V. N. and E. E. Fetz (1992). "Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(12): 5670-4.
Nakanishi, H., H. Kita, et al. (1991). "Intracellular study of rat entopeduncular nucleus neurons in an in vitro slice preparation: response to subthalamic stimulation." Brain Res **549**(2): 285-91.
Nambu, A. (2007). "Globus pallidus internal segment." Prog Brain Res **160**: 135-50.
Nambu, A., K. Kaneda, et al. (2002). "Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen." J Neurophysiol **88**(4): 1830-42.
Nambu, A., H. Tokuno, et al. (2000). "Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey." J Neurophysiol **84**(1): 289-300.
Nauta, H. J. and M. Cole (1978). "Efferent projections of the subthalamic nucleus: an autoradiographic study in monkey and cat." J Comp Neurol **180**(1): 1-16.
Neafsey, E. J., C. M. Chuman, et al. (1979). "Propagation of focal cortical epileptiform discharge to the basal ganglia." Exp Neurol **66**(1): 97-108.
Neme, S., E. B. Montgomery, Jr., et al. (2004). Subthalamic nucleus stimulation in patients with intractable epilepsy: the Cleveland experience. Deep brain stimulation. H. Luders. London, New York.
Nilsen, K. E., M. C. Walker, et al. (2005). "Characterization of the tetanus toxin model of refractory focal neocortical epilepsy in the rat." Epilepsia **46**(2): 179-87.
Nolte, M. W., W. Loscher, et al. (2008). "Benefits and risks of intranigral transplantation of GABA-producing cells subsequent to the establishment of kindling-induced seizures." Neurobiol Dis **31**(3): 342-54.
Oakley, J. C. and G. A. Ojemann (1982). Effects of chronic stimulation of the caudate nucleus on a preexisting alumina seizure focus. Exp Neurol. **75:** 360-7.
Olney, J. W., V. Rhee, et al. (1974). "Kainic acid: a powerful neurotoxic analogue of glutamate." Brain Res **77**(3): 507-12.
Opdam, H. I., P. Federico, et al. (2002). A sheep model for the study of focal epilepsy with concurrent intracranial EEG and functional MRI. Epilepsia. **43:** 779-87.
Pallud, J., A. Devergnas, et al. (2008). "[Animal models to develop surgery of focal epilepsies?]." Neurochirurgie **54**(3): 128-34.
Parent, A. and L. N. Hazrati (1995). "Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop." Brain Res Brain Res Rev **20**(1): 91-127.
Parent, A. and L. N. Hazrati (1995). "Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry." Brain Res Brain Res Rev **20**(1): 128-54.
Parent, M., M. Levesque, et al. (1999). "The pallidofugal projection system in primates: evidence for neurons branching ipsilaterally and contralaterally to the thalamus and brainstem." J Chem Neuroanat **16**(3): 153-65.
Paz, J. T., M. Chavez, et al. (2007). "Activity of ventral medial thalamic neurons during absence seizures and modulation of cortical paroxysms by the nigrothalamic pathway." J Neurosci **27**(4): 929-41.
Paz, J. T., J. M. Deniau, et al. (2005). "Rhythmic bursting in the cortico-subthalamo-pallidal network during spontaneous genetically determined spike and wave discharges." J Neurosci **25**(8): 2092-101.
Pei, Y. Q. and I. Koyama (1986). "Features of seizures and behavioral changes induced by intrahippocampal injection of zinc sulfate in the rabbit: a new experimental model of epilepsy." Epilepsia **27**(3): 183-8.

Percheron, G. (1997). "A reliable system of ventricular coordinates for the cartography and stereotaxy of the amygdala (and anterior hippocampus) in macaques." J Neurosci Methods **75**(1): 5-14.
Pitkänen, A., P. Schwartzkroin, et al. (2005). Models of seizures and epilepsy, Elsevier Academic Press.
Plenz, D. and S. T. Kital (1999). "A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus." Nature **400**(6745): 677-82.
Putnam, T. J. and H. H. Merritt (1937). "Experimental Determination of the Anticonvulsant Properties of Some Phenyl Derivatives." Science **85**(2213): 525-526.
Quian Quiroga, R., A. Kraskov, et al. (2002). "Performance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals." Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys **65**(4 Pt 1): 041903.
Racine, R. (1978). "Kindling: the first decade." Neurosurgery **3**(2): 234-52.
Raichle, M. E., H. Kutt, et al. (1971). "Neurotoxicity of intravenously administered penicillin G." Arch Neurol **25**(3): 232-9.
Reid, S. A., G. W. Sypert, et al. (1979). "Histopathology of the ferric-induced chronic epileptic focus in cat: a Golgi study." Exp Neurol **66**(2): 205-19.
Reimer, G. R., R. J. Grimm, et al. (1967). "Effects of cerebellar stimulation on cobalt-induced epilepsy in the cat." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **23**(5): 456-62.
Rektor, I., R. Kuba, et al. (2002). "Interictal and ictal EEG activity in the basal ganglia: an SEEG study in patients with temporal lobe epilepsy." Epilepsia **43**(3): 253-62.
Ribak, C., L. Shapiro, et al. (2005). Alumina Gel Injection Models of Epilepsy in Monkey. Models of seizures and epilepsy. A. Pitkänen, P. Schwartzkroin and S. Moshé, Elsevier Academic Press.
Ribak, C. E., L. Seress, et al. (1998). "Alumina gel injections into the temporal lobe of rhesus monkeys cause complex partial seizures and morphological changes found in human temporal lobe epilepsy." J Comp Neurol **401**(2): 266-90.
Rivlin-Etzion, M., O. Marmor, et al. (2008). "Low-pass filter properties of basal ganglia cortical muscle loops in the normal and MPTP primate model of parkinsonism." J Neurosci **28**(3): 633-49.
Rossetti, F., M. C. Rodrigues, et al. (2006). "EEG wavelet analyses of the striatum-substantia nigra pars reticulata-superior colliculus circuitry: audiogenic seizures and anticonvulsant drug administration in Wistar audiogenic rats (War strain)." Epilepsy Res **72**(2-3): 192-208.
Rychlicki, F., N. Zamponi, et al. (2006). "Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients." Seizure **15**(7): 483-90.
Samson, S. (2002). "[Cognitive disorders in adult epilepsy patients]." Rev Neurol (Paris) **158**(5 Pt 2): 4S39-45.
Sanes, J. N. and J. P. Donoghue (1993). "Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement." Proc Natl Acad Sci U S A **90**(10): 4470-4.
Sawamura, A., K. Hashizume, et al. (2002). "Electrophysiological, behavioral and metabolical features of globus pallidus seizures induced by a microinjection of kainic acid in rats." Brain Res **935**(1-2): 1-8.
Scremin, O. U., T. M. Shih, et al. (1998). "Mapping of cerebral metabolic activation in three models of cholinergic convulsions." Brain Res Bull **45**(2): 167-74.
Semah, F. (2002). "PET imaging in epilepsy: basal ganglia and thalamic involvement." Epileptic Disord **4 Suppl 3**: S55-60.
Sharott, A., P. J. Magill, et al. (2005). "Dopamine depletion increases the power and coherence of beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat." Eur J Neurosci **21**(5): 1413-22.

Shehab, S., M. Simkins, et al. (1996). "Regional distribution of the anticonvulsant and behavioural effects of muscimol injected into the substantia nigra of rats." Eur J Neurosci **8**(4): 749-757.
Shehab, S. A., M. Ljubisavljevic, et al. (2006). "Experimental manipulations of the subthalamic nucleus fail to suppress tonic seizures in the electroshock model of epilepsy." Exp Brain Res **173**(2): 274-81.
Shi, L. H., F. Luo, et al. (2006). "Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata exerts long lasting suppression of amygdala-kindled seizures." Brain Res **1090**(1): 202-7.
Shi, L. H., F. Luo, et al. (2007). "Temporal sequence of ictal discharges propagation in the corticolimbic basal ganglia system during amygdala kindled seizures in freely moving rats." Epilepsy Res **73**(1): 85-97.
Shink, E., M. D. Bevan, et al. (1996). "The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey." Neuroscience **73**(2): 335-57.
Shink, E. and Y. Smith (1995). "Differential synaptic innervation of neurons in the internal and external segments of the globus pallidus by the GABA- and glutamate-containing terminals in the squirrel monkey." J Comp Neurol **358**(1): 119-41.
Shouse, M. (2005). Kindlink Kittens and Cats. Models od Seizures and Epilepsy. A. Pitkänen, P. Schwartzkroin and S. Moshé, Elsevier academic press**:** 365-370.
Sinha, S. and P. Satishchandra (2007). "Epilepsia Partialis Continua over last 14 years: Experience from a tertiary care center drom south India." Epilepsy Res **74**: 55-59.
Slaght, S. J., T. Paz, et al. (2004). "On the activity of the corticostriatal networks during spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy." J Neurosci **24**(30): 6816-25.
Slaght, S. J., T. Paz, et al. (2002). "Functional organization of the circuits connecting the cerebral cortex and the basal ganglia: implications for the role of the basal ganglia in epilepsy." Epileptic Disord **4 Suppl 3**: S9-22.
Smith, Y., T. Wichmann, et al. (1994). "Synaptic innervation of neurones in the internal pallidal segment by the subthalamic nucleus and the external pallidum in monkeys." J Comp Neurol **343**(2): 297-318.
Sperber, E. F., J. N. Wurpel, et al. (1989). "Evidence for the involvement of nigral GABAA receptors in seizures of adult rats." Brain Res **480**(1-2): 378-82.
Sramka, M. and S. A. Chkhenkeli (1990). "Clinical experience in intraoperational determination of brain inhibitory structures and application of implanted neurostimulators in epilepsy." Stereotact Funct Neurosurg **54-55**: 56-9.
Starr, P. A., T. Subramanian, et al. (2000). "Electrophysiological localization of the substantia nigra in the parkinsonian nonhuman primate." J Neurosurg **93**(4): 704-10.
Su, Y., T. Radman, et al. (2008). "Effects of high-frequency stimulation on epileptiform activity in vitro: ON/OFF control paradigm." Epilepsia.
Swartzwelder, H. S., D. V. Lewis, et al. (1987). "Seizure-like events in brain slices: suppression by interictal activity." Brain Res **410**(2): 362-6.
Szabo, J. and W. M. Cowan (1984). "A stereotaxic atlas of the brain of the cynomolgus monkey (Macaca fascicularis)." J Comp Neurol **222**(2): 265-300.
Szyndler, J., A. Piechal, et al. (2006). "Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures." Pharmacol Rep **58**(1): 75-82.
Tachibana, Y., H. Kita, et al. (2008). "Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys." Eur J Neurosci **27**(1): 238-53.
Thomas, P., A. Arzimanoglou, et al. (2003). "Benign idiopathic occipital epilepsy: report of a case of the late (Gastaut) type [corrected]." Epileptic Disord **5**(1): 57-9.

Tissot, S. (1783). Traité de l'épilepsie. Paris, Didot PF., le jeune et Franc Grasset & Comp.
Traub, R. D., M. A. Whittington, et al. (2001). "A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures." Epilepsia **42**(2): 153-70.
Trottier, S., Y. Claustre, et al. (1983). "Alterations of noradrenaline and serotonin uptake and metabolism in chronic cobalt-induced epilepsy in the rat." Brain Res **272**(2): 255-62.
Turski, L., J. S. Andrews, et al. (1990). "Substantia nigra regulates action of antiepileptic drugs." Brain Res **520**(1-2): 232-9.
Turski, L., E. A. Cavalheiro, et al. (1989). "The basal ganglia, the deep prepyriform cortex, and seizure spread: bicuculline is anticonvulsant in the rat striatum." Proc Natl Acad Sci U S A **86**(5): 1694-7.
Turski, L., E. A. Cavalheiro, et al. (1986). "Susceptibility to seizures produced by pilocarpine in rats after microinjection of isoniazid or gamma-vinyl-GABA into the substantia nigra." Brain Res **370**(2): 294-309.
Turski, L., S. Diedrichs, et al. (1991). "Paradoxical anticonvulsant activity of the gamma-aminobutyrate antagonist bicuculline methiodide in the rat striatum." Synapse **7**(1): 14-20.
Turski, L., C. Ikonomidou, et al. (1989). "Review: cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy." Synapse **3**(2): 154-71.
Upton, A. R., I. Amin, et al. (1987). "Evoked metabolic responses in the limbic-striate system produced by stimulation of anterior thalamic nucleus in man." Pacing Clin Electrophysiol **10**(1 Pt 2): 217-25.
Usui, N., S. Maesawa, et al. (2005). "Suppression of secondary generalization of limbic seizures by stimulation of subthalamic nucleus in rats." J Neurosurg **102**(6): 1122-9.
Velasco, A. L., F. Velasco, et al. (2006). "Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome." Epilepsia **47**(7): 1203-12.
Velez, A. and J. Eslava-Cobos (2006). "Epilepsy in Colombia: epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes." Epilepsia **47**(1): 193-201.
Velisek, L., J. Veliskova, et al. (2002). "Electrical stimulation of substantia nigra pars reticulata is anticonvulsant in adult and young male rats." Exp Neurol **173**(1): 145-52.
Veliskova, J., L. Velsek, et al. (1996). "Subthalamic nucleus: a new anticonvulsant site in the brain." Neuroreport **7**(11): 1786-8.
Vercueil, L., A. Benazzouz, et al. (1998). "High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions." Epilepsy Res **31**(1): 39-46.
Vergnes, M., C. Marescaux, et al. (1990). "Mapping of spontaneous spike and wave discharges in Wistar rats with genetic generalized non-convulsive epilepsy." Brain Res **523**(1): 87-91.
Vesper, J., B. Steinhoff, et al. (2007). "Chronic high-frequency deep brain stimulation of the STN/SNr for progressive myoclonic epilepsy." Epilepsia **48**(10): 1984-9.
Walker, A. E., H. C. Johnson, et al. (1945). "penicillin convulsion: The convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man." Surg Gynec Obstet **81**: 692-701.
Weng, X. and H. C. Rosenberg (1992). "Infusion of bicuculline methiodide into the tectum: model specificity of pro- and anticonvulsant actions." Epilepsy Res **12**(1): 1-8.
Wichmann, T., H. Bergman, et al. (1994a). "The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals." J Neurophysiol **72**(2): 494-506.
Wichmann, T., H. Bergman, et al. (1994b). "The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism." J Neurophysiol **72**(2): 521-30.

Williams, D., M. Tijssen, et al. (2002). "Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans." Brain **125**(Pt 7): 1558-69.

Wu, J. Y., S. Koh, et al. (2008). "Paroxysmal fast activity: An interictal scalp EEG marker of epileptogenesis in children." Epilepsy Res.

Wyler, A. R. and K. J. Burchiel (1981). "Operant control of epileptic neurons in chronic foci of monkeys." Brain Res **212**(2): 309-29.

Wyler, A. R., E. E. Fetz, et al. (1975). "Firing patterns of epileptic and normal neurons in the chronic alumina focus in undrugged monkeys during different behavioral states." Brain Res **98**(1): 1-20.

Yamada, Y., N. Mori, et al. (2002). "The effect of the destruction of the caudate-putamen on the development of amygdaloid kindling and kindled seizures." Fukushima J Med Sci **48**(1): 39-50.

Yune, M. J., J. D. Lee, et al. (1998). "Ipsilateral thalamic hypoperfusion on interictal SPECT in temporal lobe epilepsy." J Nucl Med **39**(2): 281-5.

Yung, K. K., A. D. Smith, et al. (1996). "Synaptic connections between spiny neurons of the direct and indirect pathways in the neostriatum of the rat: evidence from dopamine receptor and neuropeptide immunostaining." Eur J Neurosci **8**(5): 861-9.

Zhang, H., H. C. Rosenberg, et al. (1991). "Anticonvulsant actions and interaction of GABA agonists and a benzodiazepine in pars reticulata of substantia nigra." Epilepsy Res **8**(1): 11-20.

Zhao, D. Y., G. J. Feng, et al. (1985). "Seizures induced by intraventricular microinjection of ionized cobalt in the rat--a new experimental model of epilepsy." Brain Res **342**(2): 323-9.

Zouhar, A., P. Mares, et al. (1989). "Motor and electrocorticographic epileptic activity induced by bicuculline in developing rats." Epilepsia **30**(4): 501-10.

# ANNEXES

# Annexe 1 : Table des illustrations

Figure 1 : Traité de l'épilepsie de Tissot, édité chez Didot à Paris en 1783 ..... 7
Figure 2 : John Hughlings Jackson (1835-1911) ..... 8
Figure 3 : les ganglions de la base..... 21
Figure 4 : Proposition d'organisation de 5 circuits thalamo-corticaux d'après Alexander, et al. en 1986. ..... 27
Figure 5 : Organisation somatotopique du circuit moteur d'après Alexander et Crutcher (1990). ..... 28
Figure 6 : Schéma du circuit des ganglions de la base, ..... 29
Figure 7 : Schéma du circuit des ganglions de la base avec les projections du GPe vers les structures de sorties. ..... 31
Figure 8 : Schéma du circuit des ganglions de la base avec la boucle subthalamo-corticale .. 32
Figure 9 : Représentation des connexions mises en jeux dans le contrôle nigral des crises .... 36
Figure 10 : Représentation schématique d'un récepteur GABA et de ses sites d'actions. ..... 50
Figure 11 : Représentation schématique d'un récepteur cholinergique et du site d'action de l'acétylcholine ..... 52
Figure 12 : Représentation schématique d'un récepteur glutamatérgique et du site d'action du KA ..... 53
Figure 13 : IRM du cerveau d'un primate suite à une injection d'alumine au nivau du cortex pre-moteur. ..... 55
Figure 14 : Formule de la pénicilline G (Benzylpénicilline)..... 61
Figure 15 : Repérage ventriculographique. ..... 70
Figure 16 : Représentation schématique d'un cerveau de primate non humain avec les différents éléments implantés lors de la chirurgie. ..... 73
Figure 17 A: Caractéristiques du matériel d'électrophysiologie. ..... 76
Figure 18 : Représentation schématique sur un axe temporel de la succession des différentes étapes. ..... 80
Figure 19 : Exemple de localisation des sites d'enregistrements ..... 82
Figure 20 : Identification des différentes périodes. ..... 83
Figure 21 : Création d'une série discrète à partie d'un enregistrement continu ..... 84
Figure 22 : Etude de la fréquence de décharge ..... 86
Figure 23 : Etude du mode de décharges et de la synchronisation des cellules ..... 88
Figure 24 : Exemple de cartes fréquentielles et de cohérence obtenues durant les périodes ictales..... 91
Figure 25 : Exemple de calcul des délais entre les pointes interictales au niveau de l'EEG (en bleu) et au niveau d'un enregistrement LFP du GPi (en vert). Les marqueurs (en rouge) on été placé avant la pente positive pour l'EEG et avant la pente négative pour les LFP. ..... 92
Figure 26 : Site d'injection de la pénicilline au niveau du cortex moteur ..... 97
Figure 27 : Exemple d'enregistrements EEG de l'activité du cortex moteur de primate suite à une injection de Pg. ..... 98
Figure 28 : Evolution de la durée des crises focales motrices lors de 4 injections successives, en secondes, ..... 99
Figure 29 : Evolution de la durée des crises obtenues sur les 2 animaux lors de la première injection et durée des crises obtenue pour une même injection à J0 et J1, en secondes. La durée moyenne des crises ne varie pas d'un animal à l'autre et est stable dans le temps. ..... 99
Figure 30 : Evolution de la fréquence des crises lors de 4 injections successives ..... 100

Figure 31 : Fréquence d'apparition des crises lors de la première injection sur les 2 animaux et pour une même injection à J0 et J1 ..... 100
Figure 32 : Evolution de la fréquence des pointes interictales lors de 4 injections successives ..... 101
Figure 33 : Fréquence d'apparition des pointes interictales lors de la première injection sur les 2 animaux et pour une même injection à J0 et J1..... 101
Figure 34 : Evolution de la fréquence des pointes ictales lors de 4 injections successives ... 102
Figure 35 : Fréquence d'apparition des pointes ictales lors de la première injection sur les 2 animaux et pour une même injection à J0 et J1..... 102
Figure 36 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations pendant les crises, lors de 4 injections successives ..... 103
Figure 37 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations pendant les crises lors de la première injection de Pg ..... 104
Figure 38 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations pendant les crises à J0 et à J1..... 105
Figure 39 : Distinction d'une période ictale, d'une période interictale exempte de pointe interictales, d'une pointe interictale et d'une première pointe ictale ..... 113
Figure 40 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations de l'activité corticale du foyer pendant l'état de base et les périodes interictales. ..... 114
Figure 41 : Comparaison entre les fréquences de décharge lors d'état de base et lors des périodes interictales..... 115
Figure 42 : Représentation du pourcentage de cellules modifiées après la pointe interictale et du délai de cette modification par rapport à l'apparition de la pointe EEG interictale..... 117
Figure 43 : Fréquence de décharge 2 secondes avant et après la première pointe ictale ..... 119
Figure 44 : Délais d'apparition des pointes au niveau des LFP des GB suite à une pointe interictale corticale, en s. ..... 120
Figure 45 : Délais d'apparition des pointes au niveau des LFP des GB suite à la première pointe ictale, moyenne et écart-type en s. ..... 121
Figure 46 : Exemple de distinction de périodes interictales exemptes de pointe et d'une période ictales..... 130
Figure 47 : Fréquence de décharge durant les périodes interictales et les périodes ictales.... 132
Figure 48 : Fréquence de décharge 0,1 s avant et après les pointes ictales en Hz, ..... 135
Figure 49 : Représentation du pourcentage de cellules modifiées après la pointe ictale et du délai de ces modifications par rapport à l'apparition de la pointe EEG ictale ..... 136
Figure 50 : Fréquences(en Hz) des oscillations cellulaires des neurones du NST, du noyau caudé, du putamen, du GPe, du GPi et de la SNr durant les périodes ictales et des pointes EEG durant les périodes ictales correspondantes. ..... 137
Figure 51 : Puissance et cohérence normalisées entre l'activité corticale et les GB durant les périodes ictales ..... 139
Figure 52 : Représentation dynamique de la cohérence normalisée, dans la bande β et γ, entre l'activité corticale et l'activité des GB durant les crises ..... 140
Figure 53 : Histologie du cortex prémoteur ..... 150
Figure 54 : Distinction des différentes périodes..... 151
Figure 55 : Durée moyenne en secondes des crises prémotrices lors de 3 injections successives ..... 151
Figure 56 : Fréquence moyenne des crises, lors de 3 injections successives..... 152
Figures 57 : Fréquence des pointes interictales (en Hz), lors de 3 injections successives..... 152
Figures 58 : Fréquence des pointes ictales lors de 3 injections successives ..... 153
Figure 60 : Comparaisons électrophysiologiques entre les premières crises focales motrices et les premières crises focales prémotrices induites sur le même animal ..... 155
Figure 61 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillation lors de crises motrices et lors de crises prémotrices ..... 155

Figure 62 : Exemple de période interictale composée de périodes exemptes de pointe et de pointes interictales. 161
Figure 63 : Cartographie de la puissance des fréquences d'oscillations de l'activité corticale du foyer pendant l'état de base et la période interictale. 162
Figure 64 : Comparaison de la fréquence de décharge entre l'état de base et les périodes interictales 163
Figure 65 : Représentation du pourcentage de cellules modifiées après la pointe interictale et du délai de cette modification par rapport à l'apparition de la pointe EEG interictale 165
Figure 66 : Exemple de période ictale débutant par une première pointe ictale et se composant d'une succession de pointes ictales. 170
Figure 67 : Fréquence de décharge durant les périodes interictales et les périodes ictales 171
Figure 68 : Fréquence de décharge 2 secondes avant et après la première pointe ictale 174
Figure 69 : Représentation du pourcentage de cellules modifiées après la pointe ictale et du délai de ces modifications par rapport à l'apparition de la pointe EEG ictale 176
Figure 70 : Fréquences(en Hz) des oscillations cellulaires des neurones du NST, du noyau caudé, du putamen, du GPe, du GPi et de la SNr durant les périodes ictales et des pointes EEG durant les périodes ictales correspondantes. 177
Figure 71 : Résumé des principaux résultats de l'activité unitaire obtenus lors des pointes interictales, replacés dans le circuit des GB 184
Figure 72 : Résumé des principaux résultats obtenus lors des crises, replacés dans le circuit des GB 185

Tableau 1 : Classification de l'ILAE 1981 11
Tableau 2 : Proposition de classification sémiologique des crises épileptiques 13
(Luders et al. 1999) 13
Tableau 3 : Principaux types de modèles expérimentaux de crises d'épilepsie in vivo 57
(Pitkänen, Schwartzkroin et al. 2005) 57
Tableau 4 : fréquence de décharge moyenne (en HZ), pourcentage de cellules oscillantes au sein des structures des GB durant l'état de base et les périodes interictales. 116
Tableau 5 : Comparaison des délais de modification de l'activité unitaire des GB suite à une pointe interictale. 118
Tableau 6 : Comparaison des délais moyen d'apparition des pointes LFP au niveau des GB suite à une pointe interictales. 121
Tableau 7 : Comparaison des délais moyen d'apparition des pointes LFP au niveau des GB suite à la première pointe ictale. 122
Tableau 8 : Fréquence de décharge moyenne (en HZ), pourcentage de cellules oscillantes et pourcentage de paires de cellules synchronisées B durant les périodes interictales et ictales. 133
Tableau 9 : Comparaison des délais de modification de l'activité unitaire des GB suite aux pointes ictales. 136
Tableau 10 : Fréquence de décharge moyenne (en HZ) et pourcentage de cellules oscillantes au sein des structures des GB durant l'état de base et les périodes interictales. 164
Tableau 11 : Fréquence de décharge moyenne (en HZ), pourcentage de cellules oscillantes et pourcentage de paires de cellules synchronisées au sein des structures des GB durant les périodes interictales et ictales. 172

# Annexe 2 : Préparation histologique

## La solution de crésyl violet

Mélanger 5 g Crésyl violet (SIGMA C1791), 0.2 g Acétate de sodium et 1 l d'eau distillée, puis filtrer la solution

## Le préencolage des lames

Dans le but de colorer les coupes de cerveaux frais congelés, les lames (Dutcher, 50*76mm) étaient préencollées. Pour cela les lames étaient trempées dans un premier bain d'acétone (Carloerba) pendant 2 minutes, puis dans un bain d'acétone avec 2% d'amynopropyl (Sigma-Aldrich) pendant 1 minute et enfin dans 2 bains de rinçage d'acétone. Après ce traitement, les lames étaient séchées à l'étuve à 60°C pendant 10 minutes puis, stockées dans des boîtes à l'abri de la poussière et de la lumière

# Annexe 3 : Analyse temps fréquence des pointes qui précédent la période ictale, des pointes interictale et des premières pointes ictales, lors des crises motrices.

Nous avons distingué les pointes interictales, des pointes qui précédent la période ictale et les premières pointes ictales. Nous avons analysée la puissance de ces pointes et de l'activité LFP du NST et de la SNr au moment de l'apparition de ces 3 types de pointes.

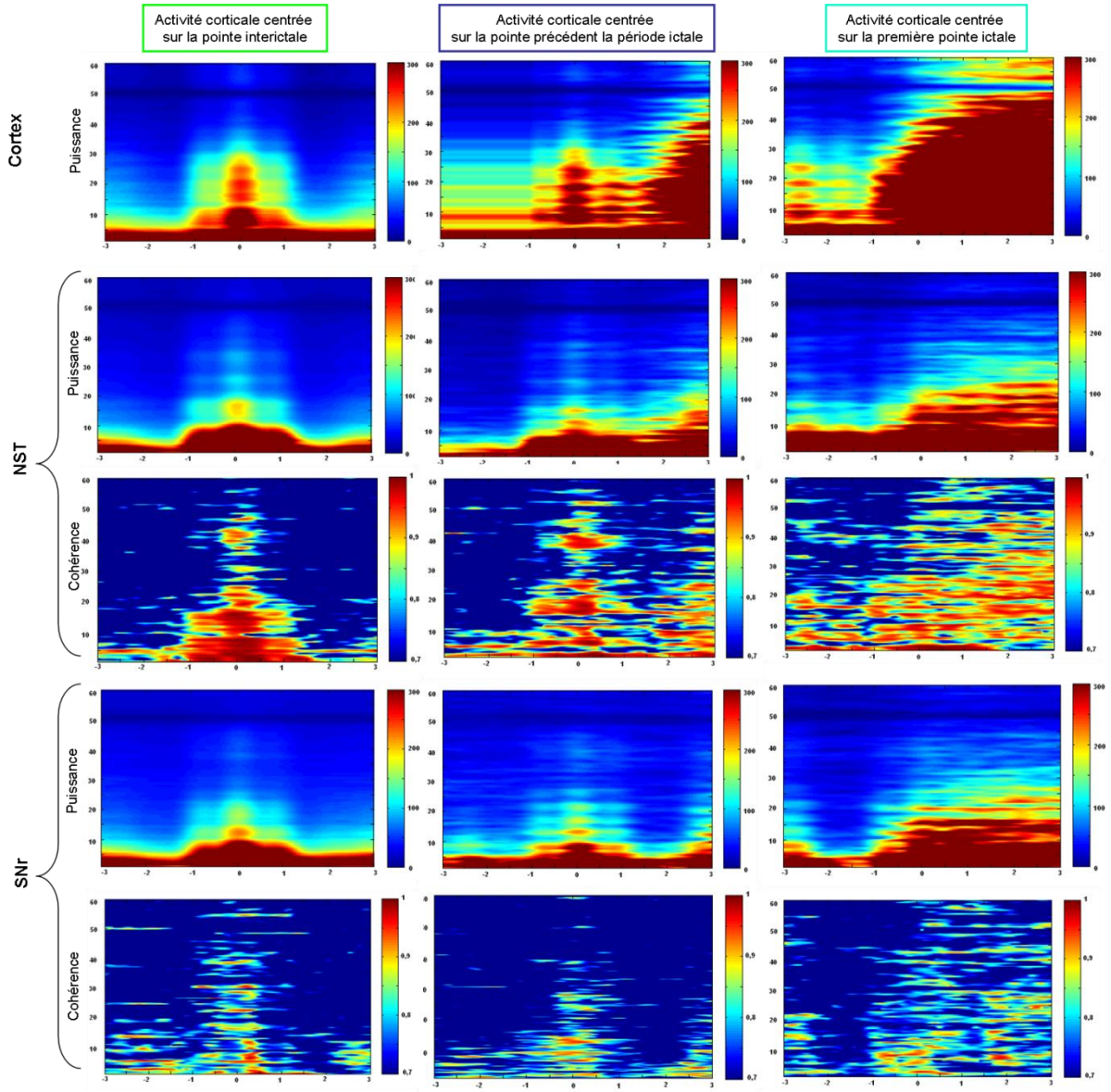



Figure X : Puissance de l'activité du foyer corticale et du NST et de la SNr ainsi que la cohérence au moment de la pointe interictale, de la pointe précédant la période ictale et de la première pointe ictale. L'activité était analysée 3 secondes avant et après l'apparition de ces pointes. Le code couleur indiquait la puissance des oscillations (de 1 à 300) ou la puissance de la cohérence (de 0,7 à1) en fonction de la fréquence (de 1 à 60Hz, en ordonnée) et du temps (en abscisse).

Les pointes qui précédent la période ictale présente une puissance légèrement plus importante que les pointes interictales, mais leur composition fréquentielle était identique à celles des pointes interictales avec une implication des bandes de fréquences δ à β. De plus la puissance ainsi que la cohérence du NST et de la SNr au moment de cette pointe étaient similaires à celles obtenues lors des pointes interictales.

Au vue de ces résultats on peut donc en conclure que bien que la puissance de la pointe précédant la crise ait été plus importante, elle ne se différenciait pas des pointes interictales et sa propagation au GB était similaire à celle des pointes interictales.

## Annexe 4 : Analyse post hoc de la variabilité de la fréquence des pointes EEG ictales lors des différentes session d'enregistrement.

L'analyse post hoc de la variabilité entre les fréquences des pointes EEG ictales lors des différentes sessions d'enregistrement des cellules oscillantes du NST, du noyau caudé, du putamen, du GPe du GPi et de la SNr, a montre une variabilité significative (respectivement 3,56±0,66Hz, 4,57±0,25Hz, 3,06±0,14Hz , 5,18±0,42Hz, 5,41±0,73Hz et 4.92Hz ; $p<0.001$). Le test étant significative, les post-tests de comparaisons multiples nous ont permis d'obtenir le tableau suivant.

| | **NST** | **noyau caudé** | **putamen** | **GPe** | **GPi** | **SNr** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **NST** | | NS | NS | *** | *** | NS |
| **Noyau caudé** | | | ** | NS | NS | NS |
| **Putamen** | | | | *** | *** | NS |
| **GPe** | | | | | NS | NS |
| **GPi** | | | | | | NS |

# Annexe 5 : Poster à la Société des Neurosciences (Novembre 2007)

Electrophysiological properties of basal ganglia output structures (SNr and GPi) during focal neocortical motor seizure in monkey.

AD, BP, NT, SM, TA, FB, ALB and SC

In the case of focal motor epilepsy for which resective surgery cannot be performed, deep brain stimulation have been proposed as an alternative technics. One of steps to understand the implication of the basal ganglia (BG) in the control of epileptic activity, is to determine the impact of neocortical paroxysmal discharges on the output of the BG structures (substantia nigra pars reticulate (SNr) and internal globus pallidus (GPi). We aimed to characterize the electrophysiological properties of the neurons of SNr and GPi during focal, acute, motor seizure, induced in two monkeys (*macacus fascicularis*).

The animals were equipped with a chronic recording chamber and epidural screws for EEG recording. We induced on demand focal motor seizure by an injection of penicillin (7-40 µg) in the motor cortex. We recorded before (baseline) and after injection the extracellular multi-sites activities of SNr and GPi. Our set up allowed us to record simultaneously the BG extracellular activities with 4 electrodes concomitant to intra cranial EEG activity. We measured the firing rate (FR). We studied the firing pattern (FP) based on the analysis of the interval interspike histogram and the autocorrelogram and the oscillatory activities based on the study of the power spectra of spikes train. In addition, we studied the synchronization between pairs of neurons using the cross correlogram.

RESULTS: A total number of 53 and 97 neurons were recorded respectively in GPi and SNR, During seizure, the FR in GPi was significantly increased compared to baseline, and did not differ when compared to interictal period (59.74±33.26 vs 41.63±18.59 ; $p<0.05$ and 52.18±24.64 ; $p>0.05$, respectively). In SNr, the FR did not differ when compared to baseline and was significantly increased when compared to the interictal period (30.59±23.93 vs 24.89±15.33 and 18.58±16.48, $p<0.01$ respectively). During seizure, the FP changed significantly with appearance of bursts which occurred during spike discharges of the seizure. The analysis of FP showed that 46 % of cells in GPi and 40% of cells in SNr changed their FP from an irregular pattern in inter ictal period to a burst pattern with oscillations at 2-8Hz during seizure. In addition, pairs of neurons in GPi and SNr were synchronized during seizure.

We can conclude that the important modifications of the FP during seizure for GPi and SNr, with the significant increase of FR for SNr, constitute an evidence of robust reorganization of BG circuitry during focal motor seizure. To determine if SNr and GPi contribute of the propagation, preservation and/or arrest of seizure, further analysis about coherence of oscillation between cortex and these structures are necessary.

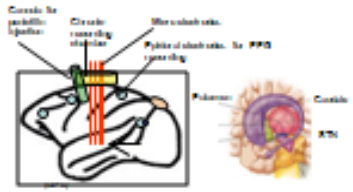
# Electrophysiological activities of basal ganglia output structures (SNr and GPi) during focal neocortical motor seizures in monkey.

A. Devergnas[1], B. Piallat[1], N. Torres[1], S Michallat[1], T Askenova[1], F. Berger[1], AL. Benabid[2], S Chabardes[1,2].
1:Inserm U836, team 7, Grenoble Institute of Neurosciences. 2:Neurosurgery department, University Hospital, Grenoble, FRANCE.

## Introduction:

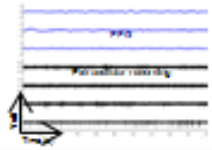
In patients suffering from focal motor epilepsy, resective surgery cannot be performed without creating unacceptable postoperative functional deficit. Electrical stimulation of basal ganglia (BG) has been proposed as an alternative technique for resective surgery. In order to better understand how BG are involved during motor seizures, we studied the reciprocal relationships between neocortical ictal spikes and extracellular activities of the input structures of the BG, mainly the subthalamic nucleus (STN), the putamen and the caudate nucleus in two monkeys.

Methods: The 2 monkeys' care and surgical procedures were in accordance with the INSERM guidelines for use and care of laboratory animals in research.
Surgery: Chronic recording chamber, epidural screw electrodes and cannula for penicillin injection were attached to the skull under deep Ketamine anesthesia in aseptic conditions. Location of the chamber was determined with the aid of stereotactic ventriculographic landmarks. Location of motor cortex was determined by cortical electrical stimulation.




Seizures inductions: a single injection of 7-10 µl of penicillin (PG) in the motor cortex

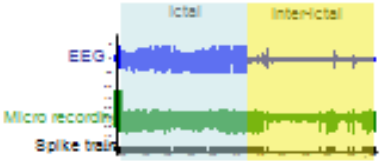
Micro-recording:
Simultaneous recording:
-3 locked epidural EEG monitoring
-4 extracellular recording channels



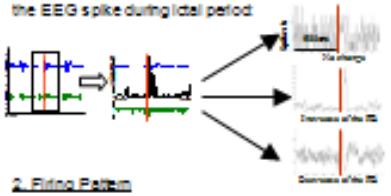

## Analysis of cell activities:

1 Firing rate

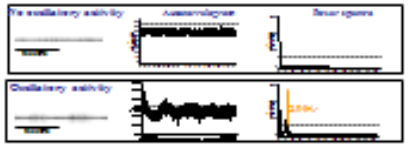
a. Comparison between interictal and ictal period




b. Evolution of the FR for the 500ms before and after the EEG spike during ictal period

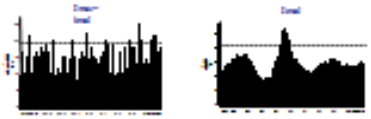



2. Firing Pattern



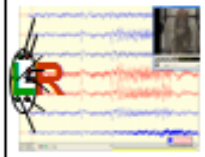

3. Oscillatory frequencies by the power spectra

4. Cell synchronisation by the cross-correlogram




## Results

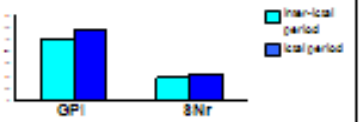
Seizure induced by Penicillin



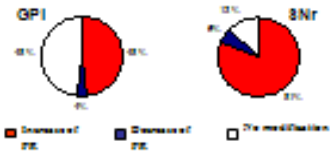

Single cortical injection of PC induced focal neocortical seizures (10min) that lasted about 30 s. PPG polyspikes lasted as round in a site of PC injection. Clinic: contralateral clonic arm and face contractions synchronized with EEG spikes.

1.Firing rate :

a.Comparaison between interictal and ictal period

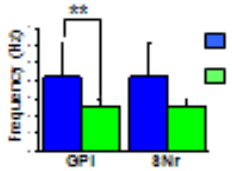



b. Evolution of the FR for the 500ms before and after the EEG spike during ictal period




2. Firing Pattern : percentage of cells that became oscillatory during ictal period

3. Oscillatory frequencies :comparison between frequency of cell oscillations and EEG spike during ictal period




4. Cells synchronisation : in the same structure

| | Interictal Period | Ictal Period | Number of pairs analysed |
|---|---|---|---|
| Gpi | 0 | 3 (36%) | 9 |
| Snr | 0 | 3 (17%) | 24 |

## Conclusions:

1. Involvement of the basal ganglia output structures during focal motor seizure
2. Strong synchronzation in Gpi

# Annexe 6 : Poster à l'American Epilepsy Society (AES, Décembre 2007)

1:Inserm U836, team 7, Grenoble institute of neurosciences, Grenoble, FRANCE
2:Neurosurgery department, CHU Michallon, University Hospital, Grenoble, FRANCE
AD[1], BP[1], NT[1], SM[1], TA[1], FB[1], ALB[2] and SC[1,2]

## Electrophysiological properties of basal ganglia input structures during focal neocortical motor seizure in monkey.

Sixty percent of epilepsies are focal, among which 40% are resistant to anti epileptic drugs and only 30% of the latter are suitable for resective surgery. Indeed, when eloquent parts of the brain like the motor cortex are involved, resective surgery cannot be performed unless unacceptable functional deficit. In this specific case of epilepsy involving the motor cortex, deep brain stimulation of the basal ganglia (BG) has been proposed as an alternative treatment. The first step to understand the implication of BG in the control of epileptic activity is to determine the influence of neocortical paroxystics spikes on the input structures of the BG (subthalamic nucleus (STN), putamen and caudate nucleus). Here, we aimed to characterize the electrophysiological properties of the BG activity during focal, acute, motor seizure, induced in two monkeys (macacus fascicularis).

The animals were equipped with a chronic recording chamber and epidural screws for EEG recording. We induced on demand focal motor seizure by injecting penicillin (7-40 µg) in the motor cortex. We recorded before (baseline) and after penicillin injection (inter ictal and ictal periods) the extracellular multi-sites activities of STN, caudate and putamen. Our set up allowed us to record simultaneously the BG extracellular activities with 4 electrodes concomitant to epidural EEG activity. We studied the firing rate (FR), the firing pattern (FP) based on the analysis of the interval interspike histogram and the autocorrelogram. Oscillatory activities were assessed based on the study of the power spectra of spikes train. In addition, we looked at the synchronization between BG extracellular and spikes activities and between pairs of BG neurons using the stimulus histogram and the cross correlogram.

A total number of 79, 41 and 92 neurons were recorded respectively in STN, caudate and putamen. During seizure, the FR was significantly increased compared to baseline and compared to interictal period in STN (27.46±20.65 vs 14.57±12.75; $p<0.01$ and 16.93±13.67; $p<0.01$, respectively) and in putamen (18.80±16.08 vs 6.17±6.26; $p<0.0001$ and 11.19±13.53; $p<0.05$, respectively). In caudate, the ictal FR did not differ compared to baseline and to interictal period (5.07±3.48 vs 6.31±3.66; $p>0.5$ and 6.77±5.11; $p>0.1$, respectively). The analysis of FP showed that 50 % of cells in STN, 24% in putamen and only 13% in caudate changed their FP from an irregular pattern in inter ictal period to a burst pattern during the seizure. During ictal period 30%, 57% and 3% of pairs of STN, putamen and caudate neurons became highly correlated. In addition 65%, 62% and 23% of cells in STN, putamen and caudate showed a strong synchronisation with cortical activity.

We conclude that the modification of the FR and FP during seizure associate with the increase of oscillatory activity and cell synchronisation for STN and putamen point to a robust reorganization of BG circuitry during focal motor seizure. However, our data suggest that the caudate in not involved in this network.

# Electrophysiological activities of basal ganglia input structures during focal neocortical motor seizures in monkey.

3.030

A. Devergnas[1], B. Piallat[1], N. Torres[1], S Michallat[1], T Askenova[1], F. Berger[1], AL. Benabid[2], S Chabardes[1,2].

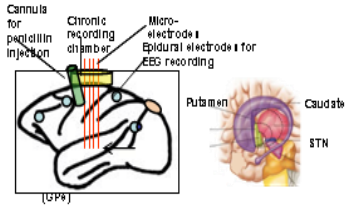
1:Inserm U836, team 7, Grenoble Institute of Neurosciences. 2:Neurosurgery department, University Hospital, Grenoble, FRANCE.

## Introduction:

In patients suffering from focal motor epilepsy, resective surgery cannot be performed without creating unacceptable postoperative functional deficit. Electrical stimulation of basal ganglia (BG) has been proposed as an alternative technique for resective surgery. In order to better understand how BG are involved during motor seizures, we studied the reciprocal relationships between neocortical ictal spikes and extracellular activities of the input structures of the BG, mainly the subthalamic nucleus (STN), the putamen and the caudate nucleus in two monkeys.

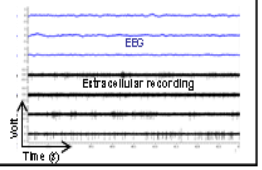
Methods: The 2 monkeys' care and surgical procedures were in accordance with the INSERM guidelines for use and care of laboratory animals in research.

Surgery: Chronic recording chamber, epidural screw electrodes and cannula for penicillin injection were attached to the skull under deep Ketamine anesthesia in aseptic conditions. Location of the chamber was determined with the aid of stereotactic ventriculographic landmarks. Location of motor cortex was determined by cortical electrical stimulation.




Seizures inductions: a single injection of 7-40 µl of penicillin (PG) in the motor cortex

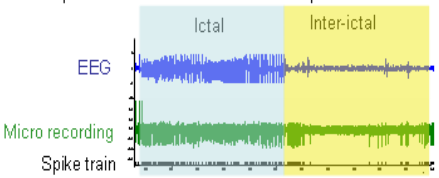
Micro-recording:
Simultaneous recording:
- 3 locked epidural EEG monitoring
- 4 extracellular recording channels



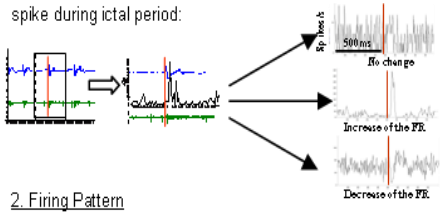

## Analysis of cell activities:

2 Firing rate

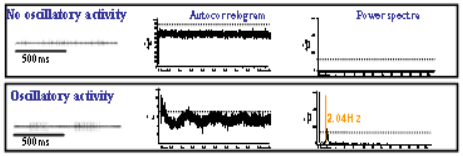
a. Comparison between interictal and ictal period




b. Evolution of the FR for the 500ms before and after the EEG spike during ictal period:

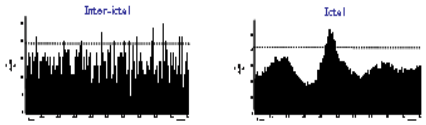



2. Firing Pattern



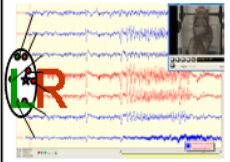

3. Oscillatory frequencies by the power spectra

4. Cell synchronisation by the cross-correlogram




## Results

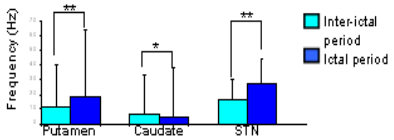
1.Seizure induced by Penicillin



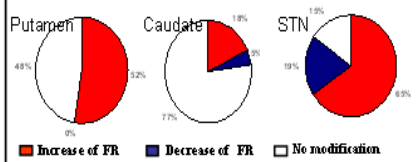
Single cortical injection of PG induced focal neocortical seizures, (1/5min) that lasted about 20s.
EEG: polyspikes located around the site of PG injection
Clinic: controlateral clonic arm and face contraction synchronized with EEG spikes.

1.Firing rate :

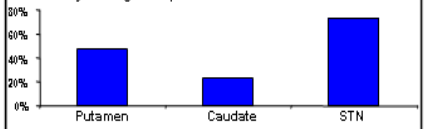
a.Comparaison between interictal and ictal period:
Wilcoxon matched-pairs test * : p<0.05 ; ** : p<0.01



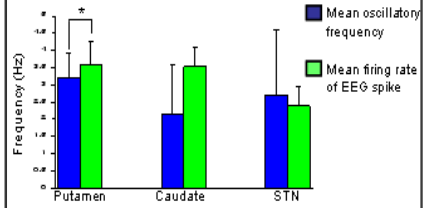

b. Evolution of the FR for the 500ms before and after the EEG spike during ictal period:




2. Firing Pattern : percentage of cells that became oscillatory during ictal period




3. **Oscillatory frequencies** :comparison between frequency of cell oscillations and EEG spike during ictal period




4. Cells synchronisation : in the same structure

| | Interictal Period | Ictal Period | Number of pairs analysed |
|---|---|---|---|
| Putamen | 0 | 12 (57%) | 21 |
| Caudate | 0 | 1 (3%) | 30 |
| STN | 0 | 12 (30%) | 40 |

## Conclusions:

1. Involvement of the basal ganglia input structures during focal motor seizure
2. Poor implication of the Caudate
3. Variability of modification between structures

# Annexe 7 : Modification de l'activité électrophysiologique des structures d'entrée des ganglions de la base lors des crises focales motrices chez le primate.

A. Devergnas(1), B. Piallat(1), N. Torres(1), S. Michallat(1),T. Aksyonova(1), A.L. Benabid(2), F. Berger(1), S. Chabardes(1-2). (1).Inserm U836 équipe 7, 38000 Grenoble, (2) service de neurochirurgie CHU 38000 Grenoble.

Dans le cas des épilepsies focales motrices pour lesquels la chirurgie résective n'est pas indiquée, la stimulation à haute fréquence a été proposée comme une technique alternative. Afin de mieux comprendre le rôle des ganglions de la base (GGB) dans ce type de crises néocorticales motrices, il faut tout d'abord déterminer l'impact des décharges néocorticales paroxystiques sur les structures d'entrées des GGB. Nous avons caractérisé les propriétés électrophysiologiques des neurones du striatum et du noyau subthalamique durant des crises focales motrices aigues induites sur deux primates (Macaques Fascicularis).

Les animaux étaient équipés avec une chambre d'enregistrement chronique et des électrodes épidurales pour un enregistrement EEG. Nous pouvions induire des crises focales motrices à la demande par injection de pénicilline (7-40µg) dans le cortex moteur. Nous avons enregistre simultanément l'activité EEG et l'activité extracellulaires des GGB (grâce à 4 microélectrodes). Les analyses de l'interval interspike histogramme et de l'autocorrelograme nous ont permis de quantifier le taux de décharge moyen (FR) et le mode de décharge (FP). L'activité oscillatoire était basée sur l'étude du power spectra du spike train. De plus, nous avons regardé la synchronisation entre l'activité des GGB et l'activité EEG durant les crises mais également entre les paires de cellules des GGB grâce à un stimulus histogramme et un cross correlogramme.

Un total de 79, 41 et 92 neurones ont été enregistrés respectivement dans NST, le noyau caudé et le putamen. Une augmentation significative du FR du NST et du putamen a été trouvé par rapport à la période interictale (27.46±20.65 vs16.93±13.67; $p<0.01$ et 18.80±16.08 vs11.19±13.53; $p<0.05$, respectivement) alors qu'aucun changement significatif n'a été trouvé dans le noyau caudé L'analyse du FP a montré que 50% des cellules du NST, 24% du putamen et seulement 13% du caudé sont passées d'un pattern irrégulier pendant la période interictale à un pattern bursté durant les crises. Pendant cette période ictale, 30%, 57% et 3% des paires de cellules du NST, du putamen et du noyau caudé se synchronisaient entre elles. De plus 65%, 62% et 23% des cellules de NST, du putamen et du noyau caudé avaient une forte synchronisation avec l'activité corticale.

La modification du FR et du FP durant les crises associé à l'augmentation de l'activité oscillatoire et des synchronisation cellulaire du NST et du putamen laissent penser que, tout comme dans le cas des crises absences, il existe une réorganisation du circuit des GGB durant les crises focales néocorticales motrices. Cependant, l'absence de diminution de la décharge des neurones striataux (seuls les neurones du noyau caudé diminuent leur activité durant les crises) comme récemment décrit chez le rat GAERS suggèrent la mise en place de mécanismes différents dans les crises néocorticales et peut être de nouvelles implications thérapeutiques.

# Annexe 8 : Poster à la Fédération Européenne des Neurosciences (FENS, Juin 2008)

Electrophysiological properties of basal ganglia during focal neocortical motor seizures in monkey.

Devergnas A. (1), Piallat B. (1), David O. (2), Torres N. (1), Michallat S. (1), Berger F. (1, 3), Benabid
A. L. (1, 3) & Chabardes S. (1, 3)
(1) INSERM U836, équipe 7, Grenoble, France; (2) INSERM U836, équipe 5, Grenoble, France; (3)
CHU, Grenoble, France

The first step to understand the implication of the basal ganglia (BG) in the control of epileptic activity, is to determine the impact of neocortical paroxysmal discharges on the BG activity. We aimed to characterize the electrophysiological properties of the striatum the subthalamic nucleus (STN), the external and internal part of the globus palllidus (GPe and GPi) and the substantia nigra pars reticulata (SNr) during focal, motor seizure, induced in two monkeys in whompenicillin injection was performed in the motor cortex. The animals were equipped with a chronic recording chamber and epidural screws for EEG recording. We recorded simultaneously during inter-ictal and ictal period the EEG activities (3 channels) and, with 4 micro-electrodes, either extracellular units activities or local field potential (LFP).
Concerning the activity of units, the firing rate of neurons of the GPe, the putamen and the STN displayed significant increase during ictal period. In contrast, the neuronal firing rate of the caudate was significantly decreased. Some changes of the firing mode from inter-ictal to ictal periods were observed and characterized by a switch from an oscillatory pattern during the ictal period in STN, GPi and SNr and by an increase of the oscillatory frequency in all the structures, except the caudate. The ictal period was also characterised by a significant increased of synchronized pairs of neurons, in the putamen, STN, GPe and GPi. In addition, analysis of LFP revealed that the input structures (striatum and STN) were more synchronised with EEG activity than were the output structures (GPi and SNr). We conclude that these major modifications constitute an evidence of BG reorganization during focal motor seizure. The discrepancy between the activities of input and output BG may have some consequences on the propagation or arrest of seizure. This study shed new light on structures which may be of potential therapeutical interest in focal motor epilepsy.

# Electrophysiological properties of basal ganglia (BG) during focal motor seizure in monkey

A Devergnas(1), B Piallat(1), O David(2), N Torres(1), S Michallat(1), F Berger(1,3), AL Benabid(1,3), S Chabardès(1,3)
(1)equipe 7, (2)equipe 5,GIN - Inserm U836 Université Grenoble 1, France and (3)CHU, Grenoble, France
http://neurosciences.ujf-grenoble.fr / annaelle.devergnas@ujf–grenoble.fr

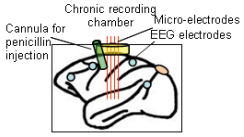
**Abstract : 050.8**
**Poster: C.39**

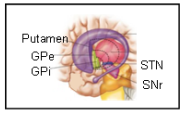
## Introduction

The first step to understand the implication of the BG in the control of focal motor seizure, is to determinate the impact of paroxysmal discharges on the BG activity. We proposed to characterize the electrophysiological properties of the subthalamic nucleus (STN), the putamen, the external and internal part of the pallidum (GPe and Gpi) and the substantia nigra pars reticulata (SNr) during focal motor seizures, induced by penicillin, in 2 monkeys.

## Methods

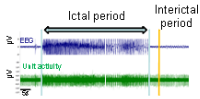
Animals were equipped with a chronic recording chamber and epidural screw EEG electrodes. During interictal and ictal period, we recorded simultaneously the EEG activities and either extracellular unit activities or local field potential (LFP) with 4 micro-electrodes.



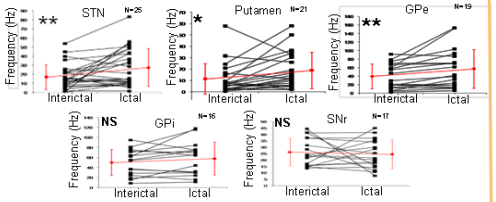

## Results

### Cellular actvities

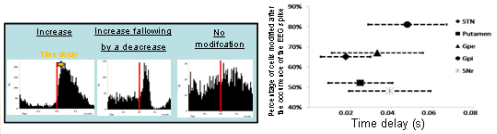



Simultaneous recording of EEG and unit activities

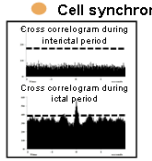
**Global firing rate (FR) during interictal and ictal periods (Mean firing rate is represented by red dots)**




**3 Patterns of extracellular activities following a single EEG spike and delay of occurrence.**

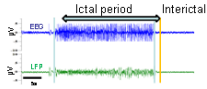



**Cell synchronisation during ictal period**



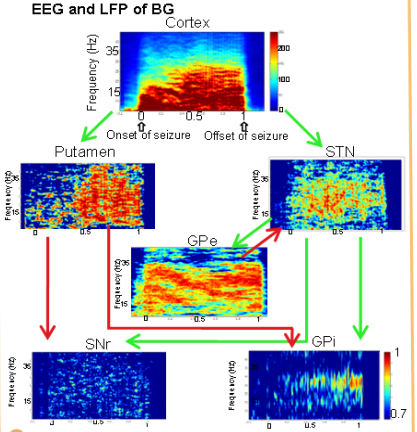

| | Inter-ictal period | Ictal period | P |
|---|---|---|---|
| STN | 0% | 30% | *** |
| Putamen | 0% | 57% | *** |
| Gpe | 0% | 60% | ** |
| Gpi | 0% | 89% | *** |
| SNr | 0% | 17% | NS |

### LFP: coherence between EEG and LFP during ictal period in the β band

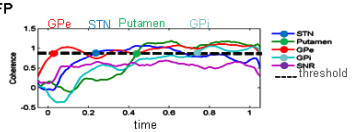



Simultaneous recording of EEG and LFP

**Schematic representation of the BG circuitry with the corresponding coherence between EEG and LFP of BG**




**Evolution of the coherence between ictal EEG and LFP**




## Conclusion

**Extracellular data show**

-A functionnal reorganization within the BG during focal motor seizure
-A variability of modification between structures
-The mean firing rate of the Gpi and SNr is not increased during seizure
-But all structures are sequentially involved during seizure with a modification of the firing rate after the EEG spike
-An hypersynchronisation mainly in Gpi,Gpe, Putman and possibly in STn (and not in SNr).

**LFP data show**

An involvment of the BG structures during the seizure
-A strong and early coherence between the motor cortex and the STN/GPe loop, at the onset and all along the seizure
-A delayed coherence with the putamen and Gpi
-No coherence between SNr and EEG all along the seizure

**Preliminary conclusion**

**→Imbalance between the BG pathways at the onset of seizure which can facilitate the propagation of the seizure**
**→The seizure stops when the GPI becomes synchronized with the cortex in the beta band which might »reset » the circuitry.**

This work was supported by the « Fondation Avenir » and by Medtronic Europe.

# Annexe 9 : Poster à l'American Epilepsy Society (AES, Décembre 2008)

IS THE STRIATO-PALLIDAL CIRCUIT A KEY STRUCTURE IN THE CONTROL OF FOCAL MOTOR EPILEPSY?

**Authors:** Annaelle Devergnas, B. Piallat, N. Torres, O. David, S. Michallat, A. Benabid and S. Chabardes

Motor seizures can be pharmaco-resistant but resective surgery, although possible, is usually not offer as a therapeutic option because of the motor deficit that occur postoperatively and in these cases alternative therapy is required. Deep brain stimulation is supposed to be a promising therapy but requires better understanding of the physiology of new target such as basal ganglia (BG). Although BG have been proposed to be involved in the propagation and the control of seizure, the electrophysiological mechanisms underlying the control of seizure have not been yet elucidated. Here we aimed at determining the effect of neocortical seizures on BG structures involved in the motor loop. To address this issue, we used a monkey model of penicillin-induced cortical motor epilepsy. Extra cellular activities (ECA) and local field potential (LFP) of the putamen, subthalamic nucleus (STN), external and internal part of the globus palllidus (GPe and GPi) were all recorded simultaneously with EEG.

**METHODS:**

Two monkeys were equipped with a recording chamber, epidural screw for EEG recording and a cannula inserted in the motor cortex. Awake monkeys were placed on a restrain chair and motor seizures were induced using single injection of 10-40 µl of Penicillin G injected through the cannula in the motor cortex. Electro-clinical motor seizures arose every 1-2minutes and usually lasted 20seconds.

**RESULTS:**

During the ictal period, ECA of BG structures were characterised by: 1) an increase of the firing rate (FR) in all nuclei exception of the GPi; 2) the appearance of an oscillatory firing mode in STN and GPi and 3) an increase of the oscillatory frequency in all structures. Furthermore, the frequency oscillation of the putamen and GPi were lower and higher respectively compared to the FR of spikes EEG. Using time frequency analyses of the LFP, obtained during ictal period, we showed an increase of the power of oscillations in the delta and beta band in all the structures. The coherence analysis between EEG and STN, GPE activities, showed a strong relationship during all the duration of the seizure in the delta and beta band. In the putamen, the coherence in the delta band appeared at the onset of the seizure while in the beta band, the coherence was significant only in the middle of the seizure. In GPi, the coherence in the delta and beta band appeared just at the end of the seizure.

**CONCLUSIONS:**

We conclude that these major modifications constitute an evidence of BG reorganization during focal motor seizure. The fact that oscillatory frequency in the putamen and GPi differ with the cortical EEG frequency and that the coherence between GPi, the Putamen and the cortex appears only at the end of the seizure (especially for GPi, while it appears at the onset of the seizure for the STN and GPe) might create an imbalance between the direct and the indirect BG pathway at the onset of seizure, facilitating its propagation. Whether the modulation of BG will restore a balance between the 2 systems, leading to a cessation of the seizure, is still a scientific and therapeutical challenge.

# Is the striato-pallidal circuit a key structure in the control of focal motor epilepsy?

A Devergnas(1), B Piallat(1), O David(2), N Torres(1), S Michallat(1), F Berger(1,3), AL Benabid(1,3), S Chabardès(1,3)
(1)equipe 7, (2)equipe 5,GIN - Inserm U836 Université Grenoble 1, France and (3)Neurosurgery department, CHU, Grenoble, France
http://neurosciences.ujf-grenoble.fr / annaelle.devergnas@ujf-grenoble.fr

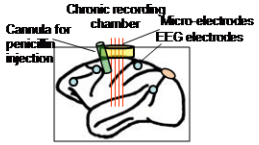
**Abstract :** 503009
**Poster:** 3.007

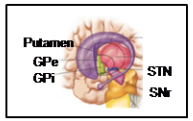
## Introduction

The first step to understand the implication of the Basal Ganglia (BG) in the control of focal motor seizure, is to determinate the impact of paroxysmal discharges on the BG activity. We proposed to characterize the electrophysiological properties of the subthalamic nucleus (STN), the putamen, the external and internal part of the pallidum (GPe and Gpi) and the substantia nigra pars reticulata (SNr) during focal motor seizures, induced by penicillin, in 2 monkeys.

## Methods

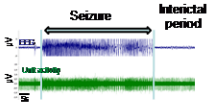
Animals were equipped with a chronic recording chamber and epidural screw EEG electrodes. During interictal and ictal period, we recorded simultaneously the EEG activities and either extracellular unit activities or local field potential (LFP) with 4 micro-electrodes.



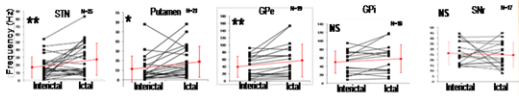

## Results

### Cellular actvities

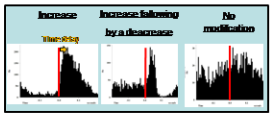


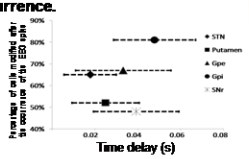

Simultaneous recording of EEG and unit activities

**Global firing rate (FR) during interictal and ictal periods (Mean firing rate is represented by red dots)**

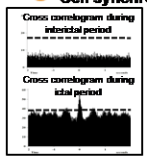



**3 Patterns of extracellular activities following a single EEG spike and delay of occurrence.**



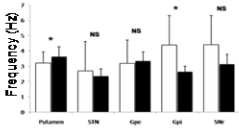

**Cell synchronisation during seizure**



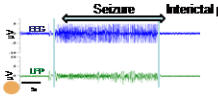

| | Inter-ictal period | Ictal period | P |
|---|---|---|---|
| STN | 0% | 30% | *** |
| Putamen | 0% | 57% | *** |
| Gpe | 0% | 60% | ** |
| Gpi | 0% | 89% | *** |
| SNr | 0% | 17% | NS |

**Comparison between cells oscillatory frequency and the frenquency of EEG spike**

- ☐ oscillatory frequency of cells
- ■ frequency of EEG spikes

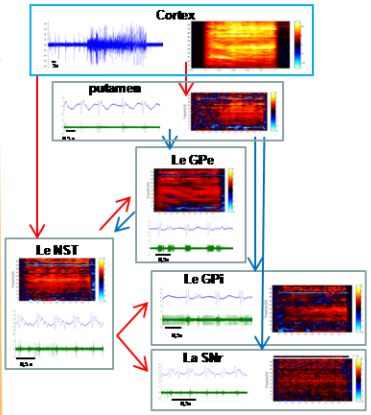



### LFP: coherence between EEG and LFP during seizure

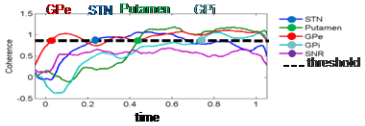



Simultaneous recording of EEG and LFP

**Schematic representation of the BG circuitry with the corresponding coherence between EEG and LFP**




**Evolution of the coherence between ictal EEG and LFP**




## Conclusions

**Extracellular data show**

-A variability of modification among structures
-The mean firing rate of BG is increased except for the Gpi and the SNr
-In Gpi, EEG spikes induce an abrupt activation of the neurons followed by an inhibition
- All structures are sequentially involved during seizure with a modification of the firing rate after the EEG spike, the Gpi being the last structure involved.
-An hypersynchronisation in all BG nuclei except the SNr and the Gpi is the most synchronized structure
-Futhermore, neuronal oscillation frequency in Gpi and Putamen is significantly different compared to spikes EEG frequency.

**LFP data show**

An involvment of the BG structures during the seizure
-A strong and early coherence between the motor cortex and the STN/GPe loop, at the onset and all along the seizure
-A low coherence between SNr and EEG all along the seizure
-A delayed coherence with the putamen and Gp
-A diffence among structures to transmit the gamma band oscillation

**Preliminary conclusion**

-There is an imbalance between the BG pathways during the seizure
-The « cortico-subthalamo-nigral » pathway seems to facilitate the fast transmission of gamma band and consequently favour the propagation of the seizure
-The « cortico-putamino-pallidal » patways seems to facilitate the transmission of beta and lower gamma band, to « filtre » the higher gamma and consequently might limit the propagation of the seizure.
- Interestingly, the seizure stops when the GPI becomes synchronized with the cortex in the beta band which might shut down the cortical oscillation.

This work was supported by the « Fondation Avenir » and by Medtronic Europe.

# Annexe 10 : Des modèles animaux pour developper la chirurgie des épilepsies focales

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Neurochirurgie 54 (2008) 128–134
neurochirurgie

Rapport 2008 : Traitements chirurgicaux de l'épilepsie
Épileptogenèse focale et modèles chirurgicaux

# Des modèles animaux pour développer la chirurgie des épilepsies focales ?

# Animal models to develop surgery of focal epilepsies?

J. Pallud [a], A. Devergnas [b], S. Chabardes [b,c], A. Depaulis [b,*]

[a] *Service de neurochirurgie, centre hospitalier Sainte-Anne, université Paris-Descartes, Paris, France*
[b] *Centre de recherche Inserm U 836–UJF–CEA–CHU, institut des neurosciences, Grenoble, France*
[c] *Pôle tête, cou et chirurgie réparatrice, clinique de neurochirurgie, Grenoble, France*

Reçu le 18 février 2008 ; accepté le 19 février 2008
Disponible sur Internet le 15 avril 2008

**Abstract**

A model is a simplified preparation that reproduces only the most critical features of a disease. To be considered as a validated animal model, such an experimental preparation must fulfill three criteria: isomorphism or similarities of the symptoms; predictivity or identical pharmacological reactivity; homology or etiological similarity. In epilepsy, the use of animal models helps our understanding of physiological and pathological networks involved in the genesis, maintenance, and propagation of seizures. The animal models of epilepsy are also useful in designing and testing new surgical therapeutical strategies, in particular using deconnection or neuromodulation in drug-resistant focal epilepsies. Here we describe three animal models of focal epilepsy, adapted to addressing experimental surgery issues. Kindling consists in the regular liminar stimulation of a given brain structure in the rodent to develop a focal discharge that is secondarily generalized. The local application of epileptogenic agents such as cobalt, iron, or penicillin leads to focal discharges that do not generalize in the rodent or the primate. It is a model of focal neocortical epilepsy without secondary generalization. The focal application of kainate, an excitotoxic glutamate agonist, in the dorsal hippocampus of the adult mouse results, after a latent period, in spontaneous and recurrent focal discharges, behavioral interictal troubles, drug resistance, and histological anomalies reminiscent of hippocampal sclerosis. This constitutes a model of mesial-temporal epilepsy. Better knowledge, in these models, of the neural networks generating, propagating, and/or controlling the seizures should make it possible to design innovative surgical approaches for the treatment of drug-resistant epilepsies.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Résumé**

Un modèle est une préparation simplifiée qui ne reproduit que les caractéristiques les plus marquées d'une pathologie. Pour être considérée comme un modèle animal validé, une préparation expérimentale in vivo doit répondre obligatoirement à trois critères : l'isomorphisme ou similarité des symptômes ; la prédictibilité ou efficacité pharmacologique identique ; l'homologie ou similitude étiologique. Dans l'épilepsie, leur emploi contribue à une meilleure connaissance des circuits physiologiques et pathologiques qui sont impliqués dans la genèse, l'entretien et la propagation des crises. Les modèles animaux d'épilepsies peuvent également constituer des outils utiles pour envisager et tester de nouvelles stratégies thérapeutiques chirurgicales, notamment par déconnexions ou par neuromodulation, dans les épilepsies focales pharmacorésistantes. Dans ce chapitre, nous détaillerons trois modèles animaux d'épilepsie focale particulièrement adaptés aux problématiques chirurgicales expérimentales. L'embrasement ou *kindling,* consiste en la stimulation liminaire régulière d'une structure cérébrale donnée chez le rongeur afin d'engendrer une décharge focale secondairement généralisée. L'application locale d'agents épileptogènes, comme le cobalt, le fer ou la pénicilline, engendre des décharges focales non propagées chez le rongeur et le primate. Elle constitue donc un modèle d'épilepsie néocorticale focale sans généralisation secondaire. L'application focale d'acide kaïnique, un agoniste glutamatergique excitotoxique, dans l'hippocampe dorsal de la souris adulte engendre, après une période de latence, des décharges focales, spontanées et récurrentes, des anomalies comportementales intercritiques, une pharmacorésistance,

* Auteur correspondant. Équipe 9 : dynamique des réseaux synchrones épileptiques, faculté de médecine, université Joseph-Fourier, domaine de la Merci, 38706 La Tronche cedex, France.
*Adresse e-mail :* Antoine.depaulis@ujf-grenoble.fr (A. Depaulis).

0028-3770/$ – see front matter © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.neuchi.2008.02.015

ainsi que des anomalies histologiques très proches de la sclérose hippocampique. Elle constitue donc un modèle d'épilepsie mésiotemporale. Une meilleure connaissance, dans ces modèles, des circuits nerveux qui génèrent, propagent ou contrôlent les crises, permet d'envisager de nouvelles approches chirurgicales dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Keywords:* Animal models; Epilepsy surgery; Epileptogenic networks

*Mots clés :* Modèle animal ; Chirurgie de l'épilepsie ; Réseaux épileptogènes

## 1. Introduction

La connaissance des circuits et des mécanismes impliqués dans la genèse, l'entretien et la propagation des crises d'épilepsie a beaucoup progressé au cours des dernières années. Cela a été rendu possible, en partie, par le développement et la caractérisation de nouveaux modèles animaux « chroniques » d'épilepsie. Ces modèles, où les crises apparaissent de façon spontanée et récurrente, se sont avérés particulièrement utiles pour comprendre les mécanismes physiopathologiques de la forme d'épilepsie auxquels ils correspondent. Ils sont d'ailleurs souvent employés dans la recherche pharmacologique, se révélant très prédictifs de l'efficacité antiépileptique de nouvelles molécules (Perucca et al., 2007). À l'inverse, peu de modèles animaux d'épilepsie ont été utilisés jusqu'à présent, pour développer de nouvelles approches chirurgicales à visée thérapeutique. En effet, en neurochirurgie, l'emploi de modèles animaux, généralement développés chez le rongeur, apparaît d'un intérêt limité pour le développement de nouvelles techniques chirurgicales de résection, tant l'anatomie macroscopique diverge de celle de l'homme (Andersen et al., 2007; Sultan et Glickstein, 2007). Cependant, dès lors qu'un modèle animal implique des circuits nerveux dont l'organisation et/ou la dynamique est similaire à celle rencontrée en pathologie humaine, il permet une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse, l'entretien, la propagation et/ou le contrôle des crises. De tels modèles, peuvent ainsi, en théorie, être utiles au développement d'approches chirurgicales novatrices, de résection, de déconnexion ou de neuromodulation, visant à interrompre ou à perturber les circuits nerveux qui sont à l'origine des crises et de leur entretien.

Dans cet article, nous rappellerons brièvement les critères auxquels doit répondre une préparation expérimentale in vivo pour être considérée comme un modèle animal validé d'épilepsie. Puis, après avoir ciblé les caractéristiques requises d'un modèle animal d'épilepsie en fonction de la problématique chirurgicale posée, nous présenterons trois préparations qui apparaissent les plus adaptées à la mise au point d'approches chirurgicales novatrices dans l'épilepsie focale pharmacorésistante.

## 2. Critères de validation d'un modèle animal d'épilepsie

De façon générale, un modèle animal se définit comme une préparation simplifiée qui permet d'étudier, dans les conditions du laboratoire, la physiopathologie et le traitement d'une maladie (Depaulis, 2003). Dans le souci de pouvoir extrapoler chez l'homme les résultats acquis, le modèle animal doit répondre à trois critères :

- l'isomorphisme ou similarité des symptômes ;
- la prédictibilité ou efficacité pharmacologique identique ;
- l'homologie ou similitude étiologique.

Dans le cas de l'épilepsie, les analyses comportementales et électroencéphalographiques détaillées, ainsi que l'analyse ontogénétique, permettent de déterminer la forme d'épilepsie humaine à laquelle le modèle s'identifie le mieux. Concernant le critère d'isomorphisme, il est important que la comparaison prenne en compte les différences d'espèce. Par exemple, les comportements mais aussi les rythmicités des activités neuronales peuvent être affectés de façon très différente chez les rongeurs. Le critère de prédictibilité est, en revanche, plus facile à valider en raison de l'existence de nombreux médicaments antiépileptiques récemment développés. En effet, la spécificité de certains médicaments pour une épilepsie donnée ou, à l'inverse, les effets aggravants observés sur des formes particulières d'épilepsie permettent d'affiner la validation de ce critère (Depaulis, 2003). De même, la pharmacorésistance du modèle est sans doute un paramètre important dans le cas de la modélisation d'une forme réfractaire d'épilepsie (Löscher, 1997). Enfin, le critère d'homologie est sans doute le plus difficile à valider étant donné le manque de connaissance sur l'étiologie de la plupart des épilepsies. La similitude des événements précipitants (état de mal épileptique partiel), des facteurs déclenchants (stimulation lumineuse intermittente, changement d'état de veille), des circuits nerveux impliqués (boucle thalamocorticale, circuits limbiques), d'atteintes morphologiques (sclérose hippocampique), voire de facteurs génétiques (mutations de gènes codant pour des canaux ioniques), permettent cependant d'approcher ce critère.

Il est important de rappeler qu'un modèle est avant tout une préparation simplifiée qui ne reproduit que les caractéristiques les plus marquées d'une pathologie. L'intérêt d'un modèle donné réside essentiellement dans la possibilité qu'il offre de répondre à certaines questions. Ainsi, il n'existe pas de « modèle idéal » d'une pathologie donnée, mais des modèles plus ou moins adaptés à la question posée par l'expérimentateur.

## 3. Quels modèles animaux pour la chirurgie de l'épilepsie ?

Plusieurs modèles animaux ont été décrits depuis le début des années 1960, essentiellement chez le rongeur, mais également chez certains primates. On peut distinguer les modèles de crises d'épilepsie qui utilisent des animaux sains chez les-

Tableau 1
Exemples de modèles animaux d'épilepsie chronique à crises spontanées et récurrentes
Table 1
Examples of animal models of chronic epilepsy with spontaneous and recurrent seizure

| Formes de crises d'épilepsie | | Modèles animaux |
|---|---|---|
| Généralisées | Non convulsives | GAERS<br>WAGRij<br>Souris lh/lh |
| | Convulsives | GEPR<br>Papio papio<br>Gerbille de Mongolie |
| Focales | Avec de rares ou sans généralisations | Toxine tétanique<br>Acide kaïnique intrahippocampique<br>Dysplasie corticale |
| | Avec généralisations | Embrasement (kindling)<br>Acide kaïnique intrapéritonéal<br>Pilocarpine intrapéritonéal |

quels une crise, souvent unique, est induite par l'injection d'un convulsivant ou par une stimulation électrique unique (Holmes, 2007). Le caractère artificiel et unique de ces crises limite considérablement l'interprétation des résultats car de tels modèles ne peuvent rendre compte de l'état de dysfonctionnement du cerveau permettant la survenue des crises, ni de la plasticité cérébrale résultant de leur répétition. Aussi, au cours de ces dernières années, les modèles animaux où des crises récurrentes peuvent être observées de façon spontanée et durable ou à la suite d'une manipulation unique ou répétée ont été privilégiés (Depaulis, 2003). Même s'il n'est pas toujours aisé de faire correspondre chacun de ces modèles animaux à une forme particulière de crise d'épilepsie chez l'homme, une classification peut en être faite, s'inspirant des classifications cliniques et prenant en compte, en particulier, le caractère focal ou généralisé des crises (Tableau 1). Même si les modèles d'épilepsie avec crises généralisées présentent un intérêt pour le développement des stratégies thérapeutiques de neuromodulation comme la stimulation intracérébrale (Feddersen et al., 2007), ce sont plutôt les modèles d'épilepsie focale qui s'avèrent intéressants pour développer de nouvelles techniques chirurgicales ou de nouvelles approches à visée curative, comme les techniques de déconnexions sélectives.

Pour qu'un modèle animal d'épilepsie validé présente un intérêt pour de telles problématiques chirurgicales, il doit obligatoirement satisfaire les propriétés suivantes :

- survenue de décharges critiques focales spontanées et récurrentes avec ou sans généralisation secondaire ;
- existence d'un foyer générateur dans des structures corticales ou limbiques bien définies.

D'autres critères peuvent également être intéressant comme l'existence d'une anomalie morphologique identifiée ou encore une pharmacorésistance avérée.

## 4. Exemples de modèles animaux d'épilepsie focale

### 4.1. Embrasement

L'embrasement ou *kindling* traduit l'aggravation progressive des crises d'épilepsie à la suite de stimulations électriques répétées intracérébrales (Goddard, 1967). La stimulation électrique liminaire quotidienne ou biquotidienne de certaines structures cérébrales (amygdale, hippocampe, cortex piriforme, cortex entorhinal) induit initialement une postdécharge de pointes et de pointe-ondes qui reste locale et qui ne dure que quelques secondes (Racine, 1972). Avec la répétition des stimulations, cette postdécharge s'étend à d'autres structures et, en particulier, au néocortex, sa durée augmentant pour atteindre généralement une à deux minutes. Les modifications comportementales des animaux concomitantes aux postdécharges évoluent considérablement au cours de la procédure d'embrasement. Lors des toutes premières stimulations, les animaux ne présentent qu'un bref arrêt comportemental, accompagné de quelques mâchonnements. Après quelques séances de stimulations, ils présentent des clonies de la tête puis des membres. Enfin, lorsque les stimulations répétées engendrent une généralisation de la décharge, il est observé un redressement de l'animal avec des chutes. Cette progression en différents stades est utilisée pour quantifier l'évolution de la gravité des crises chez le rat (Racine, 1972). Les médicaments antiépileptiques sont presque tous efficaces sur les crises observées dans ce modèle, qu'ils soient testés à la fin du protocole d'embrasement, lorsque les crises sont généralisées, ou lorsque les animaux ne présentent qu'un stade intermédiaire. Ainsi, la carbamazépine, le valproate® et les benzodiazépines suppriment ou réduisent les postdécharges. En revanche, la phénytoïne et l'éthosuximide sont sans effet (Silver et al., 1991). L'ensemble de ces caractéristiques fait de l'embrasement des structures limbiques chez le rat un modèle chronique de crises focales secondairement généralisées. Du fait de la possibilité de déclencher les crises « à la demande » et de pouvoir les quantifier avec précision aussi bien sur le plan comportemental qu'électrique, l'embrasement est donc un modèle très intéressant pour étudier la généralisation secondaire d'une crises focale et, de façon plus générale, les mécanismes de plasticité impliqués dans l'épileptogenèse (Bertram, 2007; McNamara, 1984).

L'embrasement a été peu utilisé pour mettre au point de nouvelles approches chirurgicales, y compris chez le primate. Cependant, l'emploi de ce modèle chez le lapin a permis d'apporter des renseignements sur le mécanisme d'action des transsections sous-piales multiples proposées par Morrell et al. pour le traitement des épilepsies focales pharmacorésistantes dont le foyer épileptogène se situait dans des aires cérébrales non accessibles à la chirurgie de résection (Morrell et al., 1989; Sugiyama et al., 1995). Ainsi, la réalisation de transsections sous-piales multiples entraîne une réduction des postdécharges engendrées ainsi qu'une diminution de leur propagation. Cela a montré l'implication des connexions interrompues dans la synchronisation des populations neuronales mais également dans la propagation des décharges (Sugiyama et al., 1995).

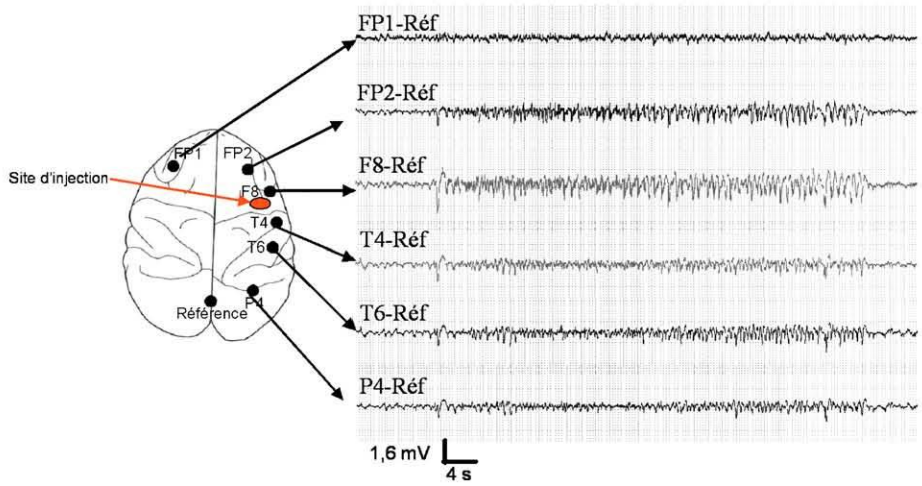



Fig. 1. Enregistrement électrique d'une décharge focale néocorticale survenant quelques minutes après l'injection de Pénicilline G® sur le cortex moteur primaire chez le singe (Macaca *fascicularis*). La décharge de pointes et pointes ondes est visible principalement au niveau des électrodes FP2 et F8, situées immédiatement en avant et en regard, respectivement, du site d'injection de la Pénicilline G®. Les crises, très stéréotypées, sont représentées par des pointes synchrones de grande amplitude associées à des contractions controlatérales de la patte antérieure et de la face. Elles surviennent ensuite spontanément à une fréquence d'environ 1 crise par minute pendant une durée de 24 à 48 heures.

Fig. 1. Electrical recordings of a focal motor seizure occurring several minutes after a single injection of Penicillin G® in the motor cortex of a monkey. Spikes are mainly recorded on FP2 and F8 recording electrodes, located directly in front of the site of Penicillin G® injection. The seizures are stereotyped and are made up of high-amplitude poly-spikes correlated with contractions and jerks of the anterior, contralateral limb and orofacial region. Seizures can reoccur once a minute for 24 to 48 h.

### 4.2. *Application locale d'agents épileptogènes*

Chez le rongeur, les épilepsies focales néocorticales sont difficiles à modéliser, du fait de leur hétérogénéité en durée et en sévérité, ainsi que leur propension à la propagation régionale voire hémisphérique. L'application sur le néocortex de cobalt ou de fer permet cependant d'obtenir des crises spontanées relativement focales (Trottier et al., 1988; Chang et al., 2004).

Chez les gros mammifères, le caractère focal est plus facilement obtenu et les crises engendrées présentent souvent une sémiologie proche de celle observée en pathologie humaine (Kopeloff et al., 1950; Ribak et al., 1998). Chez le primate subhumain, l'application de crème d'alumine à la surface du néocortex moteur primaire produit, au bout de deux à quatre mois, des crises spontanées motrices très focales ayant une sémiologie électrique et clinique reproductible. Ce modèle semble donc très intéressant, en théorie, pour tester de nouvelles techniques neurochirurgicales. Cependant, les difficultés inhérentes à la manipulation et la gestion de primates, la lenteur de mise en place du modèle, le devenir imprévisible des crises (aggravation progressive, disparition spontanée) rendent ce modèle difficile à maîtriser en pratique dans la plupart des équipes.

La Pénicilline G® (PG) a des propriétés proconvulsivantes connues depuis longtemps, de par son action antagoniste GABAergique et a été largement utilisée pour étudier les mécanismes de l'épileptogenèse au niveau cortical, notamment chez le chat (Gloor, 1969) et le lapin (Devaux et al., 1996). Dans une perspective expérimentale neurochirurgicale, l'application de PG sur le néocortex de lapin a été utilisée pour tester l'efficacité antiépileptique de photolésions corticales multiples par laser, en alternative aux transsections sous-piales (Devaux et al., 1996). Chez le rongeur et le primate, l'injection intracorticale unique de PG provoque des crises néocorticales focales, qui surviennent de façon itérative durant 48 à 72 heures (Chabardes et al., 2008). Les crises produites par la PG sont stéréotypées dans leur durée et leur séméiologie, y compris chez le rat. Chez le primate subhumain, ces crises surviennent dans les minutes qui suivent le début de l'injection et peuvent durer un à deux jours, sans généralisation secondaire. Elles associent, de façon controlatérale au site d'injection, des activités électriques synchrones de pointes ou de pointes-ondes de grande amplitude à des clonies de la patte antérieure ou de la face en fonction de la zone d'injection, sur une durée de 10 à 40 secondes (Fig. 1). Leur caractère très focal est remarquable, perdure dans le temps et peut être répété pendant plusieurs sessions. L'absence de lésion histologique corticale observée après des injections répétées est un avantage certain, limitant le risque de variabilité des crises d'une session d'injection à l'autre. Ces crises, bien que sensibles aux principaux antiépileptiques (diazépam, phénytoïne), ne sont pas bloquées par l'administration de thiopental. Ce modèle semble donc prometteur pour développer des nouvelles alternatives chirurgicales pour les épilepsies néocorticales focales. Par exemple, dans ce modèle, le rôle des ganglions de la base durant les crises motrices est étudié ainsi que l'effet thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde (Devergnas et al., 2007).

### 4.3. *Application locale d'acide kaïnique chez le rongeur*

Plusieurs modèles animaux d'épilepsie mésiotemporale (EMT), essentiellement chez le rat, sont basés sur les conséquences, à la fois anatomiques et fonctionnelles, qui résultent d'un état de mal induit par un traitement pharmacologique systémique (White, 2003). Cependant, ces modèles ne reproduisent généralement qu'une partie des caractéristiques de l'EMT et, en particulier, ne présentent pas de pharmacorésistance particulière. De plus, le caractère souvent multifocal des crises

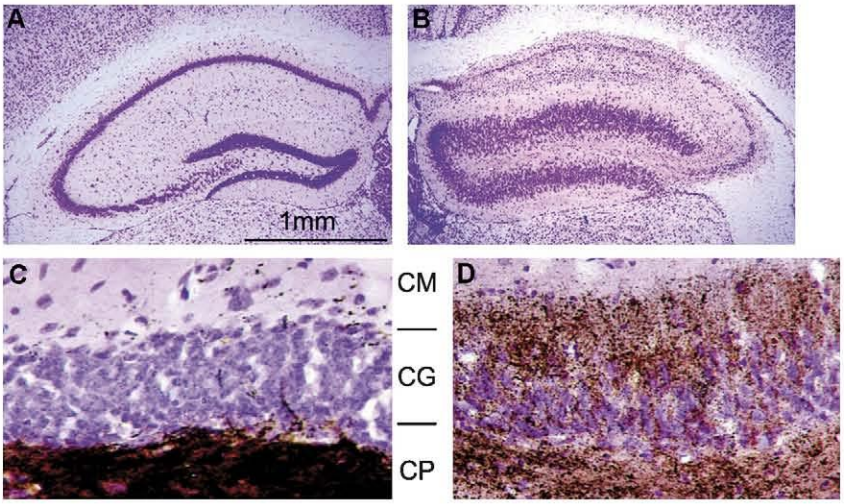



Fig. 2. Dispersion des cellules granulaires dans le modèle d'épilepsie mésiotemporale chez la souris adulte mise en évidence 35 jours après l'injection intrahippocampique d'acide kaïnique (**B**) par rapport au contrôle (**A**). Coloration violet de crésyl. Grossissement × 10. Bourgeonnement rétrograde aberrant des fibres moussues dans la couche moléculaire du gyrus denté dans le modèle d'épilepsie mésiotemporale chez la souris adulte mis en évidence 35 jours après l'injection intrahippocampique d'acide kaïnique (**D**) par rapport au contrôle (**C**). Coloration violet de crésyl et Timm. Grossissement × 40. CM : couche moléculaire ; CG : couche granulaire ; CP : couche polymorphe.

Fig. 2. Granule cell dispersion in the mouse model of mesial-temporal lobe epilepsy 35 days after intrahippocampal injection of kainic acid (**B**) compared to control (**A**). Violet cresyl staining. Magnification × 10. Mossy fiber sprouting into the molecular layer of the dentate gyrus 35 days after intrahippocampal injection of kainic acid (**D**) compared to control (**C**). Violet cresyl and Timm stainings. Magnification × 40. CM: molecular layer; CG: granular layer; CP: polymorph layer.

enregistrées, rend difficile leur comparaison aux données cliniques et leur pertinence dans le cas du développement d'une nouvelle technique chirurgicale. Pour pallier à ce problème, plusieurs équipes ont développé des modèles qui résultent de l'injection d'acide kaïnique (KA), un agoniste glutamatergique excitotoxique, directement au niveau d'une structure limbique. Après le travail initial basé sur l'injection de cette excitotoxine au niveau des noyaux amygdaliens chez le rat (Ben-Ari et al., 1980), d'autres groupes ont développé chez cette espèce des préparations basées sur l'injection locale de KA au niveau du cortex, de l'hippocampe ou d'autres structures limbiques (Ben-Ari et Cossart, 2000). En particulier, le groupe de Bragin et al. a caractérisé, chez le rat, les crises focales récurrentes qui se développent progressivement au cours des semaines suivant l'injection de KA dans l'hippocampe (Bragin et al., 2005). L'emploi de ces modèles d'épilepsie focale chez le rat a fourni des renseignements sur le mécanisme d'action des transsections sous-piales multiples (Hashizume et Tanaka, 1998) et a permis de montrer expérimentalement l'effet antiépileptique de la radiochirurgie en parallèle à une préservation fonctionnelle et à une absence de lésion nécrotique (Maesawa et al., 2000).

Parallèlement, une approche similaire a été réalisée chez la souris suite à l'observation de caractéristiques histologiques évoquant la sclérose hippocampique (SH) après injection unilatérale de KA dans cette structure (Suzuki et al., 1995). En effet, chez la souris adulte, une telle injection dans la partie dorsale de l'hippocampe entre la région CA1 de l'hippocampe et la couche moléculaire du gyrus denté induit de façon ipsilatérale à l'injection :

- des pertes cellulaires au niveau de CA1, de CA3 et du hile du gyrus denté ;
- une dispersion radiaire des cellules granulaires du gyrus denté ;
- un bourgeonnement des axones des cellules granulaires (fibres moussues) ;
- une astrocytose radiaire (Bouilleret et al., 1999; Suzuki et al., 1995).

La dispersion des cellules granulaires du gyrus denté s'observe de façon progressive durant les semaines qui suivent l'injection de KA (Fig. 2) et s'accompagne d'une hypertrophie des cellules granulaires. Ces modifications morphologiques

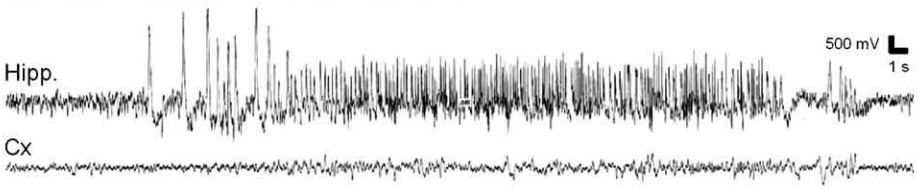



Fig. 3. Enregistrement électroencéphalographique d'une décharge focale hippocampique spontanée dans le modèle d'épilepsie mésiotemporale chez la souris adulte par injection intrahippocampique d'acide kaïnique. Hipp : Hippocampe dorsal ipsilatéral à l'injection ; Cx : néocortex ipsilatéral à l'injection.

Fig. 3. Electroencephalographic recording of a spontaneous focal hippocampal discharge in the model of mesial temporal lobe epilepsy induced by an intrahippocampal injection of kainic acid in the adult mouse. Hipp: ipsilateral dorsal hippocampus; Cx: ipsilateral neocortex.

font de ce modèle l'un des seuls à présenter des caractéristiques histologiques très proches de la SH, telle qu'on l'observe, à des degrés variables, chez les patients porteurs d'une EMT (Houser, 1990). Il est ainsi observé un développement progressif de décharges focales, spontanées et récurrentes qui sont enregistrées au cours des deux à trois semaines qui suivent l'injection de KA (Riban et al., 2002). Ces décharges spontanées restent ensuite stables durant toute la vie de l'animal et surviennent régulièrement lorsque l'animal est dans un état de veille calme, avec une durée moyenne de 15 à 20 secondes (Fig. 3). Elles sont enregistrées également au niveau de l'hippocampe controlatéral, mais sont clairement initiées dans l'hippocampe injecté (Meier et al., 2007). Elles sont généralement associées à des arrêts de l'activité et/ou de légers automatismes au niveau de la partie rostrale et ne se propagent que très rarement au cortex. Lorsque c'est le cas, l'animal présente alors des clonies de la partie antérieure du corps (Riban et al., 2002). Cette généralisation secondaire des crises reste toutefois exceptionnelle. Enfin, en période intercritique, l'animal présente des troubles comportementaux associant une hyperactivité globale ainsi qu'une réactivité accrue à la nouveauté (Bressand et al., 2005). Ainsi, ce modèle reproduit à la fois les caractéristiques histologiques, électriques et cliniques de l'EMT. En ce qui concerne sa pharmacorésistance, un premier travail a permis de suggérer que les décharges focales hippocampiques enregistrées ne sont diminuées qu'à la suite de l'administration de diazépam ou de fortes doses d'antiépileptiques classiques (Valproate®, lamotrigine) pour lesquelles des effets secondaires sont observées. L'injection de carbamazépine reste sans effet (Bressand et al., 2005; Riban et al., 2002).

Les travaux récents se sont attachés à déterminer en premier lieu les circuits générateurs des décharges, leur dynamique et les mécanismes cellulaires qui sont à l'origine de la neuroplasticité particulière de ce modèle (Heinrich et al., 2006; Meier et al., 2007; Suzuki et al., 1995). Étant donné la ressemblance de ses caractéristiques avec celles des EMT et son apparente pharmacorésistance, mais surtout en raison de l'existence de crises focales récurrentes à point de départ hippocampique, ce modèle présente un intérêt tout particulier pour étudier les connexions de la formation hippocampique qui sont impliquées dans la diffusion des décharges critiques et les conséquences liées à leur interruption. Ainsi, ce modèle a permis de mettre en évidence l'implication des connexions longitudinales de la formation hippocampique dans la genèse et l'entretien des décharges focales (Pallud et al., 2006, 2005).

## 5. Conclusions

Les modèles animaux d'épilepsie caractérisés par des crises focales récurrentes ont été jusqu'à présent peu utilisés pour développer de nouvelles approches chirurgicales. Cependant, leur emploi contribue à une meilleure connaissance des circuits physiologiques et pathologiques qui sont impliqués dans la genèse et/ou la propagation des crises, ainsi que des mécanismes qui permettent la synchronisation des populations neuronales au sein du foyer épileptique. Les modèles animaux d'épilepsies focales constituent donc des outils prometteurs pour envisager et tester de nouvelles stratégies thérapeutiques chirurgicales, notamment par déconnexions « ciblées » ou encore par neuromodulation.

## Références


Andersen, P., Morris, R., Amaral, D.G., Bliss, T., O'keefe, J., 2007. Hippocampal neuroanatomy. In: The Hippocampus Book. Oxford University Press, New York, p. 95–104.

Ben-Ari, Y., Cossart, R., 2000. Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress. Trends Neurosci. 23, 580–587.

Ben-Ari, Y., Tremblay, E., Ottersen, O.P., 1980. Injections of kainic acid into the amygdaloid complex of the rat: an electrographic, clinical and histological study in relation to the pathology of epilepsy. Neuroscience 5, 515–528.

Bertram, E., 2007. The relevance of kindling for human epilepsy. Epilepsia 48, 65–74.

Bouilleret, V., Ridoux, V., Depaulis, A., Marescaux, C., Nehlig, A., Le Gal La Salle, G., 1999. Recurrent seizures and hippocampal sclerosis following intrahippocampal kainate injection in adult mice: electroencephalography, histopathology and synaptic reorganization similar to mesial temporal lobe epilepsy. Neuroscience 89, 717–729.

Bragin, A., Azizyan, A., Almajano, J., Wilson, C.L., Engel Jr., J., 2005. Analysis of chronic seizure onsets after intrahippocampal kainic acid injection in freely moving rats. Epilepsia 46, 1592–1598.

Bressand, K., Pallud, J., Haussler, U., Roucard, C., Depaulis, A., 2005. Behavioral and pharmacological characterization of a new model of mesial temporal lobe epilepsy in mice. 26th international Epilepsy Congress, Paris, France.

Chabardes, S., Najm, I., Luders, H., 2008. Animals models of epilepsy relevant for epilepsy surgery studies. In: Luders, H. (Ed.), Handbook of Epilepsy Surgery. Informa Healthcare.

Chang, J.H., Yang, X.F., Zempel, J.M., Rothman, S.M., 2004. The unilateral cobalt wire model of neocortical epilepsy: a method of producing subacute focal seizures in rodents. Epilepsy Res. 61, 153–160.

Depaulis, A., 2003. Physiopathologie des crises d'épilepsie. Encycl Med Chir. Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS; 17-044-R-10. 10 p.

Devaux, B., Lamarche, M., Fallet-Bianco, C., Olive, L., Catalaa, I., Roux, F.X., 1996. Multiple cortical photolesions and penicillin epileptogenic focus. Study of a model in rabbits. Neurochirurgie 42, 153–161.

Devergnas, A., Piallat, B., Torres, N., Michallat, S., Aksyonova, T., Berger, F., et al, 2007. Electrophysiological properties of basal ganglia input structures during focal neocortical motor seizure in monkey. American Epilepsy Society – Annual meeting. Philadelphia.

Feddersen, B., Vercueil, L., Noachtar, S., David, O., Depaulis, A., Deransart, C., 2007. Controlling seizures is not controlling epilepsy: a parametric study of deep brain stimulation for epilepsy. Neurobiol. Dis. 27, 292–300.

Gloor, P., 1969. Epileptogenic action of penicillin. Ann. N Y Acad. Sci. 166, 350–360.

Goddard, G., 1967. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. Nature 214, 1020–1021.

Hashizume, K., Tanaka, T., 1998. Multiple subpial transection in kainic acid-induced focal cortical seizure. Epilepsy Res. 32, 389–399.

Heinrich, C., Nitta, N., Flubacher, A., Muller, M., Fahrner, A., Kirsch, M., et al., 2006. Reelin deficiency and displacement of mature neurons, but not neurogenesis, underlie the formation of granule cell dispersion in the epileptic hippocampus. J. Neurosci. 26, 4701–4713.

Holmes, G., 2007. Animal model studies application to human patients. Neurology 69, 28–32.

Houser, C.R., 1990. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. Brain Res. 535, 195–204.

Kopeloff, N., Whittier, J.R., Pacella, B.L., Kopeloff, L.M., 1950. The epileptogenic effect of subcortical alumina cream in the rhesus monkey. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 2, 163–168.

Löscher, W., 1997. Animal models of intractable epilepsy. Prog. Neurobiol. 53, 239–258.

Maesawa, S., Kondziolka, D., Dixon, C.E., Balzer, J., Fellows, W., Lunsford, L.D., 2000. Subnecrotic stereotactic radiosurgery controlling epilepsy produced by kainic acid injection in rats. J. Neurosurg. 93, 1033–1040.

McNamara, J., 1984. Kindling, an animal model of complex partial epilepsy. Ann. Neurol. 18, S72–S76.

Meier, R., Haussler, U., Aertsen, A., Deransart, C., Depaulis, A., Egert, U., 2007. Short-term changes in bilateral hippocampal coherence precede epileptiform events. Neuroimage 38, 138–149.

Morrell, F., Whisler, W.W., Bleck, T.P., 1989. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. J. Neurosurg. 70, 231–239.

Pallud, J., Devaux, B., Depaulis, A., 2006. Stereotacic hippocampal transection interrupts seizures in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. 17th Congress of the European Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Montreux, Switzerland.

Pallud, J., Haussler, U., Hamelin, S., Devaux, B., Depaulis, A., 2005. Intrahippocampal transversal transection interrupts seizures in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. American Epilepsy Society and American Clinical Neurophysiology Society Joint Annual Meeting, Washington, D.C., USA.

Perucca, E., French, J., Bialer, M., 2007. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. Lancet Neurol. 6, 793–804.

Racine, R., 1972. Modification of seizure activity by electrical stimulation: I. Afterdischarge threshold. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 32, 269–279.

Ribak, C.E., Seress, L., Weber, P., Epstein, C.M., Henry, T.R., Bakay, R.A., 1998. Alumina gel injections into the temporal lobe of rhesus monkeys cause complex partial seizures and morphological changes found in human temporal lobe epilepsy. J. Comp. Neurol. 401, 266–290.

Riban, V., Bouilleret, V., Pham-Le, B.T., Fritschy, J.M., Marescaux, C., Depaulis, A., 2002. Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. Neuroscience 112, 101–111.

Silver, J., Shin, C., McNamara, J., 1991. Antiepileptogenic effects of conventional anticonvulsants in the kindling model of epilepsy. Ann. Neurol. 29, 356–363.

Sugiyama, S., Fujii, M., Ito, H., 1995. The electrophysiological effects of multiple subpial transection (MST) in an experimental model of epilepsy induced by cortical stimulation. Epilepsy Res. 21, 1–9.

Sultan, F., Glickstein, M., 2007. The cerebellum: comparative and animal studies. Cerebellum 6, 168–176.

Suzuki, F., Junier, M.P., Guilhem, D., Sorensen, J.C., Onteniente, B., 1995. Morphogenetic effect of kainate on adult hippocampal neurons associated with a prolonged expression of brain-derived neurotrophic factor. Neuroscience 64, 665–674.

Trottier, S., Lindvall, O., Chauvel, P., Bjorklund, A., 1988. Facilitation of focal cobalt-induced epilepsy after lesions of the noradrenergic locus coeruleus system. Brain Res. 454, 308–314.

White, H., 2003. Preclinical development of antiepileptic drugs: past, present, and future directions. Epilepsia 44, 2–8.