



HAL
open science

Rôle du striatum dans la physiopathologie des épilepsies focales : un modèle translationnel de l'Homme au primate non-humain

Jérôme Aupy

► **To cite this version:**

Jérôme Aupy. Rôle du striatum dans la physiopathologie des épilepsies focales : un modèle translationnel de l'Homme au primate non-humain. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0464 . tel-02157269

HAL Id: tel-02157269

<https://theses.hal.science/tel-02157269>

Submitted on 16 Jun 2019

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

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



université
de BORDEAUX



THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
SPÉCIALITÉ Neurosciences

Par **Jérôme AUPY**

**Rôle du striatum dans la physiopathologie des
épilepsies focales :**

Un modèle translationnel de l'Homme au primate non-humain

Sous la direction du Professeur **Pierre Burbaud**

Soutenue le 21 décembre 2018

Membres du jury :

Pr. Pierre BURBAUD	MD PhD	Université de Bordeaux	Directeur
Dr. Léon TREMBLAY	PhD	Université de Lyon	Président
Pr. Philippe DERAMBURE	MD PhD	Université de Lille	Rapporteur
Pr. Louis MAILLARD	MD PhD	Université de Nancy	Rapporteur
Pr. Dominique GUEHL	MD PhD	Université de Bordeaux	Examineur
Dr. Fabrice WENDLING	PhD	Université de Rennes	Invité

À Clément et Alice
Pour leur confiance inconditionnelle

« Look on my Works, ye Mighty, and despair!
Nothing beside remains. Round the decay
Of that colossal Wreck, boundless and bare
The lone and level sands stretch far away. »

Percy Bysshe Shelley

Remerciements

*Je tiens tout d'abord à remercier le **Professeur Pierre Burbaud** de m'avoir donné l'opportunité de me lancer dans la recherche et de m'avoir accompagné tout au long de cette thèse.*

*J'aimerais témoigner toute ma gratitude au **Professeur Patrick Chauvel** pour son attention, son accueil et le plaisir que j'ai eu à partager sa grande expérience de la SEEG, de la musique classique et de la NBA. J'aimerais lui associer son épouse, **Madame le Docteur Catherine Chauvel**, qui a toujours fait preuve d'une extrême gentillesse et avec qui j'ai toujours eu le plaisir de discuter tout à la fois, de sciences, de littérature ou de musique.*

*Je tiens à remercier mes rapporteurs, les **Professeur Philippe Derambure et Louis Maillard**, ainsi que les **Docteurs Fabrice Wendling et Léon Tremblay**, pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'examiner ce travail.*

*Je voudrais dire, tout le plaisir que j'ai de travailler avec le **Professeur Dominique Guehl** pour sa patience, son attention et sa gentillesse, sans cesse éprouvées.*

*J'aimerais remercier également le **Docteur Erwan Bezard** de m'avoir accueilli dans son laboratoire, à l'Institut des Maladie Neurodégénératives, et le **Docteur Imad Najm** de m'avoir accueilli au sein de l'Epilepsy Center de la Cleveland Clinic.*

*J'aimerais remercier ceux qui au cours de ma formation m'ont donné le goût de l'épilepsie : Sur Strasbourg, le **Professeur Edouard Hirsch**, les **Docteurs Maria-Paola Velenti et Clotilde Boulay**, sur Bordeaux, les **docteurs Cécile Marchal et Guillaume Penchet** et sur Cleveland, les **Docteurs Jorge Gonzalez-Martinez et Andreas Alexopoulos**. J'aimerais leurs associer tous mes collègues soignants de Strasbourg, Bordeaux et Cleveland, ainsi que les personnes que j'ai eu le plaisir de côtoyer à l'Université, **Tho-Haï et Hugues** pour leur bonne humeur, **Thomas Boraud et toute l'équipe 4** pour leurs conseils avisés, **Thomas Michelet, Amélie, Elsa et Gregory** pour nos fous rires.*

*J'ai une pensée toute particulière pour mon collègue et Ami, **Bastien Ribot** sans qui, rien n'aurait été possible et pour tous mes Amis, **Arnaud, Beelal, Côme, Emilie, Koï, Martial**,*

Philippe, Ramon, Thibault et Yannick pour le soutien qu'ils m'ont prodigué dans les moments difficiles.

*Pour finir, je voudrais remercier **Isabelle** et mes enfants, **Clément et Alice**, mes parents, **Michel et Chantal**, mes sœurs, **Pauline et Justine** et toutes ma famille pour m'avoir supporté et accompagné durant ces trois ans.*

Résumé

Contexte : Bien qu'un certain nombre d'études expérimentales et cliniques aient mis en évidence une participation des ganglions de la base dans les crises focales, le mode d'interaction entre les signaux corticaux et striataux reste flou. Dans la présente thèse, nous avons d'abord saisi l'opportunité d'enregistrements stéréoelectroencéphalographiques chez des patients atteints d'épilepsie pharamcorésistante pour analyser qualitativement et quantitativement l'activité ictale du striatum. Deuxièmement, nous avons créé un modèle primate de crises motrices focales sous-corticales induites par des injections striatales antagonistes GABAergiques.

Première étude : Patients et méthode : onze patients ayant subi une évaluation SEEG ont été inclus prospectivement s'ils remplissaient deux critères d'inclusion: i) au moins un contact explorait le striatum, ii) au moins deux crises avaient été enregistrées. Les régions d'intérêt corticales et sous-corticales ont été définies et différentes périodes d'intérêt ont été analysées. Les signaux SEEG ont été inspectés visuellement et une analyse de corrélation non linéaire h2 a été réalisée pour étudier la connectivité fonctionnelle entre les régions corticales d'intérêt et le striatum. **Résultats :** Deux patterns principaux d'activation striatale ont été enregistrés : le plus fréquent était caractérisé par une activité alpha / bêta précoce débutant dans les cinq premières secondes suivant le début de la crise. Le second était caractérisé par une activité thêta / delta tardive plus lente. Une différence significative des indices de corrélation h2 a été observée au cours de la période préictale et début de crise par rapport au tracé de fond pour l'indice striatal global, l'indice mésio-temporal / striatal, l'index latérottemporal / striatal, l'index insulaire / striatal, l'index préfrontal / striatal. En outre, une différence significative des indices de corrélation h2 a été observée pendant la période de fin de crise par rapport à toutes les autres périodes d'intérêt.

Deuxième étude : Matériel et méthode : Des injections antagonistes aiguës de GABAergic (bicuculline) ont été réalisées sur trois *Macaca fascicularis* dans la partie sensorimotrice du striatum. Les modifications comportementales ont été enregistrées et scorées selon une échelle de Racine modifiée. L'électromyographie, l'électroencéphalographie, les potentiels de champ locaux des noyaux gris centraux ont été enregistrés au cours de chaque expérience. Une analyse de retromoyenage a été effectuée pour chaque session enregistrée. **Résultats :** sur les 39 injections de bicuculline, 29 (74,3%) ont produit des changements comportementaux reproductibles caractérisés par des secousses myocloniques répétitives et pseudopériodiques avec des crises tonico-cloniques généralisées.

Les injections de NaCl n'ont jamais entraîné de changement de comportement. Les secousses myocloniques étaient clairement détectables sur le signal EMG sous la forme d'une courte bouffée stéréotypée concomitante de pointes épileptiques anormales enregistrées sur l'EEG. Une analyse de rétro-moyennage à partir des myoclonies EMG a montré que l'activité électrophysiologique commençait significativement plus tôt dans le striatum ($p < 0,0001$), le GPe ($p < 0,0003$) et le GPi ($p < 0,0086$) que dans le cortex.

Conclusion : Ces modifications du niveau de synchronisation entre les activités corticales et striatales pourraient s'inscrire dans un mécanisme endogène contrôlant la durée des oscillations anormales au sein de la boucle striato-thalamo-corticale et, de fait leur terminaison. Les interneurons GABAergiques de type fast-spiking pourraient jouer un rôle crucial dans la synchronisation du réseau cortico-striato-thalamique et une modification GABAergique brutale du striatum peut provoquer une crise focale. Le rôle joué par les noyaux gris centraux dans le renforcement des mécanismes sous-jacents à la cessation de la propagation ictale devrait inspirer de nouveaux schémas de stimulation cérébrale profonde chez les patients atteints d'épilepsies focales pharmacorésistantes non chirurgicales.

Mots clefs : Epilepsie, striatum, basal ganglia, réseaux, synchronisation, connectivité

Abstract

Background: Although a number of experimental and clinical studies have pointed out participation or an even more prominent role of basal ganglia in focal seizures, the mode of interaction between cortical and striatal signals remains unclear. In the present thesis, we first we took the opportunity of stereoelectroencephalographic recordings in drug-resistant epilepsy patients, to qualitatively and quantitatively analyse the ictal striatum activity. Secondly, we created a primate model of subcortical focal motor seizures induced by GABAergic antagonist striatal injections

First study: Patients and method: eleven patients who underwent SEEG evaluation were prospectively included if they fulfilled two inclusion criteria: i) at least one orthogonal intracerebral electrode contact explored the basal ganglia, in their either putaminal or caudate part, ii) at least two SEEG seizures were recorded. Cortical and subcortical regions of interest were defined and different periods of interest were analysed. SEEG was visually inspected and h_2 non-linear correlation analysis performed to study functional connectivity between cortical region of interest and striatum. **Results:** Two main patterns of striatal activation were recorded: the most frequent was characterised by an early alpha/beta activity that started within the first five second after seizure onset. The second one was characterised by a late slower, theta/delta activity. A significant difference in h_2 correlation indexes was observed during the *preictal and seizure onset period* compared to background for global striatal index, mesio-temporal/striatal index, latero-temporal/striatal index, insular/striatal index, prefrontal/striatal index. In addition, a significant difference in h_2 correlation indexes was observed during the *seizure termination period* compared to all the other periods of interest.

Second study: Material and method: Experiments were performed on three fascicularis monkeys. Acute GABAergic antagonist (bicuculline) injections were performed within the sensorimotor part of the striatum. Behavioural modifications were recorded and scored according to a modified Racine's scale. Electromyography, electroencephalography, basal ganglia local field potentials were recorded during each experiment. A backaveraging analysis was performed for each recorded session. **Results:** over the 39 Bicuculline injections, 29 (74.3%) produced dramatic reproducible behavioural changes characterised by repetitive and pseudo-periodic myoclonic jerks with generalised tonic-clonic seizures. NaCl injections never produced any behavioural changes. Myoclonic jerks were clearly detectable on the EMG signal as short stereotypical EMG burst concomitant from abnormal epileptic spikes recorded on EEG. Back averaging analysis from EMG myoclonia showed that electrophysiological

activity started significantly earlier in the striatum ($p < 0.0001$), the GPe ($p < 0.0003$) and the GPi ($p < 0.0086$) than in the cortex.

Conclusion: These changes in synchronisation level between cortical and striatal activity might be part of an endogenous mechanism controlling the duration of abnormal oscillations within the striato-thalamo-cortical loop and thereby their termination. GABAergic fast-spiking interneurons might play a crucial role synchronising the cortico-striato-thalamic network and a drastic GABAergic modification of the striatum can induce focal seizures. The role of the basal ganglia role in strengthening mechanisms underlying cessation of ictal propagation should inspire new rationales for deep brain stimulation in patients with intractable focal epilepsy.

Key words : Epilepsy, focal seizure, striatum, basal ganglia, networks, synchronization, connectivity

Table des matière

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
RESUME.....	7
ABSTRACT	9
TABLE DES MATIERE	11
TABLE DES FIGURES.....	14
TABLE DES TABLEAUX	15
Liste des abreviations.....	16
INTRODUCTION.....	21
I - INTRODUCTION GENERALE.....	21
II - GENERALITES SUR LES EPILEPSIES	21
<i>A - Évolution des concepts et classifications</i>	<i>23</i>
<i>B - Exploration des épilepsies</i>	<i>25</i>
1 - Explorations non invasives	26
2 - Explorations invasives	26
III - UNE QUESTION DE RESEAUX ?.....	28
<i>A - Le concept de zone épileptogène et de propagation</i>	<i>29</i>
<i>B - Explorer les réseaux dans l'épilepsie</i>	<i>31</i>
1 - Analyse fréquentielle du signal	32
2 - Connectivité	32
IV - NEUROANATOMIE FONCTIONNELLE DES BOUCLES CORTICO-STRIATO-THALAMIQUE	37
<i>A - Cytoarchitecture et caractéristiques électrophysiologiques des BG</i>	<i>38</i>
1 - Le striatum	38
2 - Le Noyau sous-thalamique.....	40
3 - Le pallidum.....	40
4 - La SNr	41
5 - Le Thalamus	41
<i>B - Implications anatomofonctionnelles des ganglions de la base.....</i>	<i>44</i>
1 - Implication fonctionnelle des voies directe et indirecte	44
2 - Implication des boucles cortico-striato-thalamiques spécifiques	44
V - GANGLIONS DE LA BASE ET EPILEPSIE.....	46
<i>A - BG et absences</i>	<i>46</i>
<i>B - BG et épilepsies focales</i>	<i>48</i>
1 - Données expérimentales chez l'animal.....	48

2 - Données expérimentales chez l'Homme.....	49
VI - PROBLEMATIQUE.....	50
PARTIE I : ETUDE DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE CORTICO- STRIATALE AU COURS DES CRISES FOCALES CHEZ L'HOMME	55
I - PATIENTS ET METHODE	55
A - <i>Sélection des patients et enregistrements SEEG</i>	55
B - <i>Procédure : analyse du signal SEEG</i>	57
1 - Définition des régions d'intérêt (ROI)	57
2 - Définition des périodes d'intérêt (POI)	57
3 - Analyse SEEG.....	58
4 - Estimation de la corrélation des signaux	58
C - <i>Analyses statistiques</i>	59
1 - Index de corrélation	59
2 - Index de synchronisation	60
3 - Tests statistiques.....	60
II - RESULTATS	60
A - <i>Implication striatale lors de crises</i>	61
B - <i>Évolution des index de corrélation et de synchronisation</i>	67
C - <i>Analyse des résultats individuels, corrélation clinique et modèle</i>	72
III - DISCUSSION	76
A - <i>Implication striatale initiale lors d'une crise focale</i>	76
B - <i>Implication striatale et sémiologie</i>	77
C - <i>Rôle du striatum dans le maintien et la terminaison des crises focales</i>	78
IV - CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE L'ÉTUDE	80
PARTIE II : CORRELATIONS ELECTRO-COMPORTEMENTALES DANS UN MODELE DE CRISES FOCALES MOTRICES INDUITES PAR MANIPULATIONS PHARMACOLOGIQUES DU SYSTEME GABAERGIQUE STRIATAL CHEZ LE PRIMATE NON HUMAIN.....	81
V - MATERIEL ET METHODE	81
A - <i>Animaux</i>	81
B - <i>Procédure chirurgicale</i>	81
1 - Anesthésie.....	81
2 - Implantation.....	82
3 - Neuronavigation	82
C - <i>Microinjections</i>	84
D - <i>Analyse comportementale</i>	85
E - <i>Enregistrements électrophysiologiques</i>	86
1 - Enregistrements EMG	86
2 - Enregistrements EEG.....	86

3 - Enregistrements des ganglions de la base	87
<i>F - Analyse électrophysiologique</i>	<i>89</i>
1 - Définition des régions d'intérêt (ROI)	89
2 - Définition de période d'intérêt (POI)	90
3 - Analyse de rétro-moyennage	90
4 - Analyse de cohérence	91
<i>G - Histologie</i>	<i>91</i>
VI - RESULTATS	92
<i>A - Histologie</i>	<i>92</i>
<i>B - Effets comportementaux.....</i>	<i>92</i>
<i>C - Inspection visuelle et corrélations anatomo-électrophysiologiques</i>	<i>96</i>
<i>D - Retro-moyennage</i>	<i>100</i>
<i>E - Couplage fonctionnel cortico-sous-cortical</i>	<i>103</i>
VII - DISCUSSION.....	105
<i>A - Modifications comportementales induites par une désinhibition focale du striatum</i> <i>sensorimoteur</i>	<i>105</i>
<i>B - Caractérisation électrophysiologique des crises focales pharmacologiquement induites</i> <i>.....</i>	<i>106</i>
<i>C - Synchronie cortico-sous-corticale au cours des crises.....</i>	<i>108</i>
VIII - CONCLUSION	109
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	113
I - CONCLUSION DE LA THESE	113
II - PERSPECTIVES	113
<i>A - Ganglions de la base, zone épileptogène et sémiologie</i>	<i>113</i>
<i>B - Place de la Stimulation cérébrale profonde dans l'épilepsie.....</i>	<i>115</i>
<i>C - Modulation GABAergique striatale</i>	<i>117</i>
REFERENCES.....	119

Table des figures

Figure 1 : La transfiguration du Christ	22
Figure 2 : Cadre de classification des épilepsies	25
Figure 3 : Implantation intracérébrale en stéréoélectroencéphalographie	28
Figure 4 : Concept de Zone Epileptogène et de propagation	30
Figure 5 : Les différents niveaux d'exploration cérébrale	31
Figure 6 : Connectivités anatomique, fonctionnelle et effective	33
Figure 7 : Coefficient de corrélation h_2 et de directionnalité D	37
Figure 8 : Représentation schématique de la boucle cortico-striato-thalamique	38
Figure 9 : Représentation schématique du thalamus et de ses principaux noyaux	43
Figure 10 : Représentation schématique des boucles fonctionnelles corticostriatales	45
Figure 11 : Schéma d'implantation et représentation des contacts striataux	57
Figure 12 : Enregistrement SEEG des patterns de début de crise	64
Figure 13 : Enregistrement SEEG des patterns de fin de crise	65
Figure 14 : Zoom sur l'activité du noyau caudé au cours de la période de fin de crise	66
Figure 15: Exemple d'évolution du corrélation h_2 au cours de crises	69
Figure 16: Valeurs moyennes de l'index de corrélation striatal global pour chaque patient	71
Figure 17: Valeurs moyennes des index de corrélations au cours des différentes périodes d'intérêt	72
Figure 18 : Évolution de l'index de synchronie striatal global au cours des crises	73
Figure 19: Tests de corrélation de Spearman	75
Figure 20: Représentation 3D du système "hélicoptère"	83
Figure 21 : Reconstruction de l'atlas stéréotaxique sur l'IRM cérébrale de neuronavigation	88
Figure 22: Placement des capteurs EEG sur l'atlas stéréotaxique de Szabo et Cowan	89
Figure 23: mRS moyenne après injection de bicuculline pour chaque singe sur 60 min	94
Figure 24 : Décours temporel classique après injection de Bicuculline en fonction de la mRS	95
Figure 25: Enregistrements électroencéphalographique (p 88) et LFP sous-corticaux (p 89) au cours de l'activité myoclonique et d'une crise	97
Figure 26 : Activité électrophysiologique d'une crise électroclinique	100
Figure 27 : Résultat du rétromoyennage	100
Figure 28 : Valeurs moyennes du rétromoyennage pour chaque singe	103
Figure 29: Cohérence cortico-sous-corticale moyenne durant la période "crise généralisée"	104

Table des tableaux

<i>Tableau 1: Caractéristiques des patients et de l'épilepsie.....</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 2 : Caractéristiques des crises et de la décharge striatale</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 3: Index de corrélation calculés pour chaque ROIs et chaque POIs</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 4: Index de synchronie</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 5 : Coordonnées stéréotaxiques des électrodes et canules implantées.</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 6 :Effets comportementaux des injections de bicuculline et localisations anatomiques des myoclonies</i>	<i>93</i>

Liste des Abréviations

ACC : cortex cingulaire antérieur
AMPA : acide amino-méthyl-phosphonique
Amy : amygdale
ANOVA : analyse de variance
aINS : insula antérieure
BKG : activité de fond
CN : noyau caudé
DLPFC : cortex préfrontal dorsolatéral
DPO : décharge de pointes-ondes
EEG-HR : électroencéphalogramme haute résolution
EMG : électromyogramme
FFT : fast Fourier's transform
FP : fronto-polaire
FSIs : fast-spiking interneurons
GABA : acide gamma-amino-butirique
GAERS : genetic absence epilepsy rats from Strasbourg
BG : basal ganglia
GPe : globus pallidus externus
GPi : globus pallidus internus
Hip : hippocampe
IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
ITG : gyrus temporal inférieur
lOFC : cortex orbitofrontal latéral
LFP : local field potential
LT : cortex latero-temporal
LVFA : activité rapide de bas voltage
mOFC : cortex orbitofrontal médial
MT : cortex mésio-temporal
MTG : gyrus temporal moyen
NAc : nucleus accumbens
NPS : neurones de projection striatale
NST : noyau sous-thalamique
PET : tomographie par émission de positons
PF : cortex préfrontal
PI : période préictale
PNH : primate non-humain
POIs : période d'intérêt
pINS : insula postérieure
Put : putamen
ROIs : Régions d'intérêt
SCP : stimulation cérébrale profonde
SEEG : stéréoelectroencéphalographie
SNc : substantia nigra pars compacta
SNr : substantia nigra pars reticulata
SO : période de début de crise
SPECT : tomographie par émission monophotonique

ST : période de fin de crise
STG : gyrus temporal supérieur
TP : pôle temporal
VEEG : vidéo-électroencéphalographie
ZE : zone épileptogène

Introduction

Introduction

I - Introduction générale

Dans une optique de chirurgie fonctionnelle, il est impératif de comprendre les mécanismes qui sous-tendent les épilepsies focales, leur genèse, leur propagation et leur cessation. Les ganglions de la base, de par leur rôle central au sein du cerveau tant sur le plan anatomique que physiologique, pourraient être impliqués dans la modulation corticale de l'activité critique. Cependant, l'existence de réseaux cortico-sous-corticaux mis en jeu au cours des crises focales, ainsi que la possibilité d'une modification de la connectivité cortico-sous-corticale au cours des crises, restent une question ouverte.

L'objectif de cette thèse était de déterminer les niveaux d'implication des ganglions de la base au cours des crises (et en particulier de leur principale porte d'entrée, à savoir le striatum). Afin de répondre à nos objectifs, nous avons effectué un travail transversal de l'Homme, via des enregistrements électrophysiologiques en SEEG, au primate non-humain, en réalisant un modèle de crises sous-corticales pharmacologiquement induites chez le primate.

Dans cette introduction, nous exposerons tout d'abord quelques généralités sur la maladie épileptique, puis nous discuterons de la notion de réseau en épilepsie avant de détailler les boucles cortico-sous-corticales physiologiques. Pour finir, nous essaierons de démêler les tenants et les aboutissants des différentes études expérimentales permettant d'apprécier le rôle des ganglions de la base dans l'épilepsie.

II - Généralités sur les épilepsies

Selon un rapport récent de l'Organisation Mondiale de la Santé, l'épilepsie toucherait près de 500 000 patients en France. C'est probablement une des maladies neurologiques les plus fréquentes et la première cause de handicap non traumatique en Europe. Parmi ces patients, environ 30 % resteront pharmacorésistants, c'est-à-dire qu'ils continueront à faire des crises malgré l'ajout de différents médicaments anticonvulsivants. Les crises d'épilepsie

impliquent des conséquences non négligeables avec, notamment, une importante surmortalité (33 000 décès liés à l'épilepsie surviennent chaque année en Europe, principalement chez des adultes jeunes). Enfin, le coût annuel de l'épilepsie dans notre pays est estimé à 3,5 milliards d'euros (sources www.WHO.int)

L'épilepsie est l'une des affections neurologiques les plus anciennement connues dans l'histoire de l'humanité. Elle était déjà mentionnée dans des documents ayurvédiques ou babyloniens remontant à plus de 2000 av JC. Elle a suscité pendant des siècles, et encore aujourd'hui, crainte, incompréhension, discrimination et stigmatisation sociale. La représentation picturale la plus connue est certainement celle de Raphaël dans le tableau « la transfiguration du Christ » (Figure 1). Ce tableau est divisé en deux grandes parties. La partie supérieure représente la transfiguration du Christ et la partie inférieure (soit le premier plan) la guérison d'un enfant malade. La scène représente un fils soutenu par son père. Ses lèvres sont ouvertes, comme dans un cri, ses yeux divergent, son bras droit est levé, tandis que son membre supérieur gauche est tordu dans une position dystonique. Cette scène est très évocatrice d'une crise d'épilepsie à début focal. Et, si la symbolique religieuse peut être discutée, il apparaît déjà que la symptomatologie critique peut revêtir la forme de mouvements anormaux hyperkinétiques classiquement vus dans les pathologies des ganglions de la base (telle que la dystonie). La prise en charge des patients épileptiques et la compréhension des réseaux qui sous-tendent les crises et leur symptomatologie n'est donc pas une question nouvelle et représente un enjeu humain et sociétal majeur.



Figure 1 : La transfiguration du Christ

Raphaël
1518-1520, Huile sur bois (405 x 278 cm)
Musée du Vatican

Lorsqu'ils furent arrivés près de la foule, un homme vint se jeter à genoux devant Jésus et dit : «Seigneur aie pitié de mon fil, qui est lunatique et qui souffre cruellement; il tombe souvent dans le feu et souvent dans l'eau. Je l'ai amené à tes disciples et ils n'ont pas pu le guérir». «Race incrédule et perverse», répondit Jésus, «jusqu'à quand serais-je avec vous? Jusqu'à quand vous supporterais-je? Amenez-le-moi ici». Jésus parla sévèrement au démon qui sortit de lui, et l'enfant fut guéri à l'heure même.

Mathieu 17-14

A - Évolution des concepts et classifications

Le docteur Samuel Auguste Tissot (1728-1797) dans son *Traité de l'Épilepsie*, publié en 1783 (1), fit sans doute la première description d'une crise focale déclenchée par un état émotionnel intense. Il va ainsi établir une première classification sémiologique des épilepsies et décrire les troubles cognitifs rapportés par les patients épileptiques. Malgré sa description de l'épilepsie comme « une maladie convulsive, dont chaque accès fait perdre sur-le-champ le sentiment et la connaissance », pendant de nombreuses années, seuls les aspects moteurs et convulsifs seront pris en compte par les médecins. Il faut attendre le neurologue britannique John Hughlings-Jackson (1835-1911) pour que soit proposée une classification des crises, incluant une forme d'épilepsie éponyme, dite « jacksonienne », résultant de crises focales localisées dans le cortex moteur et, surtout, un nouveau type de crise qu'il qualifia en 1876 d'« état de rêve » (« dreamy-state »), d'« aura intellectuelle » (« intellectual aura »), ou encore d'« état mental élaboré » (« elaborate mental state ») (2). Par la suite, un progrès technique va révolutionner l'étude de l'épilepsie en permettant d'enregistrer l'activité cérébrale. L'invention de l'électroencéphalographie étant en général attribuée au Docteur Richard Caton (1842-1926) en 1875, ce n'est qu'en 1920 que le neurologue allemand Hans Berger (1873-1941) amplifia le signal électrique et décrira les premiers rythmes physiologiques cérébraux. Les années 1950/1960 ont vu l'explosion de la chirurgie de l'épilepsie. À Montréal Penfield (1891-1976) et Jasper (1906-1999) décriront les premières cartes anatomo-fonctionnelles corticales (3). Ils vont par ailleurs introduire le terme anatomique de « centrencéphale » (comprenant le thalamus, le diencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale). Le « centrencéphale » était, à leurs yeux, la structure clef de la sémiologie automatique observée au cours des crises (4). L'hypothèse d'une implication sous-corticale lors de certaines crises d'épilepsie était ainsi déjà soulevée. En parallèle, à Paris Saint-Anne, Jean Talairach (1911-2007) et Jean Bancaud (1921-1993) développèrent une nouvelle approche électrophysiologique stéréotaxique : la stéréoélectroencéphalographie (SEEG) (5,6). Cette technique, aujourd'hui largement validée, peut être considérée comme le gold-standard de l'exploration invasive des épilepsies pharmacorésistantes chirurgicales. Les enregistrements SEEG, en fournissant un accès tridimensionnel à l'activité cérébrale, illustrent parfaitement le fait que l'épilepsie est une maladie dynamique (7) qui ne pouvait plus être réduite à l'éventualité d'une simple lésion.

Il y a près de 50 ans, le professeur H. Gastaut (1915-1995), et à travers lui la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE), a initié le concept d'une classification internationale

des crises d'épilepsie et des épilepsies (8). Cette classification devait servir de vocabulaire commun et de cadre diagnostique pour les patients souffrant d'épilepsie. En 1981, les crises étaient classées en deux catégories : partielle (focale ou liée à la localisation) ou généralisée (bilatérale ou généralisée). Les crises partielles étaient, en outre, décrites comme étant simples (pas de perte de conscience) ou complexes (troubles de la conscience), et si elles étaient, ou non, secondairement généralisées (9). Par la suite, la proposition de 1989 est devenue la méthode standard de conceptualisation des crises, des épilepsies et des syndromes épileptiques (10). Ces concepts ont été remis en question en 2010 et une nouvelle classification a vu le jour en 2017 (11). Cette classification se développe en trois niveaux : celui des crises (focales, généralisées et inconnues), des épilepsies (focales, focales et généralisées, généralisées, et inconnues) et celui des syndromes. Par ailleurs, elle va inclure la notion d'étiologie (et par conséquent, celle de traitements potentiellement spécifiques) et la notion de comorbidités (neuropsychiatriques, neurocognitives, neuropsychologiques, mais aussi motrices ou encore orthopédiques) qui sont la règle et non l'exception chez les patients épileptiques (figure 2). Notre approche scientifique s'est essentiellement intéressée à la physiopathologie de crises focales, c'est-à-dire des crises caractérisées par un début spatialement limité à un réseau plus ou moins étendu au sein du cerveau, par opposition aux crises généralisées, qui vont se manifester bilatéralement au sein de réseaux rapidement mobilisés, et dont l'étiologie est le plus souvent génétiquement déterminée.

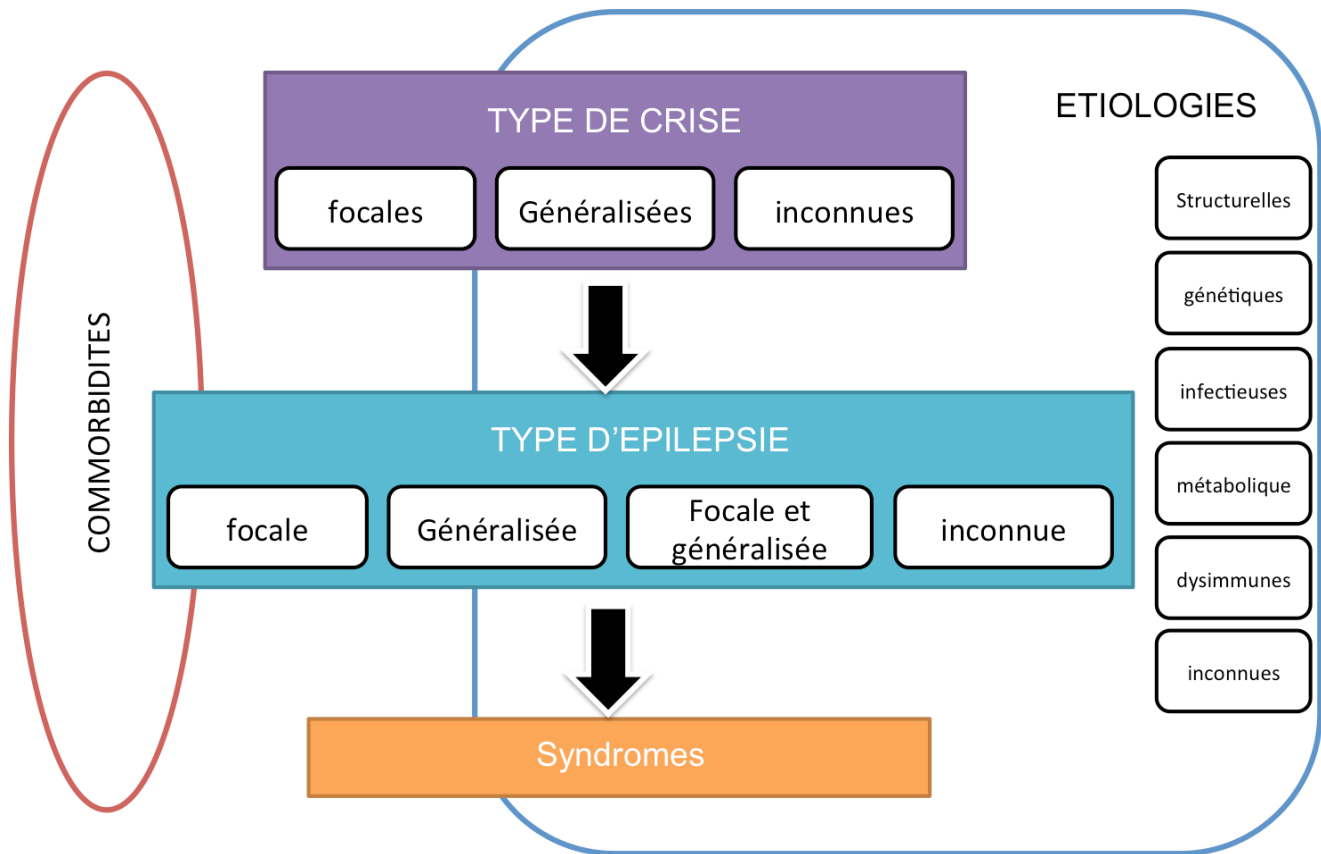


Figure 2 : Cadre de classification des épilepsies
Adapté de Scheffer et al. 2017 (11)

B - Exploration des épilepsies

La crise d'épilepsie est définie comme la survenue brutale et transitoire de symptômes cliniques en rapport avec une activité anormale de neurones hyperexcitables, hypersynchrones. La maladie épileptique, en revanche, est caractérisée par la répétition spontanée de crise d'épilepsie et de son corollaire neurocognitif, neuropsychologique ou neuropsychiatrique. Il s'agit donc d'une maladie chronique, dont les étiologies sont multiples et variées, et qui recouvre un ensemble hétérogène de cadres syndromiques. Lorsqu'il existe une lésion cérébrale réelle (c'est à dire visualisée sur l'IRM cérébrale), ou supposée, on parlera d'épilepsie symptomatique ou lésionnelle (structurelle). Parmi ces épilepsies, environ 30 % seront résistantes aux traitements médicamenteux (12,13). Ainsi, ces patients, souffrant d'une épilepsie focale pharmacorésistante, sont potentiellement éligibles à une prise en charge chirurgicale. Celle-ci consiste en une exérèse corticale limitée et définie selon une hypothèse préchirurgicale. L'ensemble du bilan préchirurgical aura ainsi pour objectifs, d'une part de déterminer la « zone épileptogène » (ZE), c'est-à-dire l'origine des décharges critiques et leurs

voies de propagation primaire (14), d'autre part de définir des limites de résection chirurgicale et enfin de limiter les conséquences fonctionnelles d'une telle exérèse. Le bilan préchirurgical des patients épileptiques se déroule de la façon suivante :

1 - Explorations non invasives

La phase 1, dite « non invasive », va associer plusieurs examens :

- L'enregistrement vidéo-électroencéphalographique (V-EEG) de scalp qui va permettre d'enregistrer des crises et de corrélérer l'anatomie cérébrale à son activité électrique et à la sémiologie des crises (corrélation anatomo-électro-clinique).
- Une évaluation morphologique en IRM cérébrale afin de détecter une éventuelle lésion épileptogène.
- Une évaluation neuropsychologique et si nécessaire neuropsychiatrique.
- Puis au cas par cas :
 - Une évaluation en imagerie métabolique : Positron Emission Tomography (PET) cérébrale (percritique) et/ou Single Photon Emission Computed Tomography cérébrale (SPECT) critique et percritique.
 - Une évaluation en imagerie fonctionnelle : IRM fonctionnelle (langage, mémoire ou autre)
 - Des examens électrophysiologiques complémentaires : EEG haute résolution (EEH-HR), Magneto-Electroencéphalographie (MEG).

L'objectif de ce bilan est de générer une ou plusieurs hypothèses concernant la localisation de la ZE et de proposer (ou de récuser) une intervention chirurgicale. Lorsque les données cliniques, électrophysiologiques et/ou d'imagerie apparaissent contradictoires et ne permettent pas de conduire à une hypothèse unique quant à la localisation de la ZE, une exploration invasive est nécessaire et passera par des enregistrements intracérébraux.

2 - Explorations invasives

En France (et de plus en plus dans le reste du monde (15,16)), les enregistrements intracérébraux consistent en la réalisation d'une SEEG, c'est à dire en l'implantation stéréotaxique d'électrodes d'enregistrement au sein même du cerveau. Le choix des zones explorées dépendra des hypothèses d'implantation générées au cours du bilan non invasif. La

SEEG présente de nombreux avantages. Tout d'abord, elle permet une exploration cérébrale en 3-dimensions, contrairement aux explorations subdurales de type « grids » nord-américaines. D'autre part, elle permet à la fois l'exploration des structures néocorticales, latérales, et des régions profondes, mésiales, non accessibles à l'EEG de surface. Elle permet d'enregistrer l'activité électrique cérébrale directement au sein des générateurs avec une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde. Enfin, elle permet de réaliser des cartographies fonctionnelles grâce à des stimulations électriques au sein des structures enregistrées.

L'utilisation de la SEEG répond au nombre d'exploration croissante d'épilepsie extratemporale, et/ou non lésionnelle, nécessitant d'enregistrer plusieurs régions cérébrales distantes afin de mieux définir les régions du cerveau impliquées dans la genèse des crises épileptiques chez un individu. Une telle définition est nécessaire pour concevoir une stratégie chirurgicale optimale, c'est-à-dire qui vise à rendre le patient libre de crises tout en évitant les déficits postopératoires inacceptables. L'implantation des électrodes SEEG se fait sous anesthésie générale, en conditions stéréotaxiques. Une IRM préchirurgicale, dite de neuronavigation, est réalisée et permet de guider l'implantation. Celle-ci sera réalisée à l'aide d'un robot chirurgical. En général, 8 à 15 électrodes sont implantées (électrodes de 0,8 mm de diamètre, pourvues de 5 à 18 contacts d'enregistrement de 2 mm de longueur et séparés de 1,5 mm) pour une durée de 1 à 3 semaines (figure 3). Les données sont enregistrées via un système multicanal (128 à 256) et échantillonné à 1 kHz.

L'analyse des corrélations anatomo-électro-cloniques va permettre de vérifier, ou d'infirmer, les hypothèses générées lors du bilan non invasif. La SEEG permet ainsi de démanteler les réseaux tridimensionnels mis en jeu au cours des crises d'épilepsie focale, ainsi que l'évolution de la connectivité entre différentes structures cérébrales.

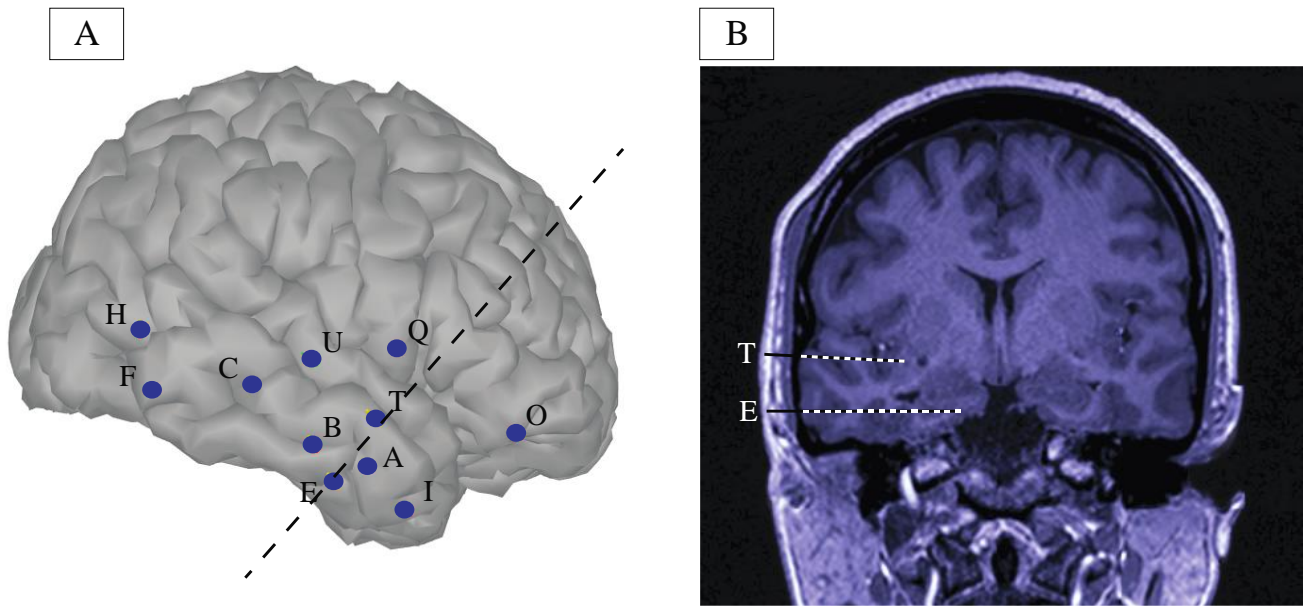


Figure 3 : Implantation intracérébrale en stéréoelectroencéphalographie

A) Vue latérale droite d'une implantation SEEG. 11 électrodes permettent d'explorer le cortex temporal, l'insula, le cortex orbitofrontal et le carrefour temporo-occipital droits. B) Reconstruction post implantation (fusion numérique TDM/IRM) en vue coronale passant par les électrodes T et E (plan hippocampique). L'électrode E explore le cortex enthorinal via ses plots internes et le gyrus temporal moyen via ses plots externes. L'électrode T explore l'insula inféro-antérieure via ses plots internes et le gyrus temporal supérieur via ses plots externes.

III - Une question de réseaux ?

Le cerveau est un réseau neuroanatomique et neurophysiologique complexe (17). Les évidences en ce sens sont nombreuses aussi bien à l'échelle microscopique que macroscopique. Cependant, l'idée selon laquelle plusieurs structures cérébrales pourraient interagir entre elles pour produire un phénomène épileptique, c'est-à-dire l'idée selon laquelle les crises focales ne seraient sans doute « pas si focales », n'a finalement émergé qu'assez récemment (18-22). Plusieurs questions fondamentales dérivent ainsi de ce concept.

- Peut-on apprécier la distribution anatomique du processus épileptogène au sein de réseaux distribués ? Peut-on en comprendre le déroulement dynamique et y intégrer l'expression sémiologique des crises ? Ces notions sont extrêmement importantes dans le contexte de chirurgie de l'épilepsie. (*Réseaux dans l'épilepsie*)
- Peut-on comprendre les interactions existantes entre les épilepsies et des processus plus vastes au sein du cerveau ? (*Épilepsie dans les réseaux*)

L'épilepsie, par définition, associe différents états instables (interictal vs. ictal) pour lesquels l'activité électrique cérébrale va changer radicalement. Les enregistrements intracérébraux, et en particulier stéréo-électroencéphalographiques sont donc d'une importance capitale. En effet, ils autorisent la cartographie tridimensionnelle, avec une haute résolution temporelle, des différents biomarqueurs d'épilepsie que ce soit en période critique (23-25) ou intercritique (26-28). Ces enregistrements électrophysiologiques sont complémentaires des examens d'imagerie qui étudient, quant à eux, essentiellement, les périodes intercritiques (20,29,30).

A - Le concept de zone épileptogène et de propagation

La zone épileptogène, définie comme la zone d'organisation primaire de la décharge ictale, désigne les régions liées entre elles par une synchronisation excessive au début des crises (14,19). L'échantillonnage des régions explorées en SEEG est donc une question importante qui dépend de la précision des hypothèses initiales. Le nombre d'électrodes et de régions explorées est donc limité en comparaison avec des approches plus globales en imagerie ou MEG/EEG-HR, par exemple. Une des premières observations de Bancaud et Talairach fut que la crise ne respectait pas les limites anatomiques et qu'elle pouvait débiter à distance d'une éventuelle lésion, ou de la zone d'activité interictale maximale (31). Pour la première fois, la SEEG permettait l'enregistrement simultané de multiples structures, corticales et sous-corticales, impliquées simultanément dans l'organisation de la décharge critique, et pour lesquelles les interrelations anatomiques pouvaient être définies avec précision. L'idée fondamentale était qu'un ensemble de régions cérébrales, indépendantes et potentiellement distantes, pouvait être impliqué dans la genèse des crises d'épilepsie en s'affranchissant de l'idée de « foyer » épileptogène. Il s'agit d'une différence majeure par rapport à la conception, ultérieure, « nord-américaine », de la ZE, en grande partie issue de l'évaluation corticale sous-durale par grids (32-34) (figure 4B). S'il arrive que la ZE puisse être restreinte à une zone cérébrale précise (notion classique de foyer épileptogène (33)), la situation la plus fréquente en SEEG reste celle où la décharge épileptique va impliquer simultanément (ou très rapidement) plusieurs régions cérébrales distribuées (14,19,24) (figure 4C, 4D). L'implication secondaire d'autres structures cérébrales correspond quant à elle au concept de propagation des crises. Cette propagation est un processus complexe qui ne répond pas à la propagation classique de l'influx nerveux. Ce processus est probablement lié à

des modifications locales des régions concernées, dépendantes de leurs propriétés biologiques propres (35), de leur connectivité structurale (36), voire des régions sous-corticales potentiellement impliquées (37,38) plus qu'à une simple conduction passive du signal.

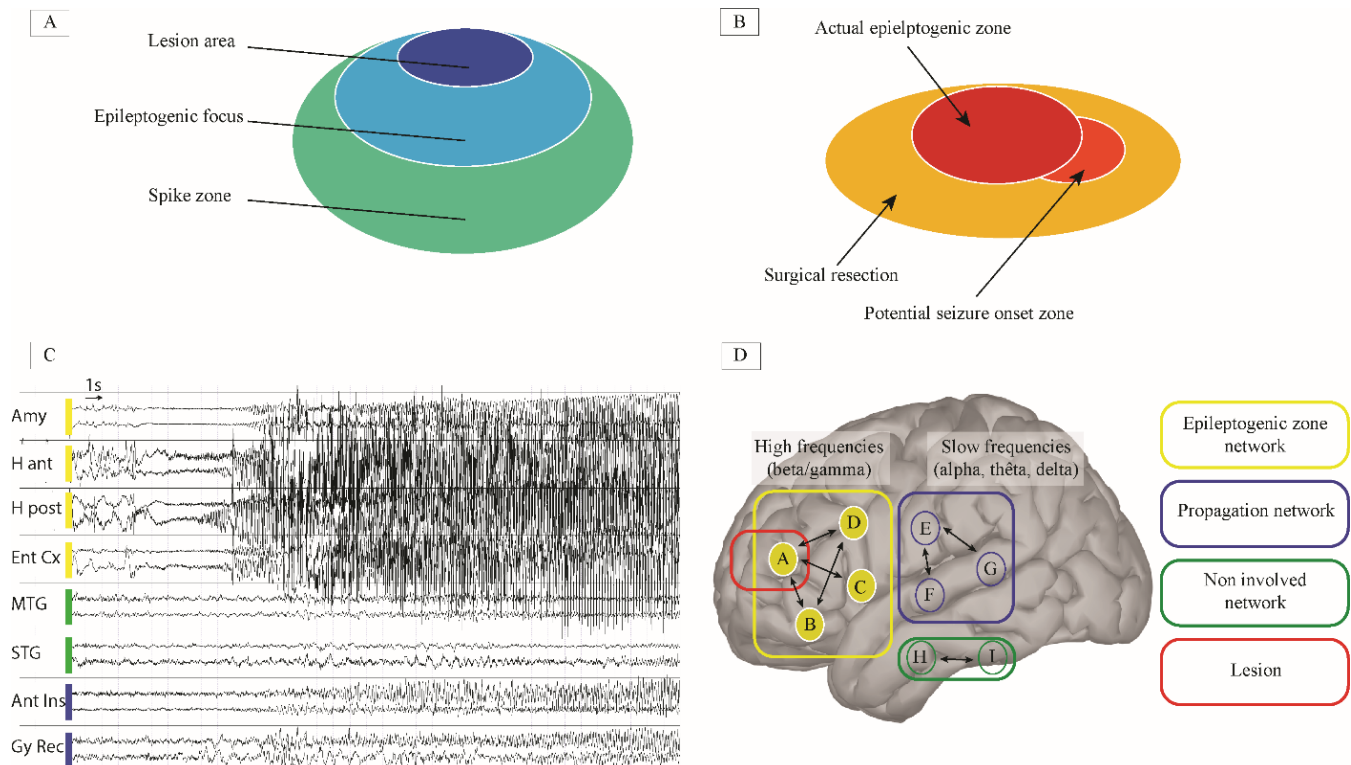


Figure 4 : Concept de Zone Epileptogène et de propagation

A) Définition opérationnelle de la zone épileptogène (« epileptogenic focus ») selon Jasper, basée sur les explorations intraopératives par électrocorticographie (39). B) Conception, « Nord-Américaine » de la ZE, basée en grande partie sur l'évaluation corticale par grids sous-dural. La zone épileptogène correspondrait à la zone suffisante à réséquer chirurgicalement pour obtenir une liberté de crises (« what to remove area ») (32). C) Enregistrement SIEG (bande passante [0.53-300 Hz]) durant une crise temporelle. La décharge rapide va affecter les régions médiales (amygdale, hippocampe, cortex enthorinal) et se propager secondairement aux cortex insulaire et gyrus rectus. Le cortex temporal néocortical (gyri temporaux supérieur et moyen) restant relativement épargné. D) illustration du concept de réseau épileptogène (adapté de Bartolomei et al (18)). Les régions cérébrales sont représentées par des lettres. Une organisation hiérarchisée de l'activité critique est proposée : la zone épileptogène étant caractérisée par un ensemble de régions capable de présenter une activité rapide et incluant ou non une éventuelle lésion. Un second groupe de régions « moins » épileptogène correspond au réseau de propagation secondaire. L'activité de ces régions est en général plus lente et la synchronisation moins importante. Enfin, on notera un troisième groupe de régions non impliquées dans la crise. Abréviations : Amy=amygdala, H ant=hippocampe antérieur, H post= hippocampe postérieur, Ent Cx= enthorinal cortex, MTG=gyrus temporal moyen, STG=gyrus temporal supérieur, Ant ins=insula antérieure, Gy Rec=gyrus rectus.

B - Explorer les réseaux dans l'épilepsie

Le moyen le plus simple et direct pour explorer les réseaux mis en jeu dans l'épilepsie est de mesurer le degré d'activité des différentes unités fonctionnelles mises en jeu (du niveau neuronal jusqu'au niveau cérébral, figure 4). L'analyse de l'activité électrique via des électrodes d'enregistrement intracérébrales (SEEG), ou l'analyse de la variation de signal BOLD (IRMf) au cours des crises, en sont des exemples. Nous nous focaliserons ici sur les moyens d'études électrophysiologiques. Quel que soit le niveau d'étude, il va dépendre des capacités d'échantillonnage de la technique : échantillonnage spatial (SEEG) ou temporel (IRMf). Ainsi, en ce qui concerne la SEEG, les implantations devront être optimales pour obtenir des résultats significatifs. Plusieurs approches sont possibles : I) la quantification de la ZE via l'analyse fréquentielle du signal ; II) l'étude de la connectivité.

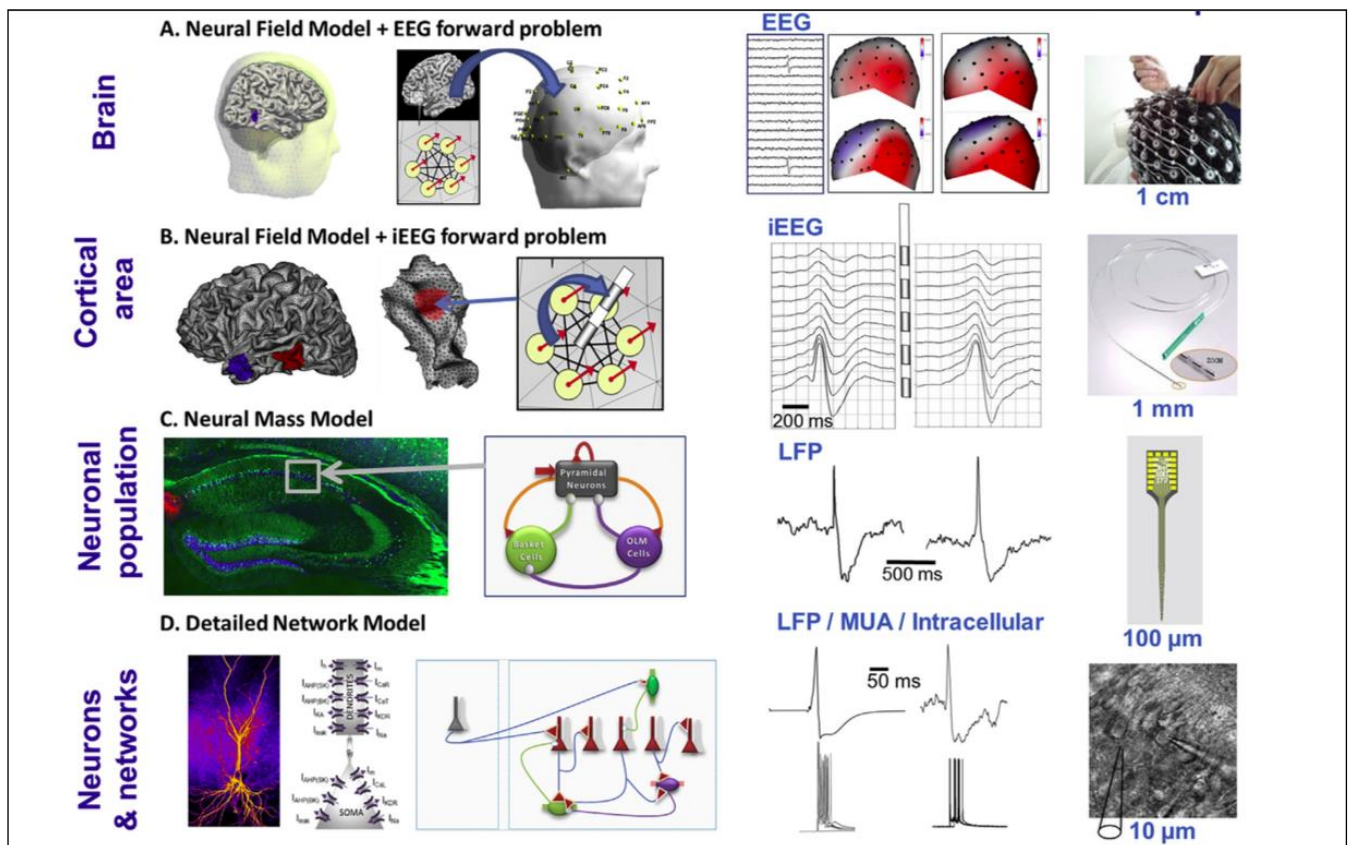


Figure 5 : Les différents niveaux d'exploration cérébrale

De Wendling et al. 2015 (40). Modèles d'activité épileptiforme illustrés dans le contexte des « spikes » épileptiques. Le niveau de modélisation dépend (I) du système cérébral considéré (réseaux de petite et de grande taille), (II) du type d'activité épileptique à reproduire (événements de courte durée ou de plus longue durée « spikes » vs crises). III) de la nature des données à reproduire (activité intracellulaire, potentiels de champs locaux, EEG intracérébral, EEG de scalp). Abréviations : LFP : potentiel de champ local ; MUA : activité multiunitaire ; EEG : électroencéphalographie ; iEEG : EEG intracérébrale.

1 - Analyse fréquentielle du signal

L'activité neuronale est par définition oscillatoire, et la synchronisation de cette activité pourrait refléter l'interaction temporelle entre différentes régions cérébrales. Par nature, les signaux EEG ne sont pas stationnaires. C'est-à-dire que leurs propriétés spectrales peuvent changer au cours du temps. Ainsi, l'analyse de la transformée de Fourier permet de calculer la puissance spectrale d'un signal en le décomposant en une série de sinusoïdes de fréquences variables. Différents « patterns » d'activation peuvent marquer le début des crises en SEEG (41,42), le plus fréquent étant caractérisé par une activité rapide de bas-voltage (LVFA – « low-voltage fast activity ») précédée ou non de « spikes » préictaux. Les fréquences impliquées vont du beta/gamma bas [15-30 Hz] à des fréquences plus élevées, gamma [30-100 HZ], pour les crises néocorticales (23,43,44). Ces décharges rapides peuvent impliquer, presque simultanément, des régions distinctes et potentiellement éloignées les unes des autres. Plusieurs algorithmes ont ainsi été développés. La mesure de l'index d'épileptogenité (IE) (23) combine une approche spectrale et temporelle caractérisant la propension d'une structure donnée à générer des décharges rapides et sa précocité par rapport au début de la crise. Une autre approche, couplée à l'IRM, a été proposée afin de quantifier l'épileptogenité des régions cérébrales enregistrées en SEEG, et permettant de générer des cartes statistiques des oscillations à haute fréquence (HFO – High Frequencies Oscillations) (43). Plus récemment un biomarqueur de la zone épileptogène a été développé via l'analyse temps-fréquence qui permet d'analyser le contenu temporo-spectral des signaux électrophysiologiques avec une bonne résolution temporelle et fréquentielle (24). La zone épileptogène serait ainsi caractérisée par une combinaison de trois paramètres : I) spikes transitoires ou répétitifs précédant la décharge rapide ; II) une activité rapide de bas-voltage multibande et III) une suppression des fréquences basses.

2 - Connectivité

Le fonctionnement cérébral obéit à deux principes fondamentaux : la ségrégation et l'intégration de l'information (45). D'un point de vue historique, cette distinction entre ségrégation et intégration fonctionnelle est liée à la dialectique entre localisationnisme et connexionnisme qui a dominé les idées sur le fonctionnement du cerveau au XIXe siècle (46). Cependant, on sait aujourd'hui que les régions cérébrales ne fonctionnent pas indépendamment les unes des autres, mais interagissent entre elles de manière cohérente et

dynamique. Ainsi, la connectivité anatomique est sous-tendue par les fibres neurales entre deux régions cérébrales. La connectivité fonctionnelle reflète quant à elle la corrélation entre deux signaux et/ou la synchronie temporelle entre différentes structures. Enfin la connectivité effective intègre la notion de causalité (une structure est-elle leader par rapport à l'autre ?), et éventuellement celle de directionnalité. L'étude de la connectivité fonctionnelle ou effective va donc décrire le fonctionnement cérébral via l'estimation mathématique du lien existant entre deux signaux (46).

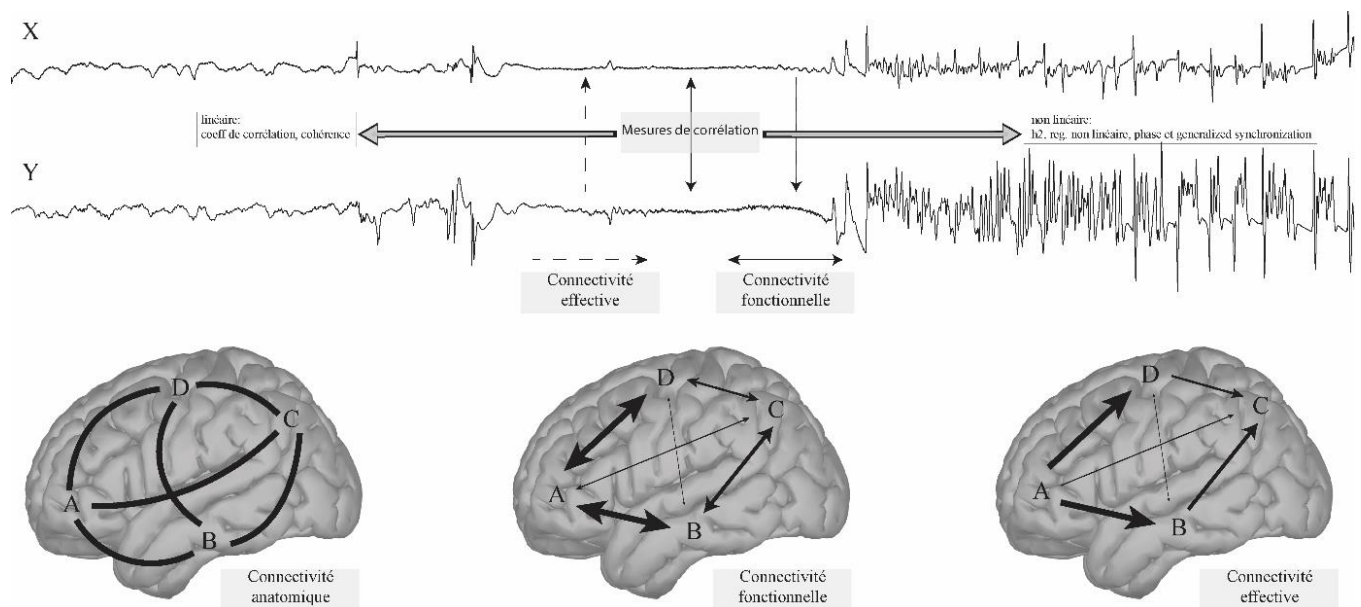


Figure 6 : Connectivités anatomique, fonctionnelle et effective

Représentations schématiques des différentes connectivités à l'échelle de signaux électrophysiologiques (X et Y) et du cerveau (les différentes régions cérébrales connectées étant représentées par des lettres). L'épaisseur de la flèche témoignant d'une plus ou moins grande connectivité.

2.1 - Connectivité anatomique

La connectivité anatomique repose sur les différentes connexions structurelles liant différentes assemblées neuronales, quelle que soit l'échelle étudiée : synaptique, neuronale, intra ou interrégionale. Chez l'animal, l'étude de la connectivité anatomique se base essentiellement sur des modèles lésionnels et/ou l'injection de traceurs. Chez l'Homme en revanche, l'étude des fibres de substance blanche a longtemps été limitée à l'examen anatomique post-mortem. Plus récemment la tractographie IRM (via l'imagerie par tenseur de

diffusion, DTI) a permis, *in vivo*, de définir les connexions structurelles existant entre différentes régions cérébrales en étudiant les grands faisceaux anatomiques (47).

2.2 - *Connectivité fonctionnelle*

Si la connectivité anatomique sous-tend la connectivité fonctionnelle, cette dernière est généralement déduite des corrélations entre différentes mesures de l'activité neuronale. Elle est définie comme une interdépendance statistique entre des événements neurophysiologiques survenant à distance via les connexions anatomiques. Cependant cette corrélation peut aussi être due à un stimulus commun ou refléter des oscillations induites ou évoquées par une source neuronale externe (48) traduisant le fait que la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales n'implique pas nécessairement l'existence d'une connexion anatomique directe.

Les méthodes permettant d'étudier la connectivité fonctionnelle *in vivo* sont nombreuses. Les méthodes électrophysiologiques non invasives (EEG, MEG) ou invasives (SEEG) permettent d'explorer avec une excellente résolution temporelle la dynamique des activités cérébrales. En revanche, leur résolution spatiale étant limitée, elles ne nous renseignent que sur la connectivité fonctionnelle existante entre grandes régions cérébrales ou du moins entre les régions cérébrales explorées. L'imagerie fonctionnelle (IRMf) va quant à elle rendre compte des variations hémodynamiques en lien avec le fonctionnement cérébral. En SEEG, plusieurs méthodes mathématiques ont été proposées pour mesurer l'interdépendance existante entre deux signaux : corrélations linéaires (cohérence, coefficient de corrélation linéaire...); corrélations non linéaires (régression non linéaire, phase synchronisation...) (19).

La cohérence estime la consistance de l'amplitude relative et de la phase de deux signaux dans un spectre de fréquence donné, et prendra ses valeurs dans l'intervalle [0,1] (49). Globalement, si les signaux sont en phase, leurs amplitudes vont s'additionner, dans le cas contraire, se soustraire. Afin de quantifier ces oscillations, une transformée de Fourier (Fast Fourier Transform, FFT) est appliquée sur une séquence contigüe ou chevauchante de courts segments de données. Cela permet de générer des composants successifs de phase/amplitude pour chaque fréquence. La puissance des interactions entre signaux est alors estimée en calculant la synchronisation des signaux à chaque intervalle de fréquence FFT. La

cohérence est donc une méthode mathématique linéaire dans le domaine fréquentiel. La résultante est une matrice symétrique qui ne fournit aucune information sur la directionnalité.

Une analyse de régression non linéaire développée par Wendling et al. s'est révélée particulièrement efficace pour estimer le degré de connectivité fonctionnelle entre les signaux simulés de populations de neurones couplées (« neural-mass » modèle physiologique (40)). Cette analyse fournit une mesure du coefficient de corrélation non linéaire h_2 qui prend ses valeurs dans l'intervalle $[0, 1]$ (50,51). Ainsi une valeur de h_2 proche de 0 est en faveur d'une décorrélation (au sens non linéaire du terme) entre un signal X et un signal Y, tandis qu'une valeur élevée de $h_{2X \rightarrow Y}$ signifie que le signal Y peut être expliqué par une transformation (potentiellement non linéaire) du signal X (figure 7).

2.3 - Connectivité effective

L'intégration de l'information au sein d'un système distribué est généralement mieux comprise en termes de connectivité effective. Cette distinction opérationnelle entre connectivité fonctionnelle et connectivité effective est importante. En effet, elle détermine la nature des déductions faites sur l'intégration fonctionnelle et, de fait, le type de questions pouvant être adressées. Selon Granger (qui travaillait dans le domaine de l'économétrie (52)), une série temporelle $x(t)$ est considérée comme provoquant une autre série $y(t)$ si la connaissance des valeurs passées de $x(t)$ améliore la prédiction de $y(t)$ comparé aux valeurs passées de $y(t)$ seul. Ainsi, une connectivité effective fait explicitement référence à l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre. La notion de décalage temporel entre deux signaux mesurés simultanément, et issus de deux structures distinctes, est donc importante afin de déterminer la « directionnalité » du signal. Cela permet de définir une structure « leader » par rapport à l'autre. Cela suppose soit un échantillonnage temporel important (par exemple pour la mesure de potentiels évoqués), soit l'application d'un modèle mathématique *a priori* spécifiant un lien causal entre deux structures et confronté secondairement par l'expérimentation (53). Plusieurs méthodes basées sur le concept de « Granger Causality » ont été proposées pour estimer la directionnalité du couplage fonctionnel et identifier les structures « leaders » au sein d'un réseau : soit dans le domaine temporel (Granger Causality (54), Directed Transfer Function (55)), soit dans le domaine fréquentiel (Partial Directed Coherence (56)). Chacun de ces algorithmes suppose une relation linéaire entre deux signaux estimée selon des modèles multivariés autorégressifs.

Des méthodes de régressions non linéaires ont aussi été développées. Wendling et al. (50) ont ainsi calculé un index de directionnalité « D » considérant à la fois le délai estimé entre les signaux X et Y (latence) et la propriété d'asymétrie du coefficient de corrélation non linéaire h_2 (cf. ci-dessus). En effet, les valeurs du coefficient h_2 sont différentes si le calcul est effectué de X vers Y ou de Y vers X. Les valeurs de D s'échelonnent ainsi de 1 (X est entraîné par Y) à -1 (Y est entraîné par X) (figure 7).

Une troisième approche est celle de la « Théorie des graph » qui permet de décrire les caractéristiques globales et locales des réseaux sur la base sur des interactions pairées. Globalement, un réseau dynamique et complexe peut-être décrit comme un graph associant un ensemble de n nœuds à k connections (57). Le modèle « small world » (58) reste aujourd'hui le plus utilisé. Il s'agit d'un bon compromis entre un réseau régulier (tous les nœuds ne sont liés qu'à leur voisin le plus proche) et un réseau aléatoire (tous les nœuds sont liés les uns aux autres aléatoirement) qui permet d'étudier à la fois les processus d'intégration et de ségrégation de l'information. Deux paramètres sont évalués : le coefficient de regroupement C (« clustering », mesurant la tendance des éléments à former des regroupements locaux) et la distance moyenne, notée L , entre chaque paire (« length » indiquant dans quelle mesure les éléments du réseau sont intégrés ou interconnectés) (58). Localement, les paramètres sont calculés à chaque nœud afin de déterminer les pivots (« hubs ») des réseaux étudiés. Ainsi, à chaque nœud, le nombre de connexions entrantes (« in degrees ») et de connexions sortantes (« out degrees ») peuvent être calculées. De même, la puissance (« strength ») d'un nœud peut-être évaluée en sommant les valeurs de connectivités à chaque nœud. Enfin, la centralité (« centrality ») d'un nœud donné peut être définie comme le nombre des plus courts chemins entre deux nœuds quelconques passant par ce nœud. Bien que la théorie des graph ait gagné en popularité au cours des dix dernières années (59), la base neurobiologique de ce concept n'est pas évidente. L'interprétation des mesures issues de la théorie des graph en termes de concepts neurophysiologiques fait encore l'objet de débats.

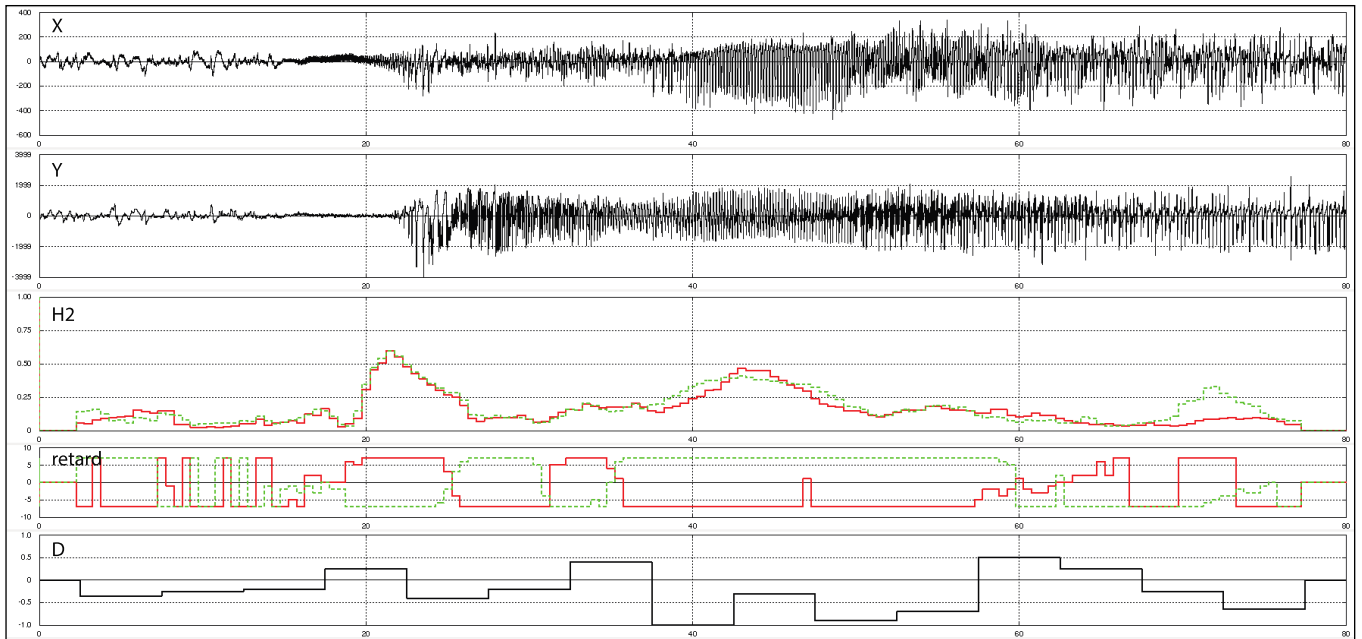


Figure 7 : Coefficient de corrélation $h2$ et de directionalité D

Analyse de régression non linéaire étudiant la connectivité fonctionnelle entre deux signaux sélectionnés (X et Y). Cette méthode permet une estimation du degré et de la directionalité du couplage fonctionnel et donc effectif entre différentes régions du cerveau. Il s'agit d'une approche par paires, où l'amplitude du signal Y est décrite en fonction de l'amplitude du signal X en utilisant une courbe de régression non linéaire. Par conséquent, la réduction de la variance d'Y (qui peut être obtenue en prédisant les valeurs de X, en fonction de cette courbe de régression) peut être calculée comme suit : $H2(t) = 1 - \text{var}[y(t) / x(t)] / \text{var}[y(t)]$. Comme présenté dans cette équation, lorsqu'Y dépend de X, le terme $\text{var}[y(t) / x(t)]$ (la variance de y « connaissant » x) est réduite et le coefficient $H2$ augmente. Les valeurs $H2$ appartiennent à l'intervalle $[0,1]$. Les valeurs faibles indiquent que les signaux X et Y sont indépendants. À l'inverse, des valeurs élevées de $H2$ signifient que le signal Y peut être expliqué par une transformation (éventuellement non linéaire) du signal X, c'est-à-dire que les signaux X et Y sont dépendants. Les délais entre les signaux X et Y ont également été calculés (retard). Ainsi, entre deux nœuds, la valeur maximale de $H2$ entre $X \rightarrow Y$ et $Y \rightarrow X$ a été choisie et le délai temporel correspondant a défini la direction du couplage (D). Les valeurs de D s'échelonnent ainsi de 1 (X est entraîné par Y) à -1 (Y est entraîné par X)

IV - Neuroanatomie fonctionnelle des boucles cortico-striato-thalamique

Les ganglions de la base constituent un ensemble de noyaux sous-corticaux, interconnectés, dont l'organisation intégrée en circuit parallèle permet le traitement de l'information corticale (figure 8). Ils comprennent deux entrées recevant les afférences corticales : le striatum, dérivé télencéphalique, et le Noyau Sous-thalamique (NST), dérivé mésencéphalique. Leurs voies de sortie sont caractérisées par le Globus Pallidus interne (Gpi), dérivé télencéphalique, et la Substance Noire réticulée (SNr). Le Globus Pallidus externe (GPe), séparé du Gpi par la lame médullaire interne, constitue un noyau intermédiaire

recevant des afférences du striatum et du NST. Par ailleurs, le striatum recevra des afférences dopaminergiques de la Substance Noire compacte (SNc). D'autres structures, telles que le noyau pédiculopontin et le centre médian parafasciculaire du thalamus, peuvent aujourd'hui être assimilées au système des ganglions de la base (60). Enfin, le thalamus constitue la structure finale recevant les efférences des neurones de projection du GPi et de la SNr.

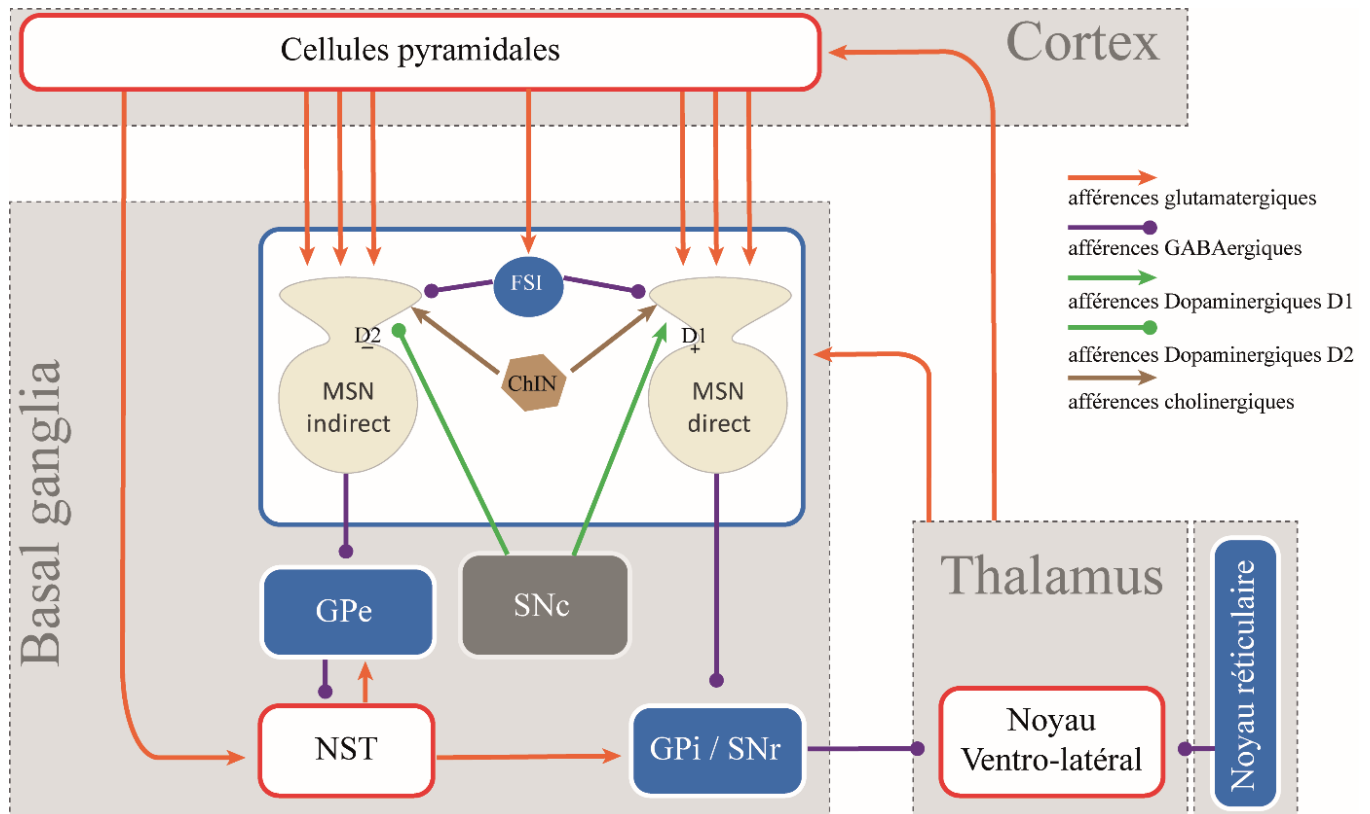


Figure 8 : Représentation schématique de la boucle cortico-striato-thalamique

A - Cytoarchitecture et caractéristiques électrophysiologiques des BG

L'essentiel de notre protocole expérimental, tant électrophysiologique chez l'Homme que pharmacologique chez le primate, a porté sur l'étude du striatum dont nous détaillerons les aspects cytoarchitecturaux et électrophysiologiques.

1 - Le striatum

Le striatum est composé de trois grandes parties : le noyau caudé dans sa partie la plus médiale, le putamen, latéral et séparé du précédent par le bras antérieur de la capsule interne,

et le noyau accumbens dans sa partie ventrale (61). Il s'agit de la principale structure d'entrée des ganglions de la base recevant des afférences de l'ensemble du cortex cérébral à l'exception des aires visuelles et auditives primaires (62).

Il est constitué à 95 % de neurones GABAergiques projetant sur le GPi et le GPe (neurones de projection striatale, NPS) (63,64). Chacun de ces NPS reçoit un grand nombre d'afférences Glutamatergiques corticales convergentes (plus de 100 afférences pour un seul NPS), mais aussi d'autres structures profondes ou sous-corticales telles que l'amygdale, l'hippocampe ou le thalamus (65). Enfin, ils sont sous l'influence dopaminergique des neurones afférents de la SNc. Les NPS sont des neurones dits « phasiques » (« Phasically Active Neurons », PANs) dont l'activité augmente avec le mouvement. Leur fréquence de décharge est très basse, comprise entre 0.01 et 0.5 Hz.

Les 5 % restants sont des interneurones. Ils peuvent être divisés essentiellement en deux grandes familles : les interneurones cholinergiques (entre 0,5 et 1 %) (66) qui déchargent de façon tonique et irrégulière (Tonically active neurons, TANs, dont la fréquence de décharge est comprise entre 2 et 5 Hz (67)) et les interneurones GABAergiques (entre 3 et 4 %) (68). Ces derniers se divisent eux-mêmes en trois sous-types selon leurs caractéristiques électrophysiologiques et d'immunomarquage (pour revue, voir Tepper et al 2010 (69)). Les interneurones GABAergiques immunoréactifs à la parvalbumine (PV+) présentent un phénotype de type « fast-spiking » (FSIs pour « fast spiking interneurons »). Ils reçoivent des afférences dendritiques et somatiques essentiellement corticales (70) et, dans un degré moindre, thalamiques (71) (centre médian parafasciculaire). Chaque axone cortical établit de multiples contacts avec ses interneurones PV+ (72), ce qui pourrait expliquer en partie leur plus grande réactivité à la stimulation corticale (73) par rapport aux NPS (74). Une innervation dopaminergique a également été observée (75), tout comme des afférences GABAergiques provenant pallidum et largement sélectives pour les FSIs (76). Les autres sous-types d'interneurones GABAergique vont exprimer un certain nombre de neuropeptides et d'enzymes, dont le neuropeptide Y, la somatostatine et l'oxyde nitrique synthase.

Les NPS sont à l'origine des voies striato-pallidales directe et indirecte. Les axones des NPS de la voie indirecte se projettent sur le Globus Pallidus externe (GPe) alors que les axones des NPS de la voie directe se projettent directement sur le Globus Pallidus interne (GPi) et la substance noire pars réticulata (SNr) (77). Malgré le travail expérimental considérable sur l'innervation dopaminergique du striatum, les effets fonctionnels de la

dopamine sur le réseau striatal restent controversés. Le modèle actuel, proposé par Albin et al. (1989) (78), repose sur trois grands principes : I) les circuits directs et indirects proviennent de sous-populations distinctes de neurones striataux ; II) ces deux sous-populations de neurones striataux expriment différents types de récepteurs dopaminergiques, D1 dans la voie directe et D2 dans le circuit indirect ; III) les neurones dopaminergiques induisent une influence excitatrice via les récepteurs D1 et une influence inhibitrice via les récepteurs D2. Bien que ce modèle ait fourni de grandes avancées conceptuelles sur la base physiopathologique des troubles du mouvement, il ne reflète probablement qu'une partie de la physiologie striatale. En effet, il existe une coexpression des récepteurs D1 et D2 par pratiquement tous les NPS (79). De plus, les récepteurs dopaminergiques ne sont pas exclusivement localisés sur ces NPS, mais se retrouvent également au niveau des terminaisons présynaptiques corticostriatales et des interneurons (80). Enfin, l'influence du système dopaminergique ne se limite pas au striatum, mais est largement distribuée à tous les composants des noyaux gris centraux.

Ainsi, l'activité des NPS est influencée par de nombreuses sources suggérant que le traitement de l'information corticale est modulé par les systèmes dopaminergique, cholinergique et GABAergique.

2 - Le Noyau sous-thalamique

Le noyau sous-thalamique est le plus petit des noyaux gris centraux, il a la forme d'une lentille biconvexe en contact avec la partie rostrale de la substance noire. Il s'agit de la seule structure majoritairement glutamatergique au sein des ganglions de la base. Il représente une des portes d'entrée des informations en provenance de larges régions corticales par la voie « hyperdirecte ». Parallèlement, il contribue au traitement de l'information au sein des ganglions de la base par la voie indirecte. Il existe en effet des connexions réciproques entre le GPe et le NST. Ce dernier se projette sur le GPi. 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 30 Hz (81).

3 - Le pallidum

Le pallidum est lui-même divisé par la lame médullaire interne en une partie interne,

le globus pallidus interne (GPi), et une partie externe, le globus pallidus externe (GPe). Avec le putamen, ils forment le noyau lenticulaire. Sur le plan anatomique, le GPe reçoit ses principales afférences du striatum dorsal, du noyau accumbens et du noyau sous-thalamique, et projette principalement sur le noyau sous-thalamique (82). Il projette également sur le GPi (83) et pourrait aussi projeter directement sur le cortex (84). Le GPi reçoit ses afférences du striatum, du GPe et du noyau sous-thalamique, et projette sur le thalamus (noyaux ventro-latéral antérieur et ventro-latéral postérieur essentiellement). 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 entre 30 et 50 Hz. Chez le primate, les neurones du GPi déchargent de façon plus régulière que les neurones de GPe et à une fréquence plus élevée, comprise entre 45 et 80 Hz (85).

4 - La SNr

La SNr est la seconde porte de sortie des BG et reçoit des afférences du striatum et du NST. Les afférences de la SNr sont GABAergiques et se projettent sur les mêmes structures que celles du GPi, mais sur des zones différentes. La SNr envoie également des projections sur le colliculus supérieur et le noyau pédonculo-pontin (62). 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 80 Hz (86).

5 - Le Thalamus

Le thalamus ne fait pas, à proprement parler, partie des ganglions de la base. Cependant, sa place au sein de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale en fait une structure clef. Il possède deux composants principaux. Le premier est le thalamus dorsal, qui comprend environ 15 noyaux dont les cellules font relais et se projettent au niveau cortical. Le second est le thalamus ventral, dont la majeure partie correspond au noyau réticulaire thalamique, et qui repose contre la surface latérale du thalamus dorsal. Les cellules réticulaires sont GABAergiques et projettent sur le thalamus dorsal pour inhiber les cellules relais.

La partie dorsale du thalamus est un complexe multinucléaire, divisé en compartiments (groupe antérieur, médial, latéral et postérieur) par la lame médullaire interne, eux-mêmes divisés en sous-noyaux en fonction de leur localisation, de leurs afférences et de leurs

efférences corticales, striatales et/ou cérébelleuses (61,87,88).

- I) Le groupe antérieur du thalamus ne comporte qu'un seul noyau : le noyau antérieur. Celui-ci fait partie du système limbique. Il intervient dans les aspects émotionnels du comportement et de la mémoire. Il reçoit des fibres afférentes des corps mamillaires et projette des fibres efférentes essentiellement vers le gyrus cingulaire.
- II) Le groupe médial contient le noyau médial dorsal (MD) qui intervient dans le contrôle de l'humeur et des émotions. Il reçoit des afférences provenant de l'hypothalamus, de l'amygdale, du cortex olfactif, d'autres noyaux thalamiques et des ganglions de la base. Ses efférences projettent essentiellement sur le cortex préfrontal (notamment orbitofrontal).
- III) Le groupe latéral est divisé en deux grandes parties : latérale ventrale et latérale dorsale. La partie latérale ventrale contient le noyau ventral antérieur (VA), le noyau ventral latéral (VL) et le noyau ventral postérieur (VP). Le VA est un relais des ganglions de la base, il reçoit sa principale afférence du GPi et ses efférences projettent sur l'aire motrice supplémentaire. Le VL est un relais du cervelet, il reçoit des afférences cérébelleuses ainsi que du GPi et projette sur les aires motrices et prémotrices. Le VP constitue le principal relais des voies somesthésiques vers le cortex cérébral. Il est lui aussi subdivisé en un noyau ventro-postéro-latéral (VPL) (recevant des afférences sensibles corporelles) et le noyau ventro-postéro médial (VPM) (recevant des afférences de la face). Le groupe latéral dorsal contient le noyau latéral dorsal (LD) et le noyau latéral postérieur (LP). Le LD reçoit des afférences de l'hippocampe et projette sur le cortex pariétal postérieur et le gyrus cingulaire. Le LP reçoit des afférences des colliculi supérieurs et du cortex occipital, et établit des connexions réciproques avec les aires associatives BA 5 et 7.
- IV) Le groupe postérieur contient le pulvinar, le corps genouillé médian et le corps genouillé latéral. Le pulvinar intervient dans des mécanismes complexes de reconnaissance visiospatiale, de somatognosie et dans le langage. Il est constitué de trois centres nucléaires : médial, latéral et inférieur. Les noyaux inférieurs établissent des connexions réciproques avec le cortex occipital (BA 17, 18 et 19). Ils reçoivent également des afférences en provenance des colliculi supérieurs. Les noyaux latéraux ont des connexions réciproques avec le cortex temporal associatif. Les noyaux médiaux établissent des connexions réciproques avec BA 8, la partie latérale du cortex orbitofrontal et les aires BA 39 et 40. Le corps genouillé médian fait partie du

système auditif. Il reçoit des fibres du colliculus inférieur, et a des efférences avec le cortex auditif primaire (BA 41). Le corps genouillé latéral constitue un relais thalamique pour la vision. Il reçoit des fibres afférentes du tractus optique, et projette sur le cortex visuel primaire (BA 17). Enfin, les noyaux thalamiques situés dans la lame médullaire interne s'appellent les noyaux intralaminaires. Ils reçoivent des fibres afférentes ascendantes du tronc cérébral, du cervelet et des noyaux gris centraux. Ils ont des fibres efférentes vers le cortex cérébral et vers le striatum.

Le rôle majeur du thalamus est de bloquer et de moduler le flux d'informations vers le cortex. Il constitue le dernier « goulot d'étranglement » avant que le flux d'informations n'atteigne le cortex.

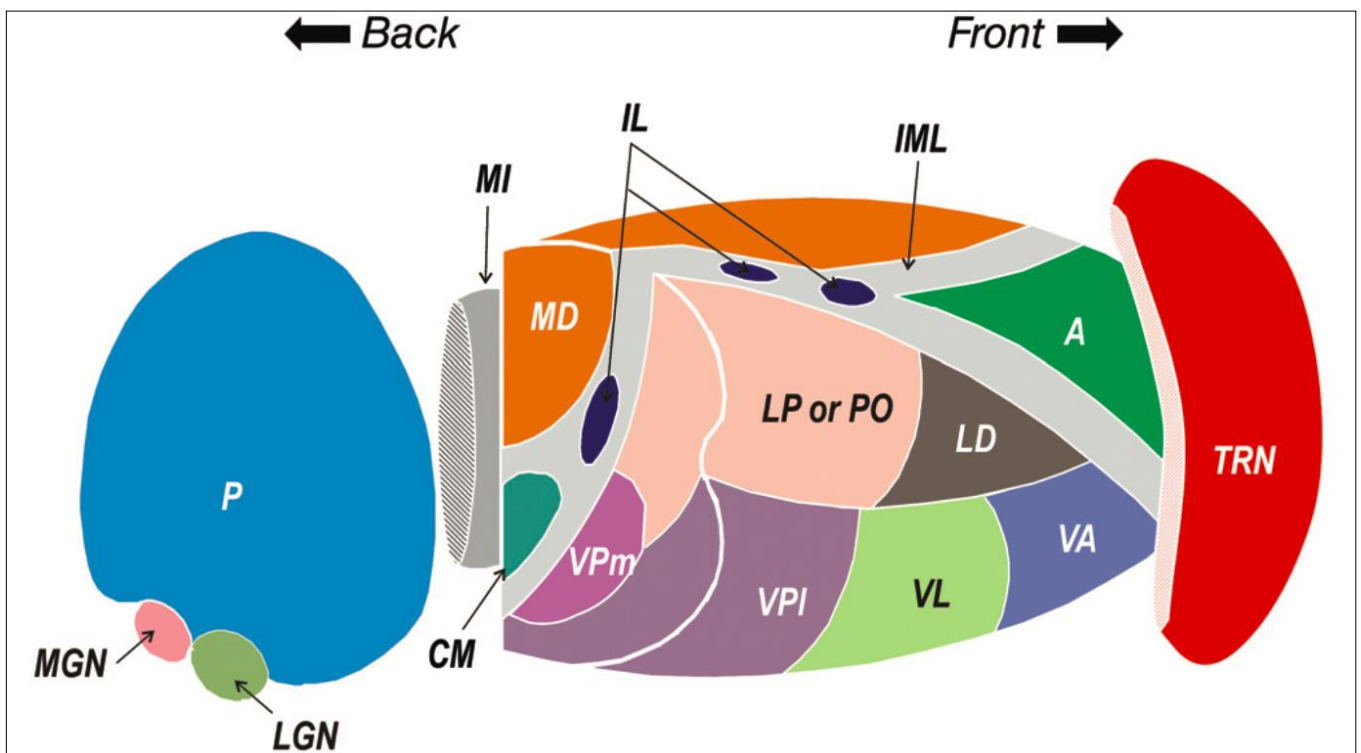


Figure 9 : Représentation schématique du thalamus et de ses principaux noyaux

Tiré de Sherman 2017 (89). Une coupe est placée dans la partie postérieure pour révéler une coupe transversale représentative. Pour éviter de masquer le thalamus dorsal, seule la pointe rostrale du noyau réticulé du thalamus est représentée. Abréviations : A, noyau antérieur ; CM, noyau centromédian ; IL, noyaux intralaminaires ; IML, lame médullaire interne ; LD, noyau dorsal latéral ; LP, noyau postérieur latéral ; LGN, noyau géniculé latéral ; MGN, noyau géniculé médial ; MD, noyau médiodorsal ; MI, noyaux médians ; P, pulvinar ; PO, noyau postérieur ; TRN, noyau réticulaire thalamique ; VA, noyau antérieur ventral ; VPI, noyau postérolatéral ventral ; VPm, noyau postéro-ventral ventral.

B - Implications anatomofonctionnelles des ganglions de la base

1 - Implication fonctionnelle des voies directe et indirecte

Lors d'un mouvement volontaire, l'activation sélective de la voie indirecte entraînerait la suppression des comportements moteurs parasites, alors que l'activation sélective de la voie directe augmenterait le comportement moteur désiré (90,91). L'activation des neurones GABAergiques de la voie directe entraîne une inhibition des neurones du GPi/SNr à l'origine d'une désinhibition des neurones Glutamatergiques thalamo-corticaux responsables de la production du mouvement. Au contraire, l'activation de la voie indirecte en inhibant les neurones GABAergique du GPe, induit une désinhibition des neurones Glutamatergiques du NST. Ces derniers peuvent alors activer une partie des neurones GABAergiques du GPi/SNr entraînant alors une inhibition d'une partie des neurones thalamo-corticaux. Ce dernier phénomène permet de stopper les programmes moteurs parasites non utiles à la réalisation du mouvement souhaité (92-94).

2 - Implication des boucles cortico-striato-thalamiques spécifiques

Un concept initial, introduit dans les années 1980, proposait que le traitement de l'information dans plusieurs domaines importants soit soutenu par des boucles fronto-striatales organisées parallèlement (95). En effet, sur le plan fonctionnel, les ganglions de la base peuvent être divisés en trois grands territoires relativement ségrégués et permettant de traiter les informations corticales sensori-motrices, cognitives et limbiques (96). Ces territoires fonctionnels ont été mis en évidence histologiquement par marquage à la calbindine (97) et via leurs connexions corticales spécifiques (87). Ce concept a été considérablement élargi au cours des 20 dernières années. Les connexions entre cortex et BG peuvent être perçues comme une série de circuits cortico-striato-pallidaux parallèles (figure 10). Ainsi, la majeure partie des projections des différents territoires fonctionnels corticaux (limbiques, associatifs, sensori-moteur) va projeter sur des territoires fonctionnels spécifiques au niveau du striatum (putamen, noyau caudé, nucleus accumbens), cette ségrégation territoriale va se maintenir au sein de la circuiterie interne des BG. Les informations de sorties seront ainsi transmises aux cortex via des noyaux relais thalamiques appropriés (98).

Un rôle important du striatum pourrait être d'optimiser le comportement en affinant la sélection des actions en fonction du contexte et ainsi façonner les habitudes et les compétences spécifiques en modulant les différents répertoires moteurs, cognitifs et

émotionnels (99-101). Il pourrait effectuer le tri des informations fournies par le cortex et le thalamus afin de faciliter la sélection d'une action appropriée parmi un ensemble de possibilités (102,103). Ainsi, les différentes parties du striatum semblent être impliquées dans différents aspects de l'apprentissage procédural. Le noyau caudé, en lien avec le cortex préfrontal dorsolatéral contribue au comportement par la sélection de schémas d'action corrects et de sous-objectifs appropriés basés sur l'évaluation des conséquences de l'action. Le putamen, de concert avec les cortex moteurs, semble soutenir quant à lui les fonctions sensorimotrices limitées à l'apprentissage des routines comportementales, tandis que le striatum ventral (noyau accumbens), à travers ses rapports avec le cortex orbito frontal, est engagé dans les aspects motivationnels et affectifs du comportement (104,105).

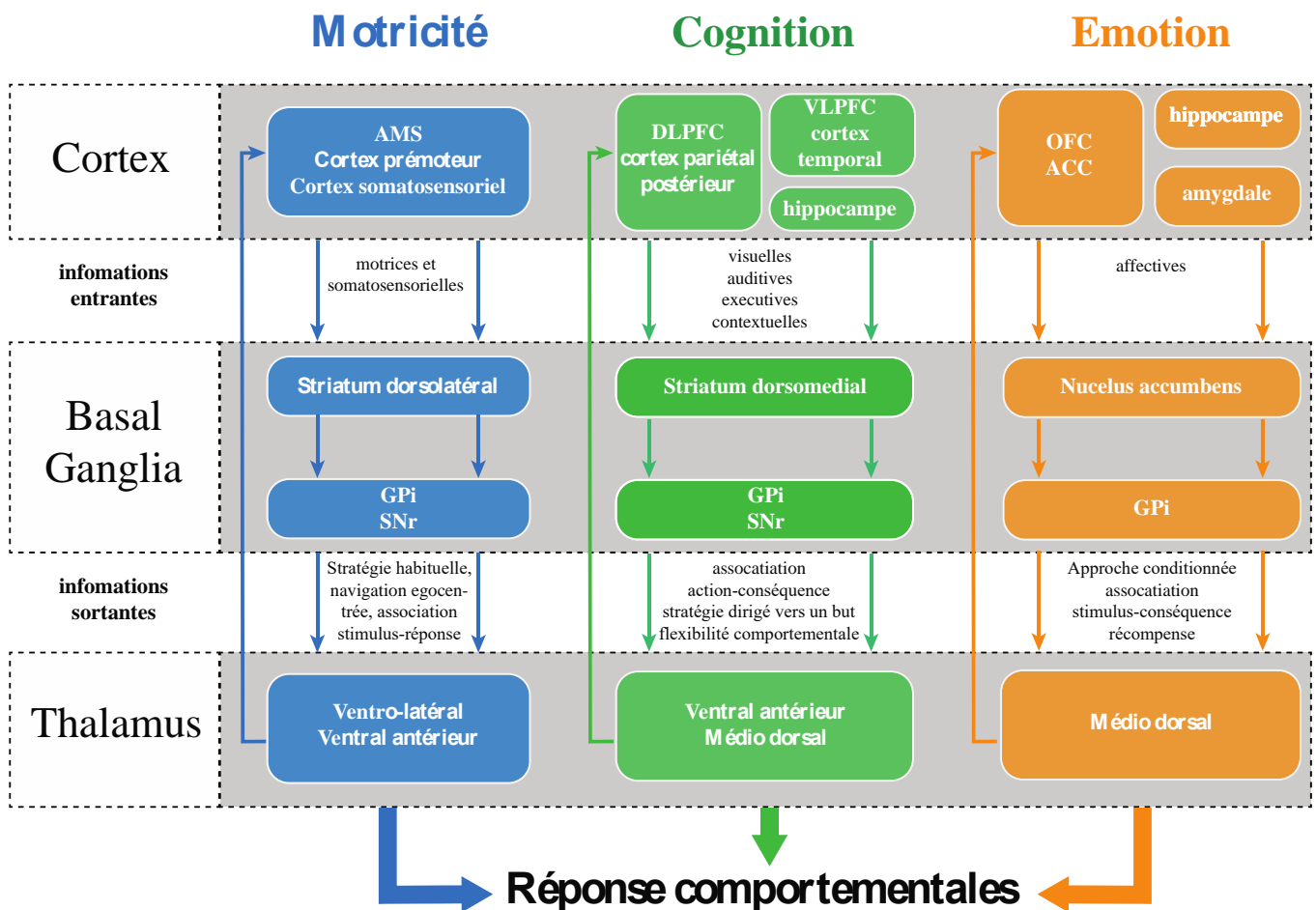


Figure 10 : Représentation schématique des boucles fonctionnelles corticostriales

Adapté de Goodman et al. 2016 (106). À gauche, la porte d'entrée de la boucle sensorimotrice correspond au putamen. Au centre, la porte d'entrée de la boucle associative correspond au noyau caudé. À droite, la porte d'entrée de la boucle émotionnelle correspond au nucleus accumbens. Les efférences striatales vont rester ségréger au sein des noyaux intermédiaires et de sortie des ganglions

de la base. Enfin, les noyaux relais thalamiques seront spécifiques de la boucle impliquée. Chacune de ces boucles agira de concert pour la production d'une réponse comportementale adaptée au contexte. Abréviations : AMS : aire motrice supplémentaire ; DLPFC : cortex préfrontal dorso-latéral ; VLPFC : cortex préfrontal ventro-latéral ; OFC : cortex orbitofrontal ; GPi : Globus pallidus internus ; SNr : Substantia Nigra pars compacta.

V - Ganglions de la base et épilepsie

Si l'étude de la physiologie des BG a permis une meilleure compréhension des pathologies du mouvement, et a pu conduire à des thérapeutiques ciblées comme la stimulation cérébrale profonde (107), leur rôle au cours des crises d'épilepsie fait toujours l'objet de débat. À ce jour, malgré une littérature abondante, les mécanismes exacts par lesquels les BG pourraient induire, moduler ou contrôler l'activité épileptique n'ont pas encore été clairement élucidés. Par définition, l'épilepsie peut-être caractérisée par des crises très différentes, tant dans leur expression clinique qu'électrophysiologique. Celles-ci peuvent en outre provenir de diverses régions cérébrales. Comme nous l'avons vu précédemment, l'épilepsie est une maladie de réseau et, pour chaque type de crise, il existe un réseau neuronal distinct de structures et de voies de propagation. Ces structures fonctionnellement et anatomiquement connectées sont essentielles à la production, au développement et à la maintenance des crises. Certains de ces réseaux, comme le réseau temporal/limbique, ont été bien caractérisés. Cependant, de nombreux autres, dont le réseau cortico-striato-pallido-thalamo-cortical jouent potentiellement un rôle décisif. Nous verrons ici les différents arguments expérimentaux en faveur d'une implication des ganglions de la base dans l'épilepsie absence (pour laquelle la littérature est la mieux établie) puis dans les épilepsies focales.

A - BG et absences

L'épilepsie absence est un syndrome épileptique touchant l'enfant et caractérisé cliniquement par des crises de type « absence » (avec altération du contact), et électrophysiologiquement par des décharges de pointes-ondes bilatérales et synchrones à 3 Hz, dans un contexte de développement psychomoteur normal. Le noyau réticulaire du thalamus et les cellules relais du thalamus dorsal jouent un rôle prépondérant dans le développement des décharges de pointes-ondes (DPOs). De même, la compréhension de l'implication des BG dans l'épilepsie absence doit grandement aux modèles génétiques d'épilepsie absence chez le rat (GAERS ou WAG/Rij) (108).

Le concept de contrôle nigral des crises a initialement été proposé par le groupe Gale en 1980 dans les crises induites par électrochocs (109). Par la suite, ce concept a été confirmé dans le modèle rongeur bicuculline (110) et sur le rat GAERS (111). Ainsi, l'injection intranigrale d'agoniste GABA-A aurait un effet antiépileptique sur des modèles génétiques et pharmacologiques d'épilepsie absence chez le rat. Par ailleurs, il existerait une corrélation entre les DPOs corticales et l'activité en bouffées de la SNr (112). L'inhibition de la SNr entraînerait une désinhibition thalamique (noyaux ventro-médial) entraînant une hyperactivité et dérégulant son activité oscillatoire (113). La SNr recevant des afférences GABAergiques du striatum via les deux voies, directe et indirecte, et des afférences glutamatergiques directes provenant du NST, ce sont potentiellement les 3 grandes voies des BG (directe, indirecte et hyperdirecte) qui pourraient être impliquées dans le contrôle des absences.

Chez le rat GAERS, les neurones de projections striatales arrêtent de décharger durant les périodes ictales, et présentent un rebond d'activité par la suite (114). Ces résultats suggèrent que l'interruption de l'activité striatale contribuerait à la genèse des absences en levant l'inhibition de la SNr. Des injections intrastriatales d'agonistes NMDA ou D1 ont ainsi eu des effets « anti-absences » suggérant une implication de la voie directe (115). Les afférences Glutamatergiques du NST étant indispensables au maintien de l'activité tonique de la SNr, l'hypothèse d'une implication du NST dans le contrôle des absences a été soulevée. Paz et al. ont ainsi montré que l'activité en bouffée enregistrée au sein du NST et du GP était synchronisée avec les pointes corticales suggérant que l'activité ictale se propagerait via la voie indirecte (116). Dans le même ordre d'idée, l'injection d'antagoniste GABA-A au sein du pallidum supprimerait les absences tandis que l'inhibition du GP par des agonistes GABA-A les aggraveraient (117).

Enfin, devant le fait que l'inhibition de la SNr via la neuromodulation de la voie indirecte et de la voie directe avait un effet anti-absences, une coopération entre ces deux voies a été suggérée. Des injections intrastriatales d'agonistes D1 et D2 ont ainsi un effet anti-absences, de même que l'injection simultanée de ces deux agonistes a un effet cumulatif sur la réduction du nombre de crises (118). Même si ces résultats montreraient que la dopamine pourrait jouer un rôle dans le contrôle des absences, il ne s'agit pas d'un traitement efficace ou classiquement utilisé dans le cadre de ce syndrome.

B - BG et épilepsies focales

1 - Données expérimentales chez l'animal

1.1 - BG et épilepsie temporale

Les connexions entre hippocampe, amygdale et noyau accumbens sont bien connues (119,120). En 1985, Lothman et al. ont démontré sur un modèle d'embrasement (kindling) chez le rat que les crises hippocampiques pouvaient se propager au noyau accumbens (NAc) (121) et ont émis l'hypothèse que le NAc serait une structure centrale pour la propagation des crises temporo-mésiales vers les voies motrices. Par ailleurs, sur les modèles « pilocarpine » chez le rat, les injections d'agonistes dopaminergiques (apomorphine) au sein du NAc sembleraient diminuer le nombre de crises (122). Le GPe recevant des afférences GABAergiques du NAc pourrait lui aussi jouer un rôle important dans le contrôle des crises temporales. Ainsi, la stimulation basse-fréquence du GPe dans un modèle d'embrasement amygdalien chez le rat semblerait avoir un effet protecteur (123). Il a été suggéré que cet effet soit lié à la normalisation de l'activité oscillatoire de l'amygdale via le NAc. Une étude récente, sur modèle d'embrasement chez le singe, associant IRMf et SPECT ictal, a démontré une connectivité effective augmentée entre la zone épileptogène et le pallidum (124).

Il existe également un certain nombre d'arguments en faveur de l'implication du striatum et de la SNr dans le contrôle des crises du lobe temporal. Des études ont démontré l'effet préventif d'une injection bilatérale dans le striatum de rats d'agoniste dopaminergique (apomorphine (122)) dans un modèle « pilocarpine » (et paradoxalement d'injections d'antagonistes GABAergiques type bicuculline (125,126)) suggérant un rôle non seulement de la transmission dopaminergique, mais aussi de la voie GABAergique. De plus, une inhibition directe et indirecte de la SNr semblerait diminuer la fréquence des crises dans les modèles d'embrasement amygdaliens chez le rat (127,128). Il a été suggéré que cet effet antiépileptique de la SNr était en fait médié par ses connexions striatales et pallidales (129). De manière intéressante, un effet similaire a été mis en évidence sur un modèle pénicilline de crise hippocampique chez le chat via la stimulation basse-fréquence du caudé ou de la SNr (130).

1.2 - BG et épilepsie néocorticale

Compte tenu du rôle des BG dans l'intégration sensori-motrice et le contrôle moteur, l'hypothèse que les crises d'épilepsie provenant des aires néocorticales, en particulier

frontales, impliquent les BG fait sens. Sur le plan électrophysiologique, il a été montré que des post-décharges pouvaient être enregistrées dans le CN de singes présentant des crises frontales dans un modèle alumina (131). Il est de même, au niveau caudé, du noyau entopedonculaire (l'équivalent du GPi des primates), et de la SNr dans un modèle pénicilline chez le chat (132) et le rat (133). Dans le modèle pénicilline primate, la stimulation du GPi semble être proconvulsive (134) alors que la stimulation haute fréquence (100 Hz) du caudé semble réduire la fréquence des crises chez le singe dans le modèle alumina (135). Plus récemment, Devergnas et al. ont montré sur un modèle pénicilline primate que la fréquence de décharges des cellules striatales (putamen et caudé), sous-thalamique ou pallidales augmentait au cours des crises frontales. En outre, l'activité rythmique pallidale et sous-thalamique était synchronisée avec les pointes corticales, mais pas celle du putamen qui oscillait plus vite que le cortex moteur. Ils en ont déduit que la voie STN-GPe était la principale voie sous-corticale impliquée lors des crises motrices (136). Dans le même ordre d'idée, la stimulation haute fréquence du STN semble avoir un effet positif sur le nombre de crises dans les modèles primate pénicilline (137).

2 - Données expérimentales chez l'Homme

À ce jour peu de données électrophysiologiques démontrent l'implication des noyaux gris centraux au cours des crises focales. En 1949, Hayne et al. (138) ont rapporté que le cortex et les régions sous-corticales présentent des activités normales et paroxystiques comparables, et que diverses zones sous-corticales peuvent présenter une activité paroxystique parfaitement indépendante du cortex. Plus récemment, Rektor et al. (139,140) ont enregistré l'activité des ganglions de la base en SEEG au cours des crises temporales. Ils ont ainsi montré que l'activité des BG se modifiait au cours des crises temporales sous la forme d'un ralentissement rythmique dans les fréquences basses thêta/delta, mais uniquement lorsque l'activité ictale s'était propagée à un certain nombre d'autres structures corticales.

Certains signes cliniques présents au cours des crises d'épilepsie pourraient pourtant indiquer une implication sous-corticale. Ainsi, typiquement au cours des crises d'épilepsie temporales, une posture dystonique asymétrique peut affecter le membre controlatéral à la zone épileptogène (141). Sur la base d'études en imagerie SPECT (142,143) et PET (144), cela a été attribué à une implication lenticulaire homolatérale à la zone épileptogène. Cependant les rares enregistrements SEEG n'ont pas permis de confirmer cette hypothèse

(145). Dans le même ordre d'idée, les dyskinésies paroxystiques sont de brefs épisodes de mouvements involontaires de type choréodystoniques, sans altération de la conscience ni modifications paroxystiques électroencéphalographiques (146). Dans sa forme nocturne, il a été suggéré qu'elle puisse être liée aux épilepsies frontales nocturnes (147,148). Si l'électroencéphalogramme de scalp n'est pas pathologique, Lombroso et al. ont montré lors d'enregistrement SEEG que la décharge frontale pouvait se propager jusqu'au noyau caudé, et potentiellement être responsable du phénotype de dyskinésie paroxystique (149). Les dyskinésies paroxystiques, qu'elles soient kinésigéniques ou pas, restent des entités limites, soupçonnées d'être liées à des dysfonctions aiguës des ganglions de la base (146). Leurs associations démontrées avec certaines épilepsies pourraient en effet suggérer une pathophysiologie commune (150,151).

Enfin, l'essor de l'imagerie fonctionnelle a pu montrer que la connectivité fonctionnelle est altérée dans les épilepsies focales frontales (152-154). Cette altération peut aussi bien concerner la connectivité fronto-souscorticale (153) que la connectivité intra-basal ganglia (154) suggérant une réduction de l'inhibition striatale. Par ailleurs, cette altération de connectivité fonctionnelle entre structures frontales, limbiques et basal ganglia, pourrait expliquer en partie les déficits cognitifs rencontrés dans ces populations (152).

VI - Problématique

En résumé, les données expérimentales de l'implication des ganglions de la base chez l'animal dans l'épilepsie focale sont relativement pauvres, disparates et souvent contradictoires. Chez l'Homme, les principaux arguments en faveur d'une implication des BG sont issus des données d'imagerie métabolique et fonctionnelle. Ces dernières, si elles permettent une bonne évaluation interictale, ont une résolution temporelle insuffisante pour étudier correctement la progression d'une crise et les réseaux cortico-sous-corticaux mis en jeu.

Ainsi, aujourd'hui, le rôle de BG dans les crises focales reste une question en suspens. Jouent-ils un rôle actif ou sont-ils « juste » en rapport avec le recrutement de différentes aires corticales directement en lien avec les BG ? En d'autres termes, sont-ils une simple voie de propagation ou jouent-ils un rôle modulateur décisif ? Une modification de l'activité sous-corticale peut-elle générer des crises focales ?

Afin d'essayer de répondre à ces différentes questions, nous avons mené une étude translationnelle allant de l'Homme au primate non humain (PNH). Pour ce faire :

1. Nous avons tout d'abord étudié les liens entre activité électrophysiologique striatale et connectivité fonctionnelles corticostriatales au cours d'épilepsies focales chez des patients explorés en stéréoelectroencéphalographie (SEEG) dans le cadre du bilan préchirurgical d'épilepsies pharmacorésistantes.

2. Nous avons mené une expérimentation chez le primate non-humain (PNH) dans le but de déterminer si une augmentation de l'activité striatale était susceptible d'induire des crises d'épilepsie. Nous avons ainsi réalisé un modèle de crises focales motrices en manipulant pharmacologiquement le système GABAergique striatal et avons étudié les corrélations temporelles entre activité ictale clinique et les données électrophysiologiques corticales et sous-corticales.

Partie expérimentale

Partie I : Etude de la connectivité fonctionnelle cortico-striatale au cours des crises focales chez l'Homme

I - Patients et méthode

A - Sélection des patients et enregistrements SEEG

Onze patients présentant une épilepsie pharmacorésistante et ayant bénéficié d'une évaluation SEEG à la Cleveland Clinic (Cleveland, OH, USA) entre mars 2015 et mars 2016, ont été inclus de manière prospective, parmi une série de 78 patients. Cette étude a été approuvée par l'Institutional Review Board de la Cleveland Clinic (CCF IRB # : 16-130) et les patients ont donné leur consentement signé et éclairé. Deux critères d'inclusion ont été retenus : I) au moins un contact d'une électrode intracérébrale orthogonale explorait les noyaux gris centraux, soit dans leur partie putaminale soit dans leur partie caudée (chacune faisant partie du striatum) ; II) au moins deux crises SEEG avaient été enregistrées.

Chez tous les patients, la décision de réaliser un SEEG a été prise en réunion de concertation pluridisciplinaire et en fonction des informations cliniques et des résultats de l'évaluation préopératoire : enregistrement prolongé de Scalp VEEG ; IRM cérébrale à haute résolution ; la TEP-18F-fluorodésoxyglucose cérébrale ; un SPECT ictal ; Magnétoélectroencéphalographie (MEG) ; évaluation neuropsychologique. Chez ces patients, des données cliniques, électrophysiologiques et/ou d'imagerie pouvaient être contradictoires et ne constituaient pas une base rationnelle pour la chirurgie d'emblée en ne permettant pas d'évoquer une hypothèse unique quant à la localisation de la zone épileptogène. Des électrodes intracérébrales multicontacts (de 8 à 16 contacts ; PMT corporation, Chanhassen, MN, USA ; contact en platine, diamètre = 0,86 mm, largeur de contact = 2 mm, espacement intercontact = 1,5 mm) ont été implantées selon une méthode stéréotaxique robotique restreinte. L'implantation était basée sur les hypothèses générées par le bilan préopératoire et aucune électrode n'a été implantée en plus de celles requises par la procédure de diagnostic SEEG. Pour vérifier le bon positionnement des électrodes, un scanner DynaCT post-implantation a été réalisé, et des images reconstruites ont été fusionnées numériquement avec le jeu de données IRM préchirurgical (Curry 7 ; Neuroscan, El Paso, Texas, USA). Les jeux

de données fusionnés résultants ont été affichés et examinés dans les 3 plans d'orientation par rapport à la ligne de référence AC-PC afin de déterminer le placement anatomique exact des électrodes. Le nombre moyen d'électrodes implantées par patient était de 13,8 et le nombre moyen de contacts actifs par patient était de 184,6. Afin de préciser l'emplacement exact des contacts dans le striatum, nous avons utilisé les atlas de Talairach (5) et de Schaltenbrand (155). La figure 11 illustre l'emplacement des électrodes SEEG. La plupart des patients inclus (épilepsies frontales, temporales ou pariéto-occipitales) présentaient des épilepsies complexes nécessitant une exploration périsylvienne. Ainsi, les enregistrements striataux ont été dérivés des plots les plus profonds des mêmes électrodes utilisées pour explorer les régions insulo-operculaires rostro-dorsales. Les signaux SEEG bruts ont été enregistrés via un système Nihon-Kohden, échantillonnés à 1 kHz et filtrés selon un passe-bande entre 0,53 et 300 Hz (pour la visualisation). Les signaux analysés ont été obtenus à partir d'un montage bipolaire (différence entre les signaux SEEG monopolaires provenant de contacts adjacents).

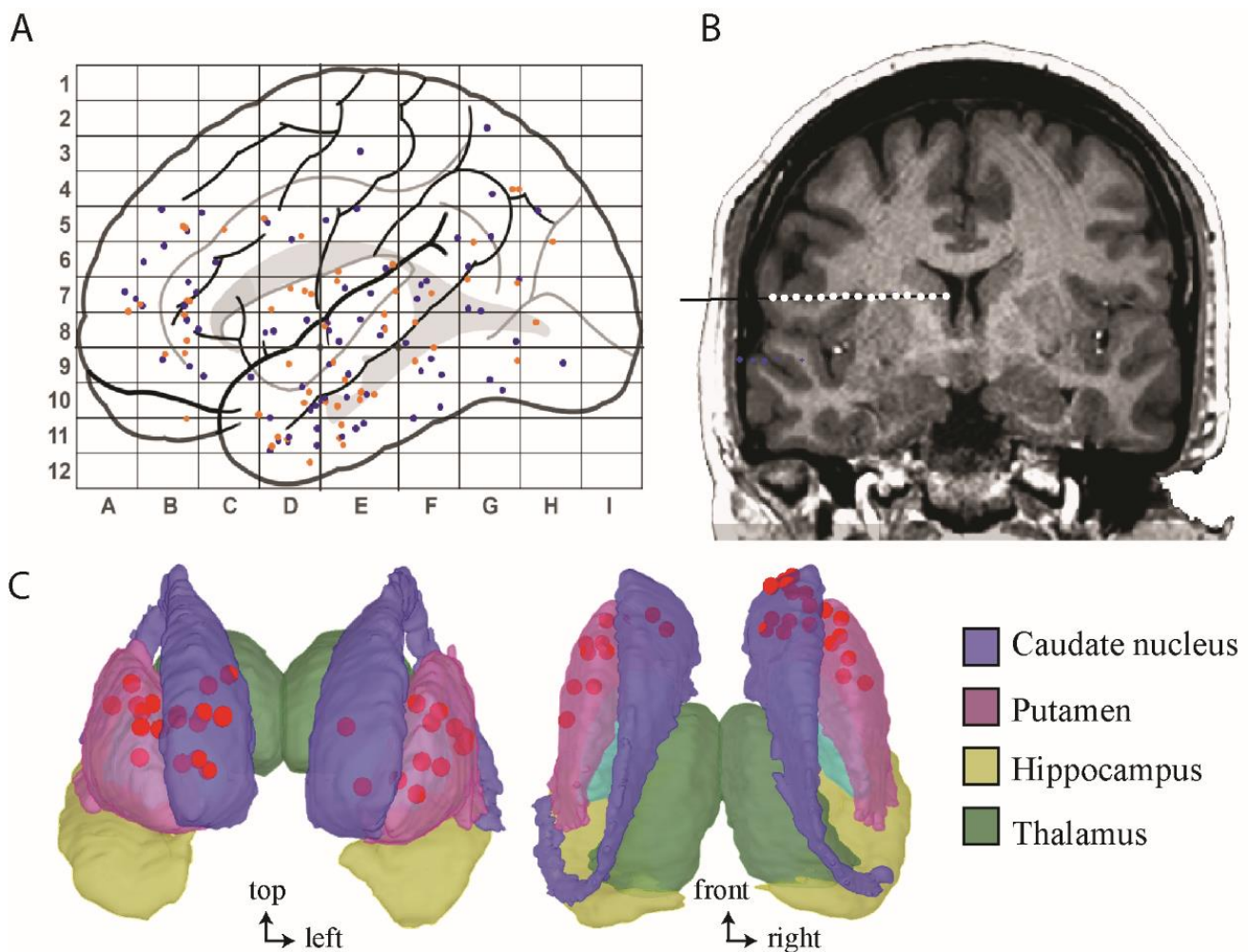


Figure 11 : Schéma d'implantation et représentation des contacts striataux

(A) Schéma du placement des électrodes à partir de la vue latérale du système référentiel de Talairach. Les points bleus correspondent aux électrodes du côté gauche et les points orange correspondent aux électrodes du côté droit. Un nombre moyen de 13,8 électrodes par patient avec 184,6 contacts actifs ont été analysés permettant de couvrir les cortex frontal, temporal et insulaire. (B) Coupe coronale de SEEG post-implantation ; reconstruction d'une image IRM/CT fusionnée numériquement (Curry 7®, Neuroscan, USA). L'électrode orthogonale Q permettait d'explorer la partie caudée et la partie dorsale du putamen par ses plots internes et la partie rostro-dorsale des régions insulo-operculaires par ses plots externes. (C) Distribution spatiale des contacts striataux (points rouges) de l'ensemble de la population étudiée affichée sur un seul modèle d'IRM en 3 dimensions selon les coordonnées MNI (brainsight atlas, USC). Côté gauche : vue coronale/antérieure, côté droit transversal/vu de dessus.

B - Procédure : analyse du signal SEEG

1 - Définition des régions d'intérêt (ROI)

Nous avons analysé la corrélation entre les signaux bipolaires enregistrés localement dans différentes régions d'intérêt (ROI). Comme chaque patient a bénéficié d'une exploration périsylvienne, les régions d'intérêt temporales, frontales et insulaires ont été choisies et standardisées comme suit :

- a. Préfrontale (PF), incluant le cortex orbitofrontal médial (medOFC), le cortex orbitofrontal latéral (latOFC), le pôle frontal (FP), le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC)
- b. Mésio-temporale (MT), y compris l'amygdale (Amy), l'hippocampe (Hip) et le pôle temporal mésial (TP)
- c. Latérale temporale (néocortical), incluant les gyrus temporaux inférieur, moyen et supérieur (respectivement ITG, MTG, STG)
- d. Insula antérieure et postérieure (antINS, posINS)
- e. Les noyaux gris centraux, i.e. putamen (Put) et noyau caudé (CN).

2 - Définition des périodes d'intérêt (POI)

Afin de quantifier l'interaction entre les ROI sélectionnés au cours des crises, et de les comparer avec l'activité de fond, quatre périodes d'intérêt ont été choisies (toutes d'une durée de 10 s) :

- a. Activité de fond (BKG) : 10 secondes, au moins 2 minutes avant le début d'une crise.

b. Préictale (PI) : 10 premières secondes précédant l'apparition d'une activité rapide de bas voltage (LVFA)

c. Début de crise (SO) : 10 premières secondes après le début d'une LVFA

d. Fin de crise (ST) : 10 dernières secondes de la crise

La durée des crises a été calculée entre le début du SO et la fin du ST.

3 - Analyse SEEG

Premièrement, les enregistrements SEEG ont été inspectés visuellement. Deux crises ont été analysées pour chaque patient (22 crises). Lorsque plus de deux crises ont été enregistrées, deux d'entre elles ont été choisies au hasard pour éviter tout biais de sélection. Les patterns de décharges de début et de fin de crise ont été caractérisés pour chaque crise sélectionnée. En plus de l'interprétation visuelle, une analyse temps-fréquence a été effectuée sur les périodes de début et de fin de crise, pour chaque crise. Ainsi, le délai entre le début de la crise et le début de la modification électrophysiologique striatale a pu être calculé.

4 - Estimation de la corrélation des signaux

Une analyse de régression non linéaire (calcul du coefficient h^2) (156) a été utilisée pour étudier la connectivité fonctionnelle entre le striatum et les différentes ROIs. Cette méthode donne une estimation du degré et de la directionnalité du couplage fonctionnel entre les différentes régions analysées. Il a été principalement utilisé pour analyser la corrélation de l'activité épileptique dérivée d'enregistrements électrophysiologiques intracérébraux chez des modèles animaux et des humains (38,51,157,158). Comme nous l'avons vu, cette méthode est une approche par paire, dans laquelle l'amplitude du signal Y est décrite en fonction de l'amplitude du signal X à l'aide d'une courbe de régression non linéaire. Par conséquent, la réduction de la variance d'Y qui peut être obtenue en prédisant les valeurs de X conformément à cette courbe de régression peut être calculée comme suit : $h^2(t) = 1 - \text{var}[y(t) / x(t)] / \text{var}[y(t)]$. Comme décrit dans cette équation, lorsqu'Y dépend de X, le terme $\text{var}[y(t) / x(t)]$ (la variance de y « connaissant » x) diminue, puis le coefficient h^2 augmente. Les valeurs h^2 appartiennent à l'intervalle [0,1]. Les valeurs basses indiquent que les signaux X et Y sont indépendants. Au contraire, des valeurs élevées de h^2 signifient que le signal Y peut être expliqué par une transformation (éventuellement non linéaire) du signal X, c'est-à-dire que les signaux X et Y sont dépendants. Les délais (en millisecondes) entre les signaux X et Y

ont également été calculés (ce délai est différent du délai calculé visuellement observé entre le déclenchement d'une crise et l'activation striatale, qui est de l'ordre de la seconde). Les signaux ont été échantillonnés à 1 kHz. Une fenêtre glissante de 5 secondes a été utilisée avec des pas de temps de 2,5 secondes. Cette analyse h_2 a abouti à un graphe de connectivité, chaque nœud correspondant à une région d'intérêt. Entre deux nœuds, la valeur maximale h_2 entre $X \rightarrow Y$ et $Y \rightarrow X$ a été choisie et le signe du retard correspondant a défini la direction du couplage (D). Néanmoins, l'absence de connexion réciproque entre le striatum et le cortex complexifie l'interprétation de l'indice de directionalité (figure 14A). En effet, si les connexions cortico-striatales sont bien décrites (87,159), il n'a pas été décrit d'efférences directes striato-corticales. Le délai (en millisecondes) entre les signaux du cortex et du striatum reflèterait alors toute la boucle cortico-striato-thalamo-corticale en lieu et place d'une connectivité directe entre les signaux. En conséquence, la directionalité aurait pu être faussement estimée. Nous avons donc choisi de centrer nos analyses sur la connectivité fonctionnelle dérivée de la corrélation non linéaire h_2 .

C - Analyses statistiques

1 - Index de corrélation

Afin de vérifier si une différence significative existait entre les valeurs h_2 pour différents POIs, une moyenne des valeurs h_2 pour toutes les paires de signaux a été calculée pour chaque fenêtre glissante (5 s avec un pas de 2,5 s) et chaque POI. Ainsi, différentes mesures de connectivité ont été calculées pour chaque POI :

1. Un indice de corrélation globale, en faisant la moyenne de toutes les valeurs h_2 obtenues à partir de tous les POI
2. Un indice de corrélation striatale en faisant la moyenne de toutes les valeurs h_2 obtenues à partir de l'interaction entre les ROI striatales et corticales pour chaque POI (ainsi, un indice de corrélation striatal global a été calculé en faisant la moyenne de toutes les valeurs de corrélation striato-corticale)
3. Un indice de corrélation Striatal-MT en faisant la moyenne des valeurs h_2 obtenues à partir de l'interaction entre les ROI du striatum et mésio-temporelles
4. Un indice de corrélation Striatal-LT en faisant la moyenne des valeurs h_2 obtenues à partir de l'interaction entre le ROI striatum et les ROI temporales latérales

5. Un indice de corrélation Striatum-INS en faisant la moyenne des valeurs $h2$ obtenues à partir de l'interaction entre les ROI de striatum et insulaires
6. Un indice de corrélation Striatum-PF en faisant la moyenne des valeurs de $h2$ obtenues à partir de l'interaction entre le ROI striatum et les ROI préfrontales.

2 - Index de synchronisation

Pour faciliter l'analyse individuelle des valeurs $h2$, un index de synchronie a été calculé à l'aide d'une transformation Z-score. Notre objectif était de normaliser les valeurs $h2$ des périodes pré-ictales (PI), de début de crise (SO) et de fin de crises (ST) sur celles de l'activité de fond (BKG). Un score Z de +3,0 a été considéré comme significatif. L'indice de synchronie, utilisant le Z-score, a été calculé de la même manière que celle expliquée précédemment pour les indices de corrélation $h2$. Ainsi, pour chaque POI, cinq mesures ont été définies : un index de synchronie striatale (et un index de synchronie striatale globale) ; un index de synchronie Striatum-MT ; index de synchronie Striatum-LT ; un index de synchronie Striatum-INS ; et un index de synchronie Striatum-PF.

3 - Tests statistiques

Les index de corrélation et de synchronie ont été comparés sur différents POIs en utilisant un test de Wilcoxon. Un test de corrélation non paramétrique de Spearman a été réalisé afin de rechercher une corrélation statistique possible entre les index de synchronie et : la durée des crises, la durée de l'épilepsie et le délai d'activation striatale calculé visuellement. Un test non paramétrique de Mann-Whitney a été réalisé pour comparer les indices de corrélation et de synchronie avec les caractéristiques cliniques (altération de conscience précoce, généralisations tonico-cloniques) et les patterns de décharges striataux (de début et fin de crise). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

II - Résultats

Les caractéristiques des patients et de l'épilepsie sont résumées dans le tableau 1. La durée des crises était très variable (en moyenne, $82,2 \pm 45,8$ s). Cinq patients présentaient un

début préfrontal caractérisé par des pointes répétitives (repetitive spikes, n = 3) ou transitoires (sharp transients, n = 2) suivies par une activité rapide de bas voltage. Quatre patients présentaient un début mésio-temporel caractérisé par des pointes répétitives (n = 3) ou par une activité rapide de bas voltage précédée d'un « sharp transient » (n = 1). Deux patients présentaient un début temporel néocortical caractérisé par une activité rapide de bas voltage précédée de pointes répétitives ou de « sharp transient ».

A - Implication striatale lors de crises

Une modification de l'activité électrophysiologique striatale a été observée au cours de 20 crises sur les 22 analysées (10 patients). Un seul patient (P10) ne présentait pas de modification striatale claire (2 crises temporales néocorticales, caractérisées par une activité rapide de bas voltage très focale, de courte durée, mais soutenue et limitée aux régions ITG, MTG et STG).

Deux types principaux de modifications électrophysiologiques striatales ont été enregistrés : I) Le pattern de décharge le plus fréquent (pattern A, 12 crises) était caractérisé par une activité alpha/bêta précoce ($3,2 \pm 2,2$ s) (parfois précédée d'un « sharp transient ») suivie d'une activité rythmique dans la bande thêta (figure 12A, 12B). L'implication du striatum pouvait être concomitante au début de l'activité rapide de bas voltage corticale (3 crises). II) Le second pattern de décharge (pattern B, 9 crises) était caractérisé par une activité rythmique thêta/alpha plus lente et apparaissant plus tardivement au cours de l'évolution des crises ($17,4 \pm 7,6$ s) (figure 2C, 2D). En ce qui concerne le pattern A, l'aspect visuel de la décharge striatale était globalement similaire à l'activité corticale. Par ailleurs, le pattern B, dont la décharge est retardée et plus lente, pourrait être une propagation du cortex vers des régions situées en dehors de la zone épileptogène.

Patient	Gender	Handedness	AAO (y)	AASEEG (y)	Epilepsy duration (y)	IRM	Surgery	Pathology	Outcome (Engel)	Aura	Semiology
1	M	L	7	24	17	Unknown	Prefrontal resection	FCD 2	I	anxiety, scared	Vocalization > distal stereotypies > axial hyperkinetic automatism > face tonic > OAAAs > Axial tonic > tonic-clonic
2	F	R	24	46	22	Unknown	CI	N/A	N/A	none	Non-motor > OAAAs > distal automatism > language impairment
3	F	R	22	33	11	Polymicrogyri	Temporo-opercular resection	gliosis	I	none	Non-motor > OAAAs > hand automatism > face tonic > (\pm tonic-clonic)
4	M	R	1	40	39	Unknown	Laser ablation	N/A	I	goose bump	Axial hyperkinetic automatism > face tonic > non-versive head deviation > tonic-clonic
5	M	R	14	19	5	Unknown	CI	N/A	N/A	feeling hot, urinary urgency	Non-motor > OAAAs > distal stereotypies > (\pm tonic clonic)
6	F	R	0	30	30	Heterotopia	Anterior temporal lobectomy	Non-specific	III	dizziness	language impairment > grimacing > OAAAs
7	M	R	2	15	13	Unknown	Anterior temporal Lobectomy	FCD 1	IV	none	Axial hyperkinetic automatism > OAAAs > proximal stereotypies
8	M	R	20	28	8	Encephalomalacia	Orbitofrontal resection	contusion	I	none	OAAAs > Hand dystonic > dysautonomic (rubrefaction) > RINCH > axial hyperkinetic automatism > language impairment
9	F	R	2	26	24	Unknown	Prefrontal resection	FCD 1	I	none	Non-versive eye and head deviation > dysautonomic (tachycardia, HV) > OAAAs
10	M	R	29	31	2	FCD	Lateral-temporal resection	FCD 1	I	none	Language impairment
11	M	R	7	10	3	FCD	Fronto-opercular resection	Non-specific	I	simple auditory	Non-versive head deviation > axial hyperkinetic automatism > language impairment > OAAAs > axial tonic

Tableau 1: Caractéristiques des patients et de l'épilepsie

AAO = âge au début de l'épilepsie, AASEEG = âge au moment de la SEEG, année (y), M = homme, F = femme, L = gauche, R = droite, FCD = dysplasie corticale focale, CI = contre-indication, N / A = non applicable, LOC = perte de conscience, GTC = crise tonico-clonique généralisée, OAAAs = automatismes oroalimentaires, RINCH = mouvements ictaux non cloniques rythmiques de la main, HV = hyperventilation.

En ce qui concerne les patterns de terminaison striataux, la grande majorité des crises (n = 15) étaient caractérisées par une activité de type pointes-ondes dans la bande delta, associée à une augmentation progressive de la durée interpointes (pattern ST A, figure 13A). Cinq crises étaient caractérisées par une activité rythmique lente, arciforme dans la bande thêta/delta (pattern ST B, figure 13B). Le tableau 2 résume ces données.

L'analyse temps-fréquence nous a permis d'évaluer les différents changements dans les régions sélectionnées avec une bonne résolution dans le domaine temporel et fréquentiel confirmant ces résultats. Il est intéressant de noter que l'apparition d'une décharge dans le striatum était parfois caractérisée par des trains de pointes ou des « sharp transients » suivis d'une activité rapide alpha bêta avec atténuation des fréquences basses (8 crises, patients 1, 2, 8 et 11, figure 12B). En outre, les 15 crises, dont l'activité en fin de crise était caractérisée par des pointes ondes rythmiques, présentaient également une activité oscillatoire rapide (dans la bande gamma, entre 40 et 70 Hz) superposée aux décharges de pointes-ondes (figure 13D).

Même si certaines caractéristiques cliniques observées chez nos patients (tableau 1) auraient pu être en rapport avec une atteinte des noyaux gris centraux (postures dystoniques, automatismes, RINCH), une relation temporelle, claire et consistante, entre la survenue de ce type de sémiologie et le début de la décharge striatale n'a pas pu être établie.

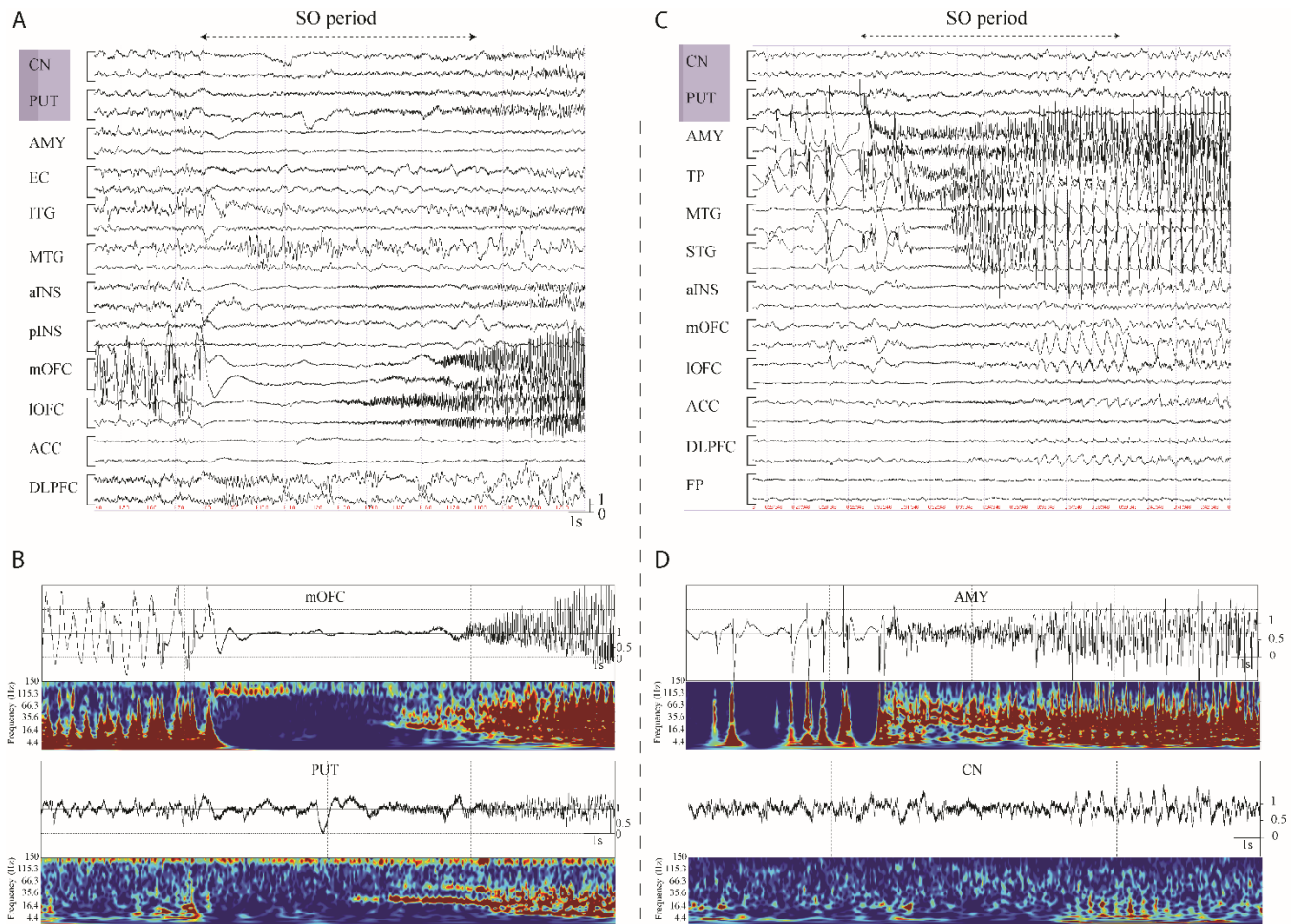


Figure 12 : Enregistrement SEEG des patterns de début de crise

(A) Période « début de crise », pattern A : enregistrement SEEG au début de la crise, entre [-5 s ; + 15 s] autour de l'apparition d'une LVFA (sampling 1 kHz, montage bipolaire, filtre haute fréquence à 300 Hz ; basse fréquence à 0,53 Hz). Les traces successives représentent le noyau caudé (CN), le putamen (PUT), l'amygdale (AMY), le cortex entorhinal (CE), le gyrus temporal inférieur (ITG), le gyrus temporal moyen (MTG), l'insula antérieure et postérieure (respectivement aINS et pINS), les cortex orbitofrontal médial et latéral (respectivement mOFC, IOFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC) et le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC). (B) zoom sur l'activité du cortex orbitofrontal médian (mOFC, partie de la zone épileptogène) et du putamen (PUT) au cours de la même crise, avec leur analyse temps-fréquence respective. Cette analyse temps-fréquence montre que l'activité de l'OFC était caractérisée par des pointes répétitives suivies d'une activité bêta/gamma associée à une suppression des fréquences basses, comme cela est habituellement observé dans la zone épileptogène. L'activité du putamen était caractérisée par une activité similaire avec des pointes initiales suivies d'un aplatissement et d'une atténuation des fréquences les plus basses (débutant de manière concomitante avec la LVFA corticale) suivie d'une activité bêta (aux environ de 24 Hz). (C) Période « début de crise », pattern B : enregistrements SEEG pendant le début de crise, entre [-5 s ; + 15 s]

autour de l'apparition d'une LVFA (montage bipolaire, filtre haute fréquence à 300 Hz ; basse fréquence à 0,53 Hz). Les traces successives représentent le noyau caudé (CN), le putamen (PUT), l'amygdale (AMY), le pôle temporel (TP), le gyrus temporel moyen (MTG), le gyrus temporel supérieur (STG), l'insula antérieure (aINS), le cortex orbitofrontal médial et latéral (respectivement mOFCi, IOFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC), le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) et le pôle frontal (FP). **(D)** Zoom sur l'activité de l'amygdale (AMY, partie de la zone épileptogène) et du noyau caudé (CN) au cours de la même crise, avec leur analyse temps-fréquence respective. Cette analyse temps-fréquence montre que l'activité de l'amygdale est caractérisée par des pointes répétitives suivies par une activité bêta/gamma suivie secondairement d'une activité de pointes-ondes rythmiques. L'activité du noyau caudé était caractérisée par une activité delta/thêta rythmique tardive.

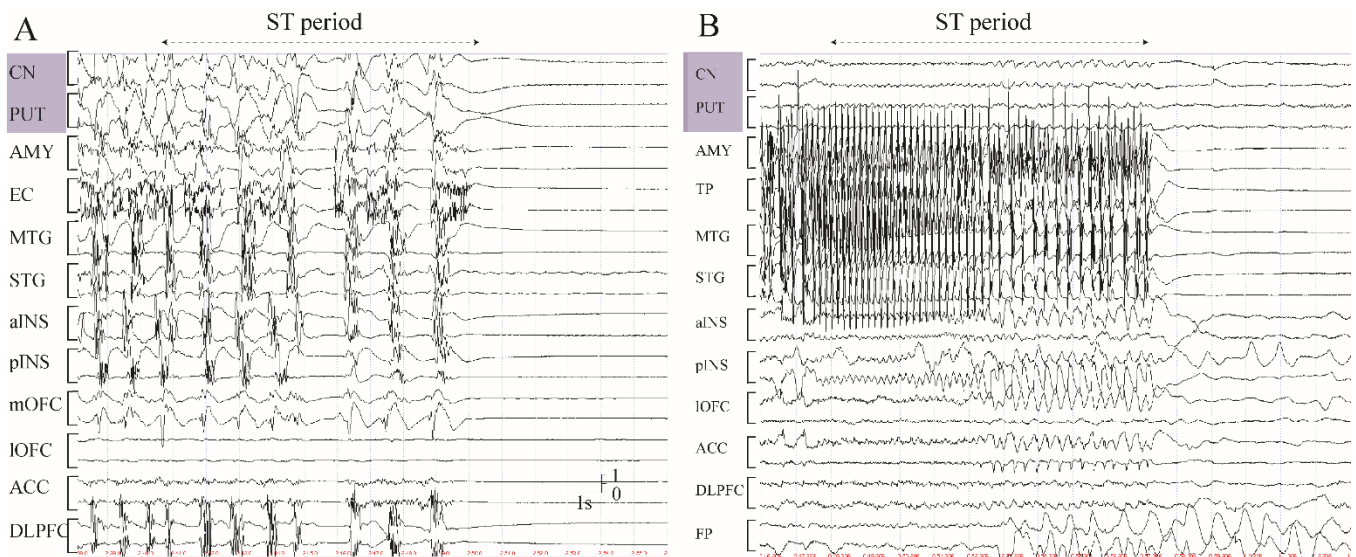


Figure 13 : Enregistrement SEEG des patterns de fin de crise

(A) Pattern de fin de crise type A : exemple d'enregistrements SEEG critiques entre [-15 s ; + 5 s] autour de la fin de la crise (sampling à 1 kHz, montage bipolaire, filtre haute fréquence à 300 Hz ; basse fréquence à 0,53 Hz). Les traces successives représentent le noyau caudé (CN), le putamen (PUT), l'amygdale (AMY), le cortex entorhinal (CE), le gyrus temporel inférieur (ITG), le gyrus temporel moyen (MTG), l'insula antérieure et postérieure (respectivement aINS et pINS), les cortex orbitofrontal médial et latéral (respectivement mOFC, IOFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC) et le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC). L'activité striatale est caractérisée par une activité de pointes-ondes coïncidant avec les décharges corticales de pics et d'ondes. **(B)** Pattern de fin de crise type B : exemple d'enregistrements SEEG critiques entre [-15 s ; + 5 s] autour de la fin de la crise (sampling à 1 kHz, montage bipolaire, filtre haute fréquence à 300 Hz ; basse fréquence à 0,53 Hz). Les traces successives représentent le noyau caudé (CN), le putamen (PUT), l'amygdale (AMY), le

pôle temporel (TP), le gyrus temporel moyen (MTG), le gyrus temporel supérieur (STG), l'insula antérieure (aINS), le cortex orbitofrontal médial et latéral (respectivement mOFCi, IOFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC), le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) et le pôle frontal (FP). L'activité striatale est caractérisée par une activité thêta/delta arciforme rythmique.

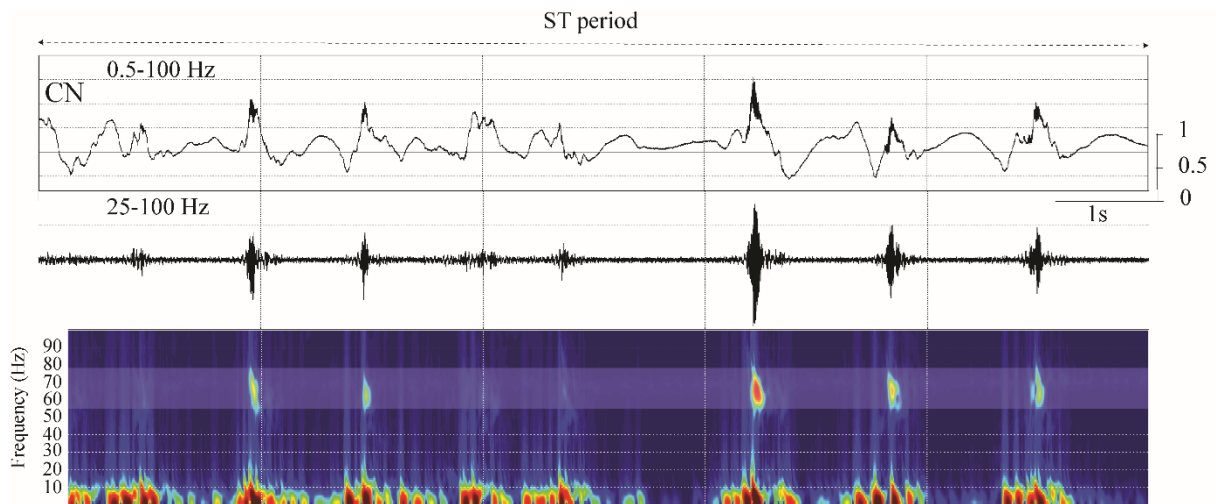


Figure 14 : Zoom sur l'activité du noyau caudé au cours de la période de fin de crise

Activité des pointes-ondes et analyse temps-fréquence au cours de la période de fin de crise. La trace supérieure, filtrée entre 0,53 et 300 Hz, montre la décharge de pointes-ondes. La trace du bas est filtrée entre 25 et 300 Hz et montre des oscillations rapides synchrones avec la décharge de pointes-ondes. Le temps-fréquence confirme que les oscillations rapides (environ 65 Hz) sont en phase avec la décharge de pointes-ondes (rectangle blanc).

Patient	Seizures	SOZ	Early LOC	TC	Seizure duration (s)	Striatal activation delay (s)	Striatal onset pattern	Striatal termination pattern
1	1	L prefrontal	no	yes	102	3.5	A	A
	2		no	yes	98.3	4.2	A	A
2	3	L mesio temporal	yes	no	65.3	0	A	A
	4		yes	no	75.6	5.6	A	A
3	5	R lateral temporal	no	no	49.6	5.5	A	A
	6		yes	yes	76.1	5.4	A	A
4	7	R prefrontal	yes	yes	114.8	12.8	B	A
	8		yes	yes	112	16.2	B	A
5	9	R mesio temporal	no	yes	93.3	28.6	B	A
	10		no	no	141	31.6	B	A
6	11	L mesio temporal	yes	no	57.3	4.1	A	A
	12		yes	no	75.8	7	A	A
7	13	R mesio temporal	no	no	42.7	19.1	B	B
	14		no	no	28.1	17.9	B	B
8	15	L prefrontal	no	no	216.2	0	A	A
	16		no	no	132.4	0	A	A
9	17	R prefrontal	yes	no	96	11.5	B	B
	18		yes	no	101.1	12.1	B	B
10	19	L lateral temporal	no	no	21.6	N/A	N/A	N/A
	20		no	no	22.8	N/A	N/A	N/A
11	21	L prefrontal	yes	no	48	3.8	A	A
	22		yes	no	37.2	3.5	A	B

Tableau 2 : Caractéristiques des crises et de la décharge striatale

Early LOC (loss of consciousness) was characterized by awareness alteration with the first 20s of seizure. SOZ = seizure onset zone. GTC = secondary generalized tonic-clonic; L = left. R = Right.

B - Évolution des index de corrélation et de synchronisation

En fonction des crises et des ROI analysées, il a été constaté que les valeurs de corrélation non linéaire $h2$ variaient au cours des crises. Cependant, au niveau des individus, la corrélation $h2$ avait tendance à augmenter au cours des différentes POIs étudiées (préictale, début de crise, fin de crise) par rapport au tracé de fond (pour tous les indices striataux calculés : global Striatal, Striatal-MT, Striatal-LT, Striatal-INS et indice Striatal-PF). En outre, cette synchronie était constamment supérieure pendant la période de terminaison des crises par rapport aux autres POIs (figure 14B). Ceci était vrai pour tous les patients sauf un (P10). La figure 14A montre un exemple des valeurs de corrélation $h2$ entre le noyau caudé et

le cortex orbitofrontal médial (faisant partie de la zone épileptogène, P01). Les résultats moyens de l'indice de corrélation striatale globale au cours des différentes périodes d'intérêt et pour chaque patient sont disponibles dans le tableau 2. On ne notait pas de différence significative dans les valeurs de corrélation $h2$ lors de la comparaison des crises préfrontales, mésio-temporales ou temporales latérales. Une différence significative des indices de corrélation $h2$ a été observée pendant la période préictale (PI) par rapport au fond (BKG) pour l'indice striatal global ($P = 0,01$), l'indice striatal-LT ($P = 0,004$), l'indice striatal-INS ($P = 0,009$), l'indice striatal-PF ($P = 0,044$) et une tendance existait pour l'indice striatal-MT ($P = 0,053$, ns). Une différence significative des indices de corrélation $h2$ a également été observée pendant la période de début de crise (SO) par rapport au tracé de fond (BKG) pour l'indice striatal global ($P = 0,025$), l'indice striatal-MT ($P = 0,049$), l'indice striatal-LT ($P = 0,033$), un indice striatal-INS ($P = 0,008$) et une tendance existait pour l'indice striatal-PF ($p = 0,063$, ns). Il n'y avait pas de différence significative dans les valeurs de corrélation $h2$ lorsque l'on comparait les périodes préictales et de début de crise. Enfin, une différence significative a été observée au cours de la période de fin de crise (ST) par rapport à toutes les autres périodes d'intérêt (BKG, PI et SO). Cette différence significative était présente pour les six indices calculés (global, global Striatal, Striatal-MT, Striatal-LT, Striatal-INS et Striatal-PF, $p < 0,0001$ pour chaque comparaison, figure 14C).

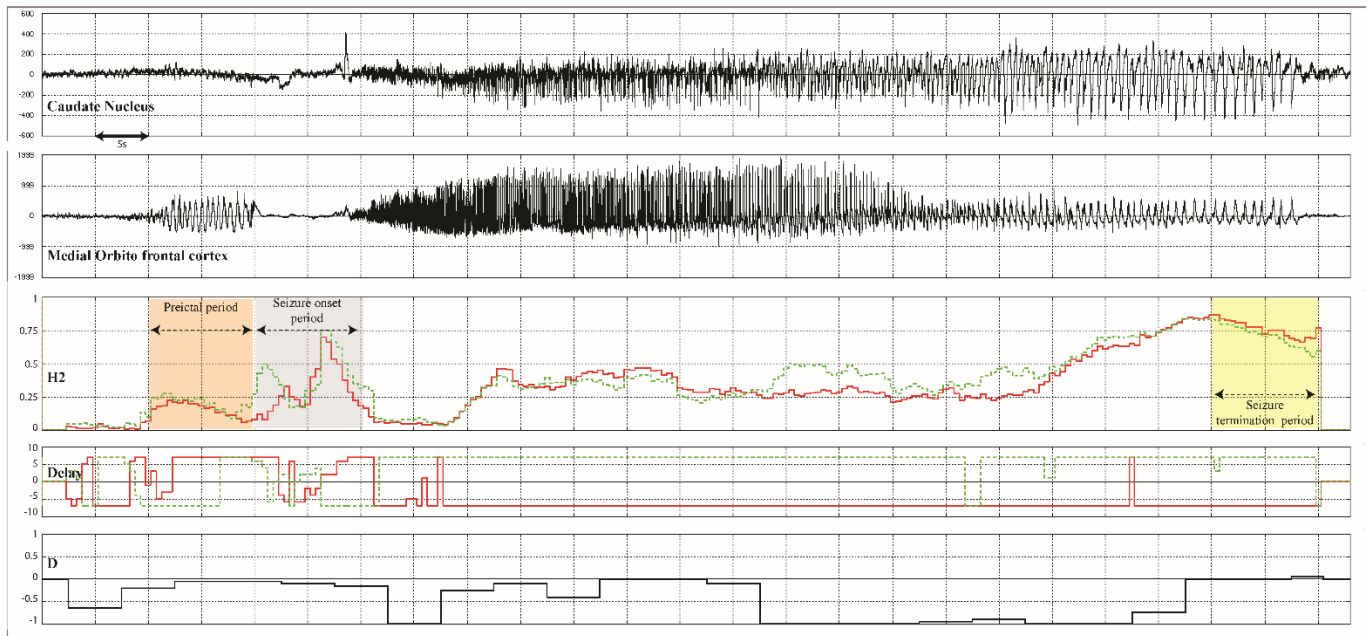


Figure 15: Exemple d'évolution du corrélation $h2$ au cours de crises

Exemple de traitement du signal utilisé pour caractériser le couplage entre les structures à partir du signal qu'elles génèrent. Sur chaque paire de signaux, une analyse de régression non linéaire est utilisée pour calculer le coefficient de corrélation non linéaire $h2$. La trace supérieure représente le signal du noyau caudé et la trace inférieure, le signal du cortex orbitofrontal interne (faisant partie de la zone épileptogène, P01). Les valeurs de corrélation $h2$ varient pendant la crise. Dans cet exemple, on observe une augmentation de la corrélation au cours de la période de début de crise (SO) suivie d'une chute spectaculaire et d'une augmentation progressive de la synchronie entre les deux signaux, qui est clairement maximale à la fin de la crise (fin de crise - période ST). Le délai entre les signaux peut varier, mais n'est jamais égal à zéro même lorsque les valeurs $h2$ sont élevées (par exemple pendant la période de fin de crise). L'indice de directionnalité (D) n'a pas été pris en compte dans notre analyse. En effet, en l'absence de connexions réciproques entre le striatum et le cortex, il aurait plutôt reflété l'ensemble de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale au lieu d'une connectivité directe entre les signaux. En conséquence, la directionnalité aurait pu être faussement estimée.

Tableau 3: Index de corrélation calculés pour chaque ROIs et chaque POIs
Page suivante

Crises	Global seizure index				Sriatal index				Sriatal-MT index				Sriatal-LT index				Sriatal-INS index				Sriatal-PF index			
	BK G	PI	SO	ST Y	BK G	PI	SO	ST Y	BK G	PI	SO	ST Y	BK G	PI	SO	ST Y	BK G	PI	SO	ST Y	BK G	PI	SO	ST
1	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
2	0,20	0,18	0,14	0,24	0,24	0,22	0,22	0,15	0,14	0,21	0,23	0,19	0,28	0,18	0,16	0,17	0,16	0,16	0,19	0,14	0,16	0,20	0,18	0,14
3	0,19	0,22	0,24	0,27	0,27	0,22	0,26	0,16	0,14	0,14	0,24	0,23	0,20	0,15	0,14	0,15	0,18	0,21	0,18	0,21	0,21	0,19	0,22	0,24
4	0,20	0,30	0,19	0,20	0,17	0,14	0,20	0,14	0,13	0,24	0,23	0,25	0,24	0,19	0,19	0,14	0,15	0,20	0,20	0,26	0,27	0,20	0,30	0,19
5	0,38	0,34	0,37	0,27	0,45	0,20	0,17	0,28	0,30	0,35	0,47	0,27	0,30	0,32	0,37	0,33	0,44	0,37	0,36	0,36	0,31	0,38	0,34	0,37
6	0,18	0,18	0,14	0,20	0,19	0,19	0,19	0,14	0,13	0,19	0,19	0,14	0,21	0,14	0,13	0,16	0,17	0,15	0,17	0,12	0,12	0,18	0,18	0,14
7	0,17	0,24	0,27	0,26	0,26	0,18	0,23	0,15	0,13	0,21	0,23	0,18	0,19	0,13	0,12	0,17	0,23	0,16	0,22	0,22	0,21	0,17	0,24	0,27
8	0,19	0,36	0,21	0,22	0,18	0,13	0,16	0,14	0,12	0,22	0,22	0,22	0,21	0,17	0,17	0,14	0,14	0,19	0,29	0,29	0,28	0,19	0,36	0,21
9	0,39	0,35	0,36	0,28	0,49	0,18	0,14	0,28	0,34	0,43	0,53	0,30	0,28	0,29	0,35	0,52	0,46	0,41	0,35	0,38	0,32	0,39	0,35	0,36
10	0,10	0,09	0,05	0,09	0,07	0,14	0,12	0,08	0,07	0,15	0,13	0,06	0,13	0,09	0,07	0,08	0,09	0,05	0,08	0,04	0,05	0,10	0,09	0,05
11	0,07	0,13	0,22	0,12	0,12	0,11	0,18	0,09	0,08	0,14	0,13	0,09	0,13	0,06	0,05	0,09	0,06	0,12	0,08	0,15	0,14	0,07	0,13	0,22
12	0,10	0,31	0,10	0,08	0,09	0,06	0,08	0,08	0,06	0,17	0,13	0,09	0,10	0,13	0,08	0,11	0,05	0,09	0,15	0,21	0,22	0,10	0,31	0,10
13	0,30	0,24	0,35	0,15	0,38	0,13	0,07	0,19	0,21	0,35	0,41	0,13	0,19	0,18	0,25	0,44	0,23	0,27	0,25	0,29	0,29	0,30	0,24	0,35
14	0,10	0,09	0,06	0,08	0,09	0,15	0,12	0,07	0,05	0,12	0,11	0,10	0,15	0,07	0,06	0,07	0,11	0,06	0,08	0,04	0,05	0,10	0,09	0,06
15	0,10	0,18	0,14	0,17	0,17	0,16	0,20	0,08	0,07	0,15	0,15	0,12	0,07	0,06	0,06	0,10	0,06	0,12	0,06	0,15	0,15	0,10	0,18	0,14
16	0,10	0,29	0,08	0,13	0,07	0,04	0,09	0,07	0,05	0,13	0,13	0,15	0,12	0,10	0,11	0,10	0,08	0,09	0,11	0,19	0,23	0,10	0,29	0,08
17	0,27	0,30	0,38	0,19	0,54	0,09	0,05	0,18	0,23	0,26	0,47	0,10	0,18	0,28	0,32	0,53	0,58	0,37	0,24	0,27	0,20	0,27	0,30	0,38
18	0,07	0,08	0,06	0,10	0,07	0,15	0,14	0,10	0,08	0,16	0,13	0,06	0,14	0,07	0,05	0,17	0,13	0,10	0,12	0,05	0,04	0,07	0,08	0,06
19	0,08	0,16	0,25	0,19	0,19	0,15	0,16	0,11	0,07	0,17	0,22	0,13	0,16	0,04	0,05	0,14	0,10	0,13	0,11	0,16	0,12	0,08	0,16	0,25
20	0,09	0,25	0,15	0,05	0,04	0,13	0,13	0,12	0,07	0,21	0,27	0,24	0,13	0,09	0,11	0,24	0,14	0,04	0,18	0,24	0,21	0,09	0,25	0,15
21	0,43	0,33	0,21	0,20	0,35	0,10	0,09	0,34	0,37	0,33	0,38	0,42	0,33	0,29	0,30	0,71	0,69	0,32	0,21	0,52	0,34	0,43	0,33	0,21
22	N/A	N/A	0,06	0,08	0,07	0,10	0,15	0,08	0,07	0,12	0,14	0,06	0,13	0,06	0,05	0,11	0,11	0,07	0,11	0,04	0,03	N/A	N/A	0,06

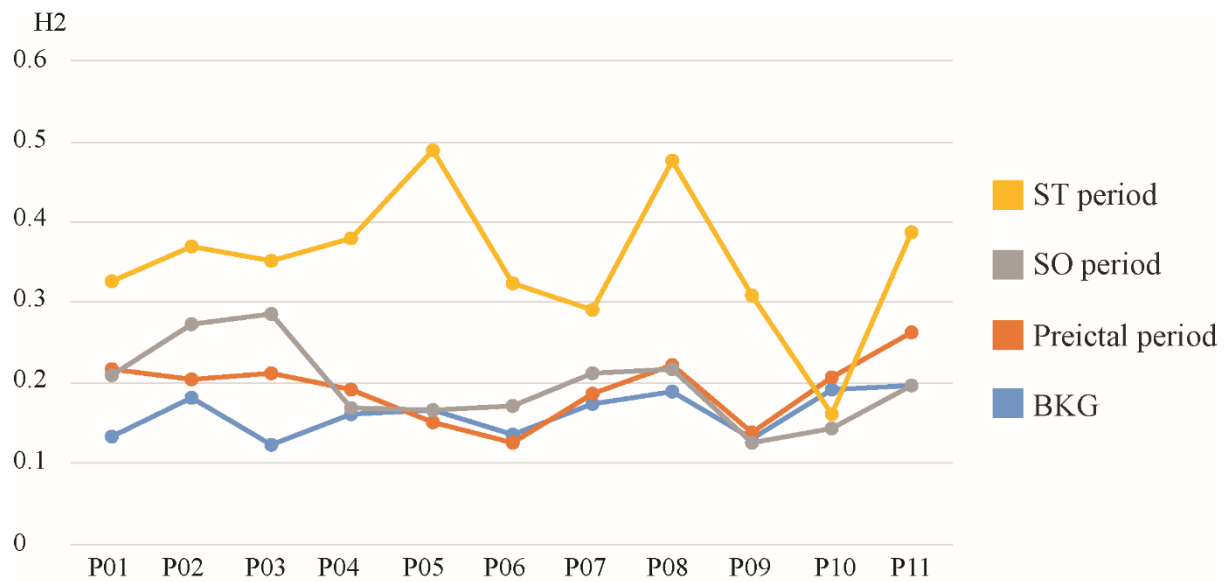


Figure 16: Valeurs moyennes de l'index de corrélation striatal global pour chaque patient
 La corrélation était systématiquement plus forte en fin de crise (ligne jaune) par rapport aux autres périodes d'intérêt (excepté pour un patient).

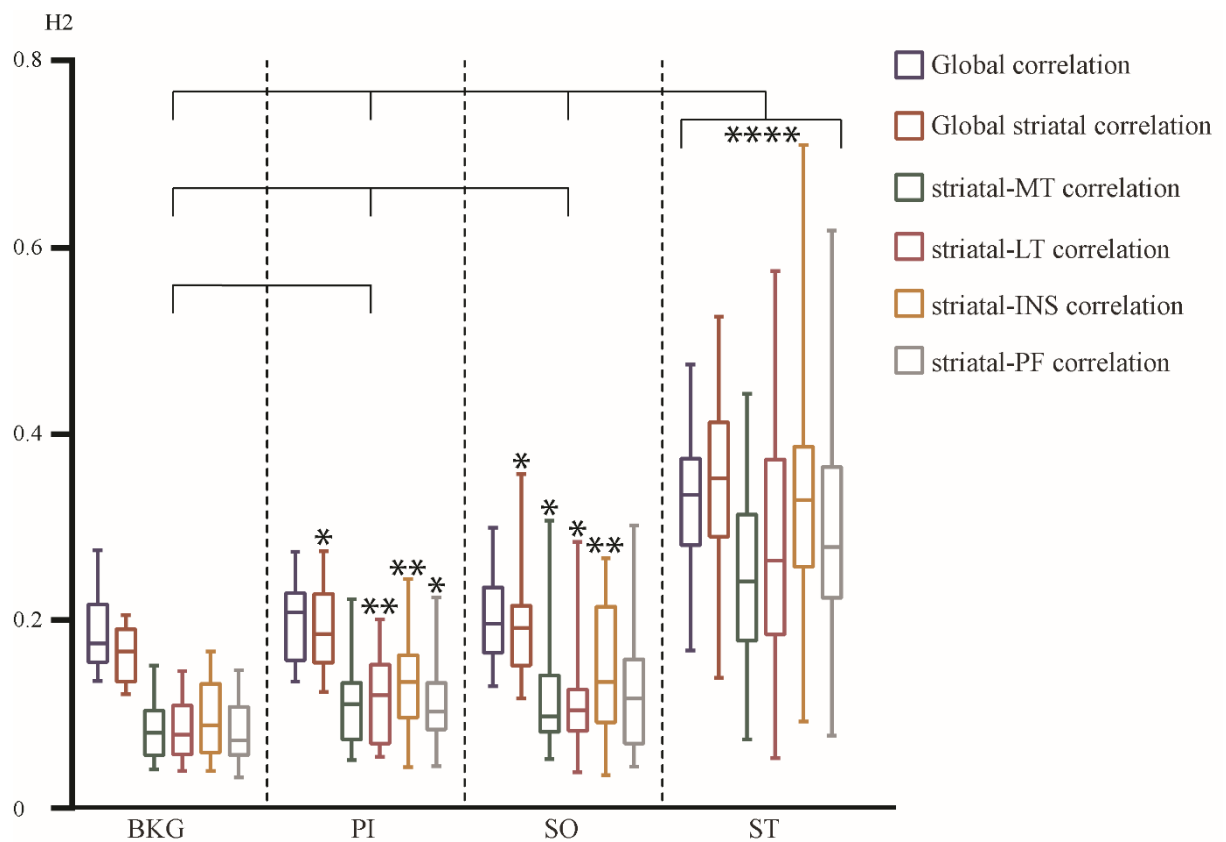


Figure 17: Valeurs moyennes des index de corrélations au cours des différentes périodes d'intérêt

Pour la majorité des interactions étudiées, une augmentation statistiquement significative des index de corrélation existait pour la période préictale (PI) et la période de début de crise (SO) par rapport au background (activité de fond). En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les périodes PI et SO. Par ailleurs, pour toutes les interactions étudiées, une augmentation statistiquement significative des index de corrélation existait au cours de la période fin de crise (ST) par rapport à toutes les autres POIs (BKG, PI et SO). **** = $P < 0.0001$, ** = $P < 0.01$, * = $P < 0.05$ – *Wilcoxon rank test*.

C - Analyse des résultats individuels, corrélation clinique et modèle

Le tableau 3 présente les valeurs de normalisation du Z-score (indice de synchronie) obtenues pour chaque période d'intérêt (prédictive, début et fin d'une crise) par rapport à la période de référence (tracé de fond, background). Une valeur positive indique une tendance à un couplage entre les régions, tandis qu'une valeur négative indique une tendance à un découplage.

En ce qui concerne le pattern d'apparition et de terminaison des crises, une différence statistiquement significative a été observée pour le pattern A de SO en fonction de l'indice de synchronie striatale ($P = 0,016$), ce qui suggère que l'indice de synchronie striatale était plus élevé pour le pattern A de SO (caractérisé par une activité alpha apparaissant dans les cinq premières secondes de la crise). De la même manière, une différence statistiquement significative ($P = 0,025$) a été observée pour le pattern A de terminaison des crises en fonction de l'indice de synchronie striatale globale, suggérant que l'indice de synchronie striatale globale était plus élevé lorsque le pattern de terminaison des crises au niveau striatal était caractérisé par une activité rythmique de pointes-ondes (proche de ce qui pouvait être enregistré au niveau cortical, pattern A de ST). L'analyse statistique a montré qu'il existait une corrélation significative entre la durée de l'épilepsie (variable indépendante) et l'indice global de synchronie striatale (variable dépendante, $r = 0,42$, $P = 0,039$). À savoir, les épilepsies de plus longue durée étaient associées à un indice de synchronie striatale globale plus élevé. Néanmoins, cette relation statistique restait faible et ne dépendait que d'un petit nombre de points. En outre, il existait une corrélation significative entre le délai d'activation du striatum (variable indépendante) et l'indice global de synchronie du striatum (variable dépendante, $r = -0,50$, $P = 0,024$). À savoir, des délais d'activation striataux plus courts étaient associés à un indice de synchronie striatale globale plus élevé.

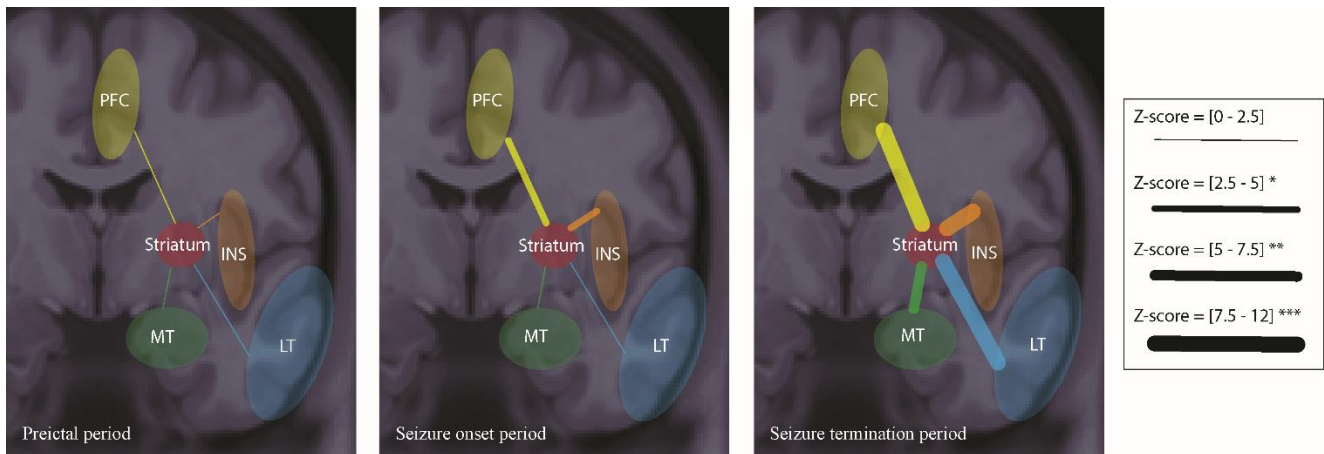


Figure 18 : Évolution de l'index de synchronie striatal global au cours des crises

Évolution des différents index de synchronie cortico-striatale moyennés (normalisation du score Z sur la période de référence) au cours des trois POIs (Preictal - PI; Début de crise - SO; terminaison de crise - ST). Le couplage entre structures est considéré comme significatif lorsqu'une augmentation de la synchronie est observée, et que les scores Z sont supérieurs à 2,5 (par rapport à la période de référence). L'épaisseur de la ligne d'interaction dépend des valeurs du Z-score. La ligne jaune correspond à l'indice Striatum-préfrontal, la ligne orange à l'indice Striatum-insulaire, la ligne bleue à l'indice Striatum-latéro-temporal, la ligne verte à l'indice Striatum-mésiotemporal. Une augmentation de la synchronie cortico-striatale apparaît au cours de la crise depuis la période SO – début de crise (indices striatal-PF et striatal-INS) jusqu'à la période ST – fin de crise (pour chaque interaction étudiée).

Striatal index				Stiatal-MT index			Striatal-LT index			Striatal-INS index			Striatal-PF index		
PI	SO	ST	Global Striatal index	PI	SO	ST	PI	SO	ST	PI	SO	ST	PI	SO	ST
2.1	5.5	10.7	8.1	1.5	6.4	9.5	0.8	2.3	8.2	3.8	6.3	14.6	2.6	6.8	10.7
10.0	5.2	12.2	8.7	14.0	4.7	18.1	3.6	1.0	7.4	16.2	6.9	10.9	9.1	5.8	14.1
2.1	6.2	6.1	6.2	2.1	6.2	6.1	2.2	5.0	5.4	3.3	6.1	9.1	N/A	N/A	N/A
-1.8	0.4	8.0	4.2	-1.8	0.1	5.3	-1.6	0.2	4.8	-2.0	1.4	18.1	N/A	N/A	N/A
6.2	11.8	15.9	13.8	4.4	9.1	14.2	8.0	13.5	12.6	5.5	10.3	23.1	7.6	16.1	17.0
7.3	13.8	20.8	17.3	7.7	11.5	17.9	7.0	10.9	17.4	8.1	14.3	33.1	6.0	22.1	22.1
-0.3	0.9	6.7	3.8	0.0	2.6	5.0	-1.0	1.5	7.4	0.1	1.6	2.8	-0.2	-0.1	8.5
3.8	0.0	13.8	6.9	3.0	1.8	9.6	2.1	1.0	11.0	0.6	-1.7	6.2	4.8	-0.8	19.6
-1.1	-1.1	9.2	4.0	-1.1	-1.1	5.5	-1.7	-1.2	14.5	-0.8	6.2	13.9	-0.9	-1.6	6.5
1.3	0.9	4.7	2.8	0.7	1.4	16.6	-0.5	-0.5	14.8	0.2	2.5	14.8	0.1	0.7	7.1
-0.3	2.9	18.1	10.5	-0.7	1.7	14.2	0.1	2.5	19.7	-0.2	5.1	19.5	-0.3	4.2	25.5
-0.5	1.7	8.2	5.0	-0.3	2.2	4.4	-0.2	1.5	11.2	-1.0	-1.0	8.2	-0.6	1.6	12.8
-0.4	0.0	2.2	1.1	0.2	-0.7	1.9	-1.6	-0.5	1.4	0.6	-0.2	5.0	-0.5	0.1	2.4
2.0	0.2	7.7	3.9	1.4	1.8	3.7	1.1	2.8	0.3	4.9	13.2	22.8	2.1	4.4	2.1
1.4	0.9	8.2	4.6	0.1	0.4	4.3	3.6	1.7	17.6	1.3	1.8	2.9	1.4	0.8	7.5
0.7	0.9	6.6	3.8	-0.2	0.4	4.4	1.4	0.6	4.4	0.3	1.2	2.3	1.3	1.4	11.4
0.9	0.2	12.3	6.2	1.2	0.1	9.5	1.4	0.9	16.1	0.6	0.5	12.2	0.7	0.1	12.3
0.6	0.3	6.8	3.6	0.3	0.5	4.4	1.3	0.6	7.2	0.1	0.7	7.4	0.6	0.2	8.4
1.2	-0.4	-0.6	-0.5	2.2	-0.7	-0.7	1.6	-0.6	-1.1	0.9	1.5	0.1	0.0	-0.8	-0.8
0.1	-1.2	-0.6	-0.9	-0.5	-1.4	-0.2	0.5	-2.1	-1.2	0.3	-0.2	-0.8	0.2	-1.0	0.9
1.1	-0.6	11.6	5.5	-0.3	0.5	7.8	0.5	-0.5	10.2	2.8	-2.0	15.6	1.0	0.5	11.5
-0.1	0.8	3.6	2.2	-0.5	-0.3	1.5	0.4	2.0	5.2	-0.7	-1.2	3.0	-0.1	2.1	1.9

Tableau 4: Index de synchronie

L'index de synchronie correspond à la normalisation (Z-score) de l'index de corrélation par rapport au signal de fond (background, BKG) et permet de corréler les valeurs de corrélation non linéaires aux caractéristiques cliniques de patients et aux caractéristiques de l'épilepsie. Un Z-score supérieur à 2.5 peut être considéré comme significatif.

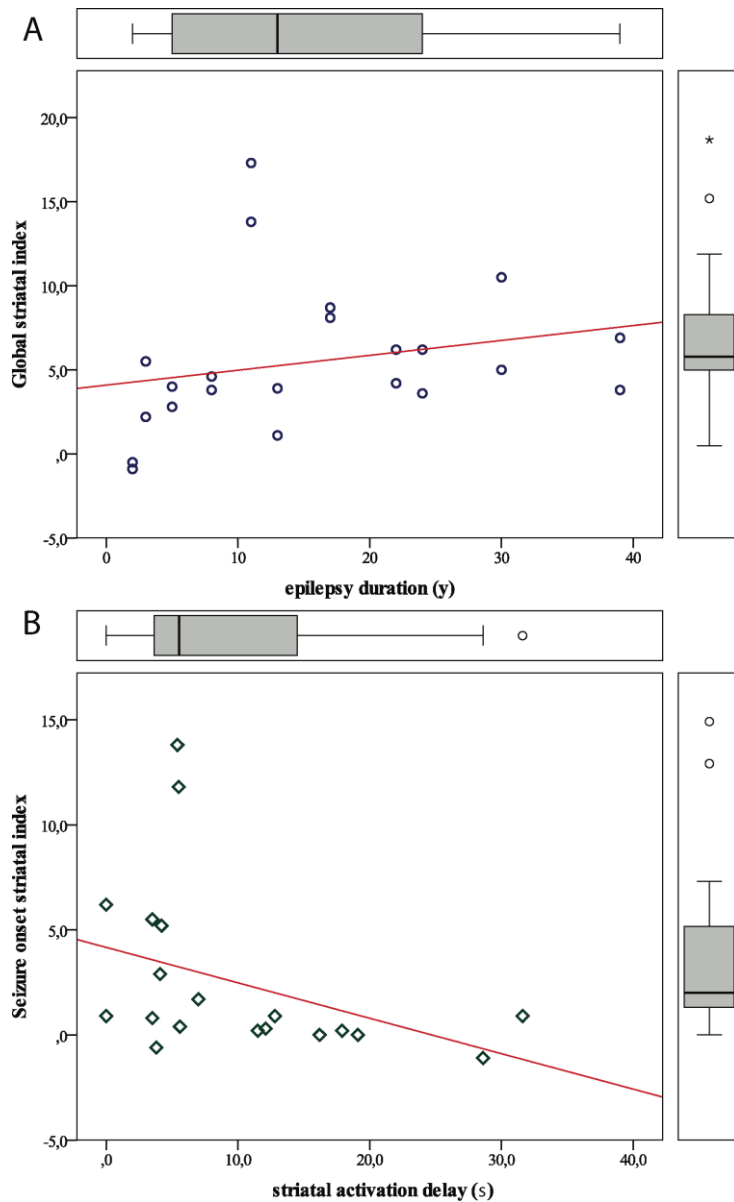


Figure 19: Tests de corrélation de Spearman

(A) Corrélation positive entre la durée de l'épilepsie (variable indépendante) et l'index de synchronie striatale globale (variable dépendante, $r = 0,42$, $p = 0,039$). Les épilepsies de plus longue durée étaient associées à un index striatal global plus élevé. Cependant, cette corrélation, bien que statistiquement significative, reste faible et dépend d'un faible nombre de points. (B) Corrélation négative entre le délai d'activation du striatum (variable indépendante) et l'index de synchronie striatale globale (variable dépendante, $r = 0,50$, $p = 0,024$). Des délais plus courts d'activation du striatum ont été associés à un index de synchronie striatale globale plus élevé.

III - Discussion

Le résultat le plus remarquable de cette étude est l'existence d'une corrélation bimodale entre cortex et striatum. Un couplage corticostriatal peut apparaître tôt après le début des crises focales, puis varier avant d'atteindre son maximum en fin de la crise. Dans les cas où il n'existait pas de synchronisation précoce, l'augmentation de corrélation en fin de crise était toujours présente.

A - Implication striatale initiale lors d'une crise focale

Une modification précoce de l'activité striatale peut survenir dans les cinq premières secondes suivant le déclenchement de la crise. Par ailleurs, cette synchronisation cortico-striatale était plus importante au cours des périodes « préictales » et « début de crise » en comparaison de l'activité de fond. En outre, comme l'indique le test de corrélation de Spearman, plus l'implication striatale est précoce, plus la synchronie cortico-striatale est élevée. L'activité de pointes préictales, suivie d'une activité tonique rapide avec suppression des basses fréquences, a récemment été décrite comme étant un marqueur de la zone épileptogène (24). Il est intéressant de noter que pour certaines crises, l'activité striatale était caractérisée par un temps-fréquence similaire, comme un écho striatal de cette empreinte corticale. Ce type d'activité pourrait être observé dans des régions non incluses dans la zone épileptogène, mais étroitement liées à celle-ci.

Il est très peu probable qu'une telle activité striatale soit liée à une conduction volumique de sources distantes. Les électrodes intracérébrales avec des contacts de petite taille et une faible distance entre contacts ont été utilisées afin que l'activité en champ proche soit enregistrée selon un montage bipolaire. Par ailleurs, la localisation précise des contacts dans le striatum a été confirmée par co-enregistrement CT/ MRI. De plus, les valeurs de h_2 étaient variables tout au long de l'évolution des crises et les délais entre les signaux (calculés par notre analyse de corrélation non linéaire) n'étaient jamais égaux à zéro (figure 15). Par conséquent, l'enregistrement de potentiels de champ lointain effectués à partir d'aires corticales peut être écarté.

Hormis les cas où le noyau caudé semble capable de générer des crises épileptiques de manière indépendante (160), une implication initiale du striatum au cours de crise focale n'a jamais été rapportée. Les enregistrements unitaires chez le chat ont montré que les neurones

du caudé présentait une activité en bouffées à la suite de pointes corticales déclenchées par l'application de pénicilline (132). Plus récemment, au cours de crises focales motrices chez un primate non humain, Devergnas et al. ont montré que le taux moyen d'activité des neurones du putamen augmentait dès le début des crises jusqu'à la fin de celles-ci. Cependant, une synchronisation significative entre le cortex moteur et le putamen n'apparaissait que pendant la dernière partie de la crise (136). Les données électrophysiologiques sur les patients atteints d'épilepsie focale sont rares. Rektor et al. ont montré que l'activité des ganglions de la base pendant les crises du lobe temporal était caractérisée par un ralentissement tardif dans les bandes delta/thêta sans générer d'activité épileptiforme (139). Cette activité semble proche du deuxième pattern de décharge striatale que nous avons enregistré (caractérisé par une activité tardive thêta/delta, pattern B). Néanmoins, dans notre étude, le pattern de décharge le plus remarquable était caractérisé par une activité précoce et rapide alpha/bêta. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer l'existence de ces deux patterns différents. Tout d'abord, concernant la zone épileptogène, nous avons enregistré différents types d'épilepsie (temporales mésiales, temporales néocorticales et préfrontales). Par ailleurs, la position des électrodes pouvait varier d'un patient à l'autre, aussi bien au niveau cortical qu'au niveau sous-cortical. Enfin, le type de décharge corticale initiale pouvait différer même si, chez la majorité des patients, le début cortical était caractérisé par des pointes transitoires ou répétitives, suivies d'une activité rapide de bas voltage.

B - Implication striatale et sémiologie

Certains patients présentaient une symptomatologie proche de ce que l'on peut observer dans les pathologies du mouvement tels que les signes dystoniques ou les phénomènes répétitifs (dont les stéréotypies ou les automatismes). Lors de crises focales, il est courant de penser que ces symptômes pourraient être liés à une atteinte des ganglions de la base (161). Cependant, nous n'avons pas pu démontrer de corrélation consistante entre la latence de l'implication du striatum et le temps d'apparition de ces symptômes particuliers. Même si nous avons enregistré, chez chaque patient, une partie restreinte du striatum (principalement la partie dorsale), il semble que la seule propagation de la décharge critique au striatum ne soit pas suffisante, à elle seule, pour produire ce type de comportement. En effet, il a été montré qu'une synchronisation spécifique des structures limbiques mésiales avec plusieurs zones

corticales était nécessaire à l'émergence d'automatismes dans les crises temporales (162). Étant donné que l'amygdale n'est pas une structure corticale (et compte tenu des données actuelles documentant une corrélation précoce entre le cortex et le striatum au début de la crise), cette hypothèse peut facilement être étendue au striatum et aux autres ganglions de la base. Une hypothèse plausible est que la répétition des décharges épileptiques exploiterait la plasticité sous-jacente des ganglions de la base dans le cadre de comportements moteurs adaptatifs. Ainsi, la récurrence du même pattern de décharge pourrait progressivement conduire à un réseau cortico-sous-cortical pathologique et fixé. Cela est, par ailleurs, concordant avec le fait que la synchronie cortico-striatale tend à augmenter avec la durée de l'épilepsie. Les propriétés particulières des circuits striato-pallidaux dans l'apprentissage de séquences motrices, ou dans le développement de comportements répétitifs, constitueraient le substrat anatomofonctionnel de ces modèles sémiologiques remarquablement reproductibles, d'une crise à l'autre (99,163). Par conséquent, l'expression sémiologique de l'implication des noyaux gris centraux dans les crises épileptiques pourrait être loin de ressembler aux troubles du mouvement induits par une atteinte lésionnelle telle que décrite dans les pathologies du mouvement (parkinson, dystonie...).

C - Rôle du striatum dans le maintien et la terminaison des crises focales

Nos résultats, qui montrent une nette augmentation globale de synchronie entre les signaux striataux et corticaux en fin des crises, suggèrent que le striatum pourrait jouer un rôle dans la terminaison des crises. Cette hypersynchronisation est probablement un mécanisme actif participant à l'arrêt des crises. Plusieurs études, chez le modèle animal et chez l'homme, ont rapporté une augmentation globale de la synchronisation en fin de crises. Topolnik et al. ont montré, lors d'enregistrements extracellulaires et de champs locaux *in vivo* chez le chat, que la synchronie cortico-corticale locale et à longue distance augmentait progressivement au cours des crises, et que, lorsque les neurones étaient engagés dans une activité paroxystique hautement synchrone, la probabilité que les crises cessent augmentait (164). Ainsi, il est possible que la fin de crise soit liée à une augmentation du niveau de synchronisation cortico-sous-corticale et cortico-corticale, qui induirait une augmentation des courants potassiques associés à une réactivité synaptique réduite, empêchant toute excitation récurrente dans le réseau cortical (165). Des enregistrements intracérébraux chez l'homme ont confirmé ces hypothèses en montrant une augmentation progressive de la synchronie cortico-corticale

(59,166,167) et thalamo-corticale (38,157) au cours des crises (maximale en fin de crises). Nos données démontrent que cette hypothèse peut être étendue à la synchronisation cortico-striatale. En plus de cette augmentation de synchronie cortico-striatale en fin de crise, nous avons démontré l'existence d'oscillations rapides (dans la bande gamma, entre 40 et 70 Hz) synchrones de l'activité de pointes-ondes striatales enregistrées en fin de crise (c'est-à-dire lorsque la synchronisation cortico-striatale était maximale). Ces oscillations rapides pourraient correspondre à l'activité des interneurons de types « fast-spiking » GABAergic (FSI). Ces FSI pourraient moduler et inhiber l'activité des neurones de projection striatales (NPS) (74,168). Cette activité coordonnée des FSI pourrait être à l'origine d'oscillations synchrones au sein du striatum (169). Le rôle des interactions cortico-striatales dans la modulation des crises a été bien étudié dans les épilepsies de type « absences ». Arakaki et al. ont récemment montré que l'activité oscillatoire synchrones dans le réseau striato-thalamo-cortical au cours des absences serait favorisée par une inhibition anormale, de type « feedforward », liée à l'activité des FSI (170). Ceci a été corroboré dans le modèle de rat GAERS, les NPS cessant de décharger pendant la décharge corticale de pointes-ondes avant de présenter un rebond d'activité (171). En retour, ceci pourrait modifier la balance excitation/inhibition des neurones des structures de sortie des ganglions de la base (SNr chez les rongeurs et principalement le GPi chez l'homme). En outre, il a été suggéré que l'interruption de l'activité striatale contribuerait à prolonger la crise par une désinhibition répétitive des neurones de la SNr. Cette hypothèse est renforcée par le fait que, chez le rat GAERS, les bouffées d'activité synchronisées des neurones de la SNr sont en phase avec les décharges de pointes-ondes EEG (112). Une inhibition des neurones de la SNr modifierait l'activité de leurs cibles thalamiques, ce qui pourrait diminuer l'excitabilité des neurones corticaux et, par conséquent, la génération de décharges corticales (113).

Ainsi, il est plausible que le rebond d'activité observé dans les FSI, au cours des décharges de pointes-ondes en fin de crise, augmente la synchronisation du réseau en boucle fermée cortico-striato-pallido-thalamique, potentiellement via la voie directe. Chaque partie de cette boucle entraînant la suivante, une diminution de l'activité des NPS résultants de l'inhibition des FSI pourrait induire une augmentation relative de l'activité du GPi. En conséquence, cela augmenterait l'inhibition du GPi sur le thalamus. Cela pourrait alors diminuer l'activité des cellules pyramidales corticales et conduire à la fin des crises.

IV - Conclusion et perspectives de l'étude

Suivant notre hypothèse, les FSI pourraient réguler le niveau de synchronie des NPS (172) et donc potentiellement le niveau de synchronie de la voie striato-thalamo-corticale pendant les crises. La question du rôle du tonus GABAergique au sein du striatum dans les crises focales est donc licite.

Ainsi, des expériences antérieures ont montré que les micro-injections d'antagonistes GABAergiques du striatum sensorimoteur pourraient induire des mouvements choréïques (173) ou des myoclonies (173-179) résultant vraisemblablement d'une excitabilité corticale accrue en raison d'une réduction de l'activité du GPi. Cette dernière pourrait être causé soit par une diminution de l'excitation du STN soit par une augmentation de l'inhibition striatale (23,24). Les crises focales sont généralement caractérisées par un comportement moteur transitoire qui se produit simultanément avec une activité corticale paroxystique hypersynchrone. Fait intéressant, les myoclonies, de même que les comportements hyperkinétiques, sont une caractéristique sémiologique fréquente des crises focales, en particulier celles provenant du lobe frontal.

Face à ces arguments, nous nous sommes interrogés sur l'origine potentiellement épileptique de ces comportements moteurs transitoires induits par ces manipulations pharmacologiques GABAergiques striatales. Dans la prochaine étude, nous avons effectué des micro-injections d'antagoniste GABAergique (Bicuculline) dans le striatum sensorimoteur et corréler les modifications comportementales induites à l'activité corticale et sous-corticale. Nous avons démontré qu'une désinhibition focale du striatum pouvait induire des crises motrices focales corrélées à des changements spectaculaires au sein des noyaux gris centraux (potentiel de champ local) et des activités corticales (électroencéphalographie).

Partie II : Corrélations électro-comportementales dans un modèle de crises focales motrices induites par manipulations pharmacologiques du système GABAergique striatal chez le primate non humain

V - Matériel et méthode

A - Animaux

Les expériences ont été effectuées sur trois singes (*Macaca fascicularis*), 2 mâles (Ze et Di) et une femelle (Ra) pesant entre 5 et 7 kg. Les soins et les traitements étaient strictement conformes aux directives de l'Institut national de la santé (2010/63/UE) et à la directive du Conseil de la Communauté européenne sur les procédures expérimentales chez les animaux (86/609/CEE) et validé par un comité d'éthique pour la recherche animale CE50 (numéro d'agrément 4612).

Les animaux ont été hébergés dans une animalerie agréée pour primate, dans des cages individuelles, avec des conditions standard d'hygrométrie (50,5 %), de température (24,1 °C) et de lumière (cycles de 12h lumière/obscurité). Ils disposaient de nourriture et d'eau à volonté. Les animaux ont été pesés toutes les semaines afin de s'assurer de l'absence de perte de poids.

B - Procédure chirurgicale

1 - Anesthésie

Les interventions chirurgicales ont été conduites dans des conditions d'asepsie stricte et sous anesthésie généralisée (anesthésie gazeuse, isoflurane à 1,5-2 %, oxyde nitreux à 1 % et oxygène) après induction avec de kétamine HCl (10 mg/kg), de sulfate d'atropine (0,5 mg/kg) et de diazépam (0,5 mg/kg).

2 - Implantation

L'implantation intracrânienne de la canule d'injection et la mise en place des électrodes EEG sur le singe 1 (Ra) ont été effectuées dans des conditions stéréotaxiques par rapport à la commissure antérieure (AC) en utilisant l'atlas stéréotaxique de Szabo et Cowan sur le *Macaca fascicularis* (180). Le singe 1 n'a pas bénéficié d'enregistrement intracrânien. Les implantations intracrâniennes sur les singes 2 et 3 (Ze et Di respectivement) ont été réalisées sous neuronavigation guidée par IRM (Brainsight®, Rogue Research, Canada) et comparées aux coordonnées stéréotaxiques. Cette méthode nous a permis d'atteindre avec précision des zones cibles spécifiques dans le cerveau des primates non humains, notamment le striatum, le GPi ou les repères corticaux (181).

3 - Neuronavigation

3.1 - Descriptif

L'ensemble du matériel implantable (canules, électrodes chroniques et chambre d'enregistrements aigus) a été mis en place en conditions stéréotaxiques à l'aide d'un système de neuronavigation (Brainsight®, Rogue Research, Canada). La neuronavigation permet d'appliquer virtuellement des images acquises par résonance magnétique (IRM) afin de connaître à tout moment la position théorique de nos instruments et matériels, et ce par rapport au cerveau. Il est donc nécessaire d'avoir des repères sur les images IRM et sur le singe. Un système que nous avons baptisé « hélicoptère » pouvait s'adapter à la taille du crâne de chaque singe et s'emboîter sur un socle FID en céramique de chez Rogue Research (Figure 8). Le FID post était fixé sur la partie postérieure et latérale du crâne à l'aide de 6 vis en céramique M3 (5 mm ou 8 mm de long) non ferromagnétiques. Le tout était ensuite pris dans un ciment dentaire (Refobacin® Bone cement LV, Zimmer Biomet©). L'hélicoptère a été développé et fabriqué sur une imprimante 3D par nos soins au laboratoire (Makerbot® replicator 2x). Il est formé de 8 branches adaptables (1 cm à 5 cm de long) se fixant sur un réceptacle central. À l'extrémité de chaque branche, un disque vient accueillir des pastilles autocollantes de gadolinium visualisables sur l'IRM.

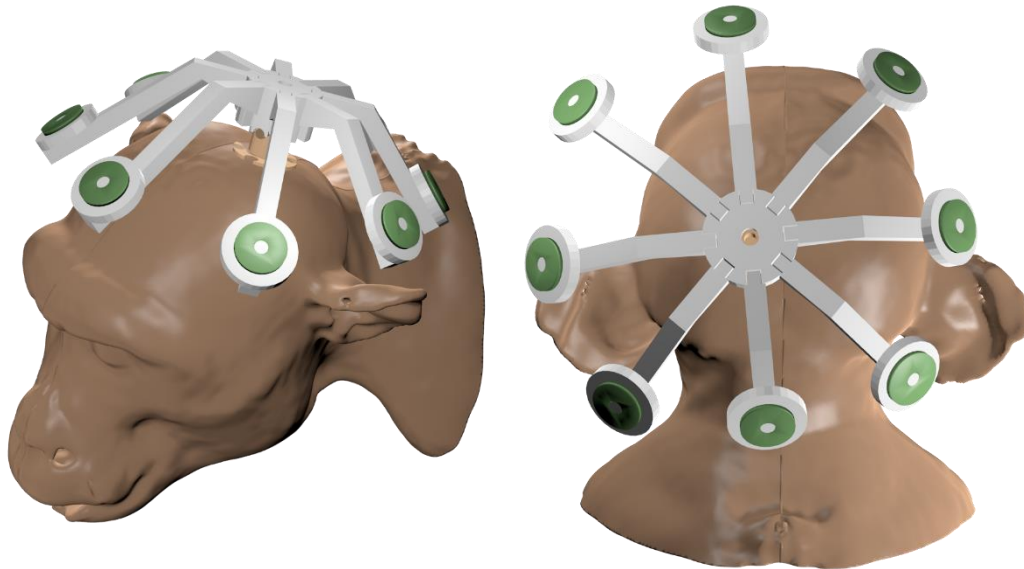


Figure 20: Représentation 3D du système "hélicoptère"

Le socle FID cimenté au crâne du singe est représenté en beige. Le système hélicoptère, composé de plastique ABS (Acrylonitrile butadiène styrène) et formé par le réceptacle central auquel sont collées les branches, est représenté en blanc. Les pastilles de gadolinium sont représentées en vert. **A** : vue de profil. **B** : Vue de dessus

3.2 - IRM préimplantation

Après la pose de l'hélicoptère, l'animal était transporté à l'IRM sous anesthésie générale (Kétamine, Rompun). Le singe était placé dans une IRM MAGNETON Trio TIM Siemens 3T, en position sphinx, la tête en pronation vers l'avant. L'ingénieur de l'IRM recherche (B. Dilarregy, Plateforme Ibio-UMS3767 – INCIA UMR5287) a développé des séquences spécifiques pour ce type de procédure chez le singe en utilisant une antenne genou/homme. La précision de voxels était de 0,8 mm. La durée d'acquisition des images était de 35 minutes.

3.3 - Calibration de la neuronavigation

L'assistance chirurgicale par neuronavigation nécessite une étape dite de calibration. Celle-ci consistait, dans un premier temps, à définir sur les images IRM l'ensemble des centres des marqueurs de gadolinium présents sur l'hélicoptère, ainsi que nos cibles et trajectoires d'intérêt pour la pose des canules et des électrodes. La seconde étape consistait à

appliquer virtuellement l'IRM sur la réalité. Pour cela, nous définissions à l'aide d'un outil visualisable par la caméra de neuronavigation la position des 8 marqueurs par rapport à un repère « animal » fixé sur le cadre stéréotaxique. Ce repère étant de position fixe par rapport au cerveau, le logiciel connaissait alors parfaitement la position des images du cerveau par rapport à ce repère « animal ». La troisième étape consistait à calibrer la pointe de nos canules et de nos électrodes fixées sur un repère « outil » visualisable par la caméra. Le logiciel pouvait ainsi, par calcul, connaître tout déplacement de ce repère « outil », donc des canules et électrodes, par rapport au repère « animal » et donc, par rapport au cerveau du singe.

C - Microinjections

Les sites d'injections ont été déterminés par IRM préopératoire et comparés à l'atlas stéréotaxique. Les coordonnées stéréotaxiques sont disponibles dans le tableau 5. Un guide-canule en acier inoxydable de 30 gauges a été inséré en ciblant le striatum sensorimoteur (la position de la pointe était calculée à 2 mm au-dessus du striatum) et fixé sur le crâne à l'aide de vis à os en titane et de ciment à base de méthyle-méthacrylate. Au cours de chaque session expérimentale, l'animal était placé dans une chaise standard pour primates permettant de restreindre partiellement les mouvements de la tête. Une canule d'injection de 27 gauges reliée par un collecteur Delrin à une seringue de 10 ml (Hamilton, Reno, Nevada, USA) a été insérée dans le striatum sensorimoteur (s'étendant de 3 à 4 mm au-delà de la pointe du guide de la canule) et laissée en place pendant toute la durée de l'expérimentation. Nous avons utilisé de la bicuculline méthiodide stérile (Tocris Bioscience, Royaume-Uni), un puissant antagoniste des récepteurs GABA-A, dissous dans du sérum physiologique à une concentration de 15 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ (29,5 mmol/L). De faibles volumes de Bicuculline (0,5 à 4 μL) ont été injectés à une vitesse lente de 2 $\mu\text{L}/\text{min}$. Des études antérieures ont montré que le volume affecté par la drogue après un protocole d'injection similaire pouvait être noté à une distance de 1 mm de la sonde de microdialyse (182). De la même manière, Yoshida et al. ont démontré que la bicuculline injectée en utilisant les mêmes paramètres s'étend comme un ellipsoïde d'un rayon d'environ 1,5 mm autour du site d'injection (183). Plus récemment, Worbe et al. ont étudié la modification locale de l'activité neuronale induite par Bicuculline afin de déterminer la vitesse de diffusion du médicament autour du site d'injection et ont montré que, lors d'injections à volume plus élevé (3 μL), les modifications neuronales pouvaient être enregistrées jusqu'à une distance de 1000 μm du site d'injection (178). Ainsi, il est très peu

84

probable que l'effet pharmacologique du médicament utilisé dans notre étude se produise en dehors du striatum entourant la canule d'injection. Des micro-injections de solution saline contrôle (NaCl 0,9%) ont été administrées selon le même protocole et les mêmes volumes. Si nécessaire, une injection de benzodiazépine IM (valium, 0.5 mg/kg) était réalisée.

singe	Ra	Ze		Di	
	Pointe du guide canule	Pointe du guide canule	Pointe du GPi	Pointe du guide canule	Pointe du GPi
Latéralité	11	-13	-3.5	11.5	22.5
Antériorité	-2	-2.5	-2.5	-2.5	-3
profondeur	-8	-6.5	4	-8.5	3.5

Tableau 5 : Coordonnées stéréotaxiques des électrodes et canules implantées.

Les coordonnées sont rapportées à CA. Pour le singe Ra seule une canule d'injection avait été implantée. Pour les singes Ze et Di, une électrode linéaire multicontact avait été implantée. Une latéralité positive témoigne d'un déplacement vers la droite par rapport à CA, une latéralité négative témoigne d'un déplacement vers la gauche. Une antériorité négative témoigne d'un déplacement en arrière de CA. Une profondeur négative témoigne d'un déplacement dorsal par rapport à CA, une profondeur positive témoigne d'un déplacement ventral.

D - Analyse comportementale

Les comportements spontanés ont été enregistrés lors de chaque session expérimentale à l'aide d'un système vidéo multicanal haute définition (Ipela SNC, Sony ©). Les vidéos numériques ont été stockées sur un disque dur pour une analyse hors ligne. Les sessions vidéo ont duré au moins 45 minutes et ont été prolongées si nécessaire. Dès qu'il est devenu évident que les injections de drogue induisaient une myoclonie et des convulsions, nous avons proposé d'utiliser une version modifiée de l'échelle de Racine utilisée dans le modèle d'embrasement (kindling) chez le rongeur (184). Cette échelle a également été utilisée chez les primates (185,186). Ainsi, les séances vidéo étaient évaluées rétrospectivement et en aveugle toutes les 30 s par deux neurologues indépendants spécialisés (JA, PB). Notre échelle de Racine modifiée (mRS) a été classée comme suit :

- I. Automatismes orofaciaux anormaux, y compris hypersalivation, comportement de type « nettoyage de la bouche » et automatismes de la langue
- II. Clonus limité à une localisation anatomique, orofaciale ou antérieure
- III. Clonus impliquant deux localisations anatomiques différentes : orofaciale et membres antérieurs
- IV Clonus comportant trois localisations anatomiques, y compris orofaciale, les membres antérieurs et les membres postérieurs ou les parties axiales du corps (donc la queue ou le squelette axial)
- V. Bilatéralisation ou généralisation tonico-clonique avec ou sans déficit postural

E - Enregistrements électrophysiologiques

1 - Enregistrements EMG

Au cours de chaque session, nous avons enregistré des activités électromyographiques, électroencéphalographiques et intracérébrales (potentiel de champ local). L'activité électromyographique (EMG) a été enregistrée à partir du système Trigno™ Wireless (Delsys inc., États-Unis) à l'aide d'un capteur autocollant (Trigno™ Flex Sensor) qui enregistrait l'activité de l'extenseur et du fléchisseur du carpe controlatéral au site d'injection. Les signaux EMG ont été échantillonnés à 1 kHz.

2 - Enregistrements EEG

L'activité corticale a été enregistrée à l'aide de capteurs (pins) électroencéphalographiques (AS-634 Cooner Wires, USA) fixés dans le crâne à l'aide de vis à os en titane et de ciment à base de méthacrylate de méthyle. La position des électrodes a été déterminée sur l'IRM préchirurgicale et comparée à l'atlas stéréotaxique (coordonnées dans le tableau 5). Les régions suivantes ont été ciblées : cortex moteur primaire bilatéral (régions des membres antérieurs et des membres postérieurs) et aire motrice supplémentaire. La référence et la masse ont été placées sur le cortex pariéto-occipital controlatéral au site d'injection. Les signaux EEG ont été échantillonnés à 20 kHz.

3 - Enregistrements des ganglions de la base

Des microélectrodes linéaires en platine-iridium à 24 contacts (LMA, Alpha Omega, Israël) ont été utilisées pour enregistrer l'activité des ganglions de la base (potentiel de champ local - LFP). La position du LMA a été déterminée sur l'IRM préopératoire et comparée à un atlas stéréotaxique (coordonnées dans le tableau 5), puis fixée dans le crâne à l'aide de vis à os en titane et d'un ciment à base de méthacrylate de méthyle. La pointe de la LMA ciblait la partie mésiale du GPi, et a été insérée en suivant un angle de 45° par rapport au plan coronal. La longueur de l'électrode était de 11,2 mm, ce qui permettait l'enregistrement simultané de l'ensemble du complexe lenticulaire, y compris le putamen, le GPe et le GPi (impédance : 0,5-1 MOhms à 1KHz, diamètre du fil : 25 µm). La référence et la masse ont été insérées sous l'espace sous-dural. Les signaux intracérébraux ont été échantillonnés à 20 kHz. Les LMA étaient connectés à un connecteur à 32 canaux (Omnetics, États-Unis) et envoyés à l'ordinateur récepteur par WiFi (advanced wireless W2100, MultiChannel System©, Allemagne). Les données de neuronavigation nous ont permis de reconstruire la position de l'électrode dans le complexe lenticulaire sur l'IRM préopératoire (figure 20). Ainsi, les contacts ont été classés comme suit : contacts putamen, contacts GPe et contacts GPi. Les contacts les plus internes et externes de chaque structure n'ont pas été pris en compte dans l'analyse afin d'éviter toute erreur de localisation anatomique.

A

Singe Di

Singe Ze

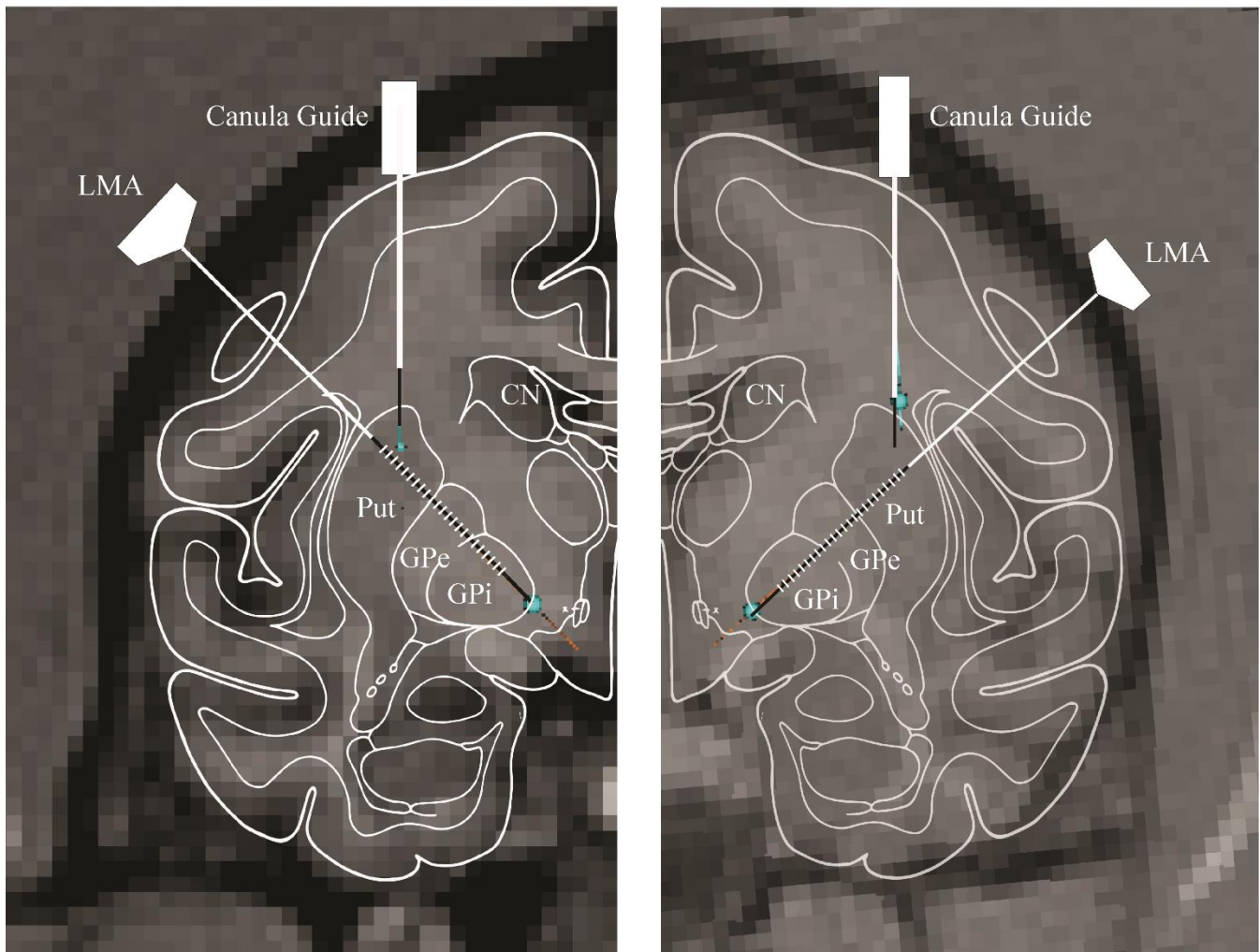
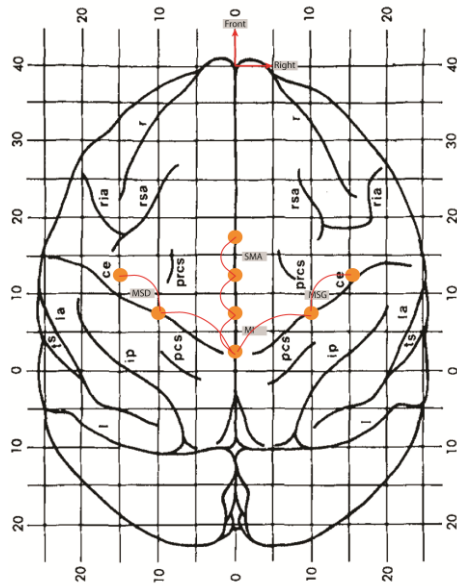


Figure 21 : Reconstruction de l'atlas stéréotaxique sur l'IRM cérébrale de neuronavigation

La reconstruction de l'électrode (LMA) d'enregistrements chroniques sur l'IRM cérébrale de neuronavigation et sur l'atlas du *Macaca fascicularis* de Szabo et Cowan (180) permet de connaître la localisation de chaque contact au sein des structures sous-corticales et de connaître la localisation du guide canule. Légendes : Put = putamen, GPe = globus pallidus externus, GPi = globus pallidus internus, CN = caudate nucleus, LMA = linear microélectrode array.



Les point orange représente les capteurs (pins) EEG insérer dans le crâne de l'animal et permettant d'enregistrer les régions de l'aire motrice supplémentaire (SMA) du cortex moteur primaire pour le membre inférieur (MI) et du cortex moteur primaire des deux membres supérieurs (MSG et MSD). L'enregistrement bipolaire s'est fait entre deux capteurs adjacents (traits rouges)

Figure 22: Placement des capteurs EEG sur l'atlas stéréotaxique de Szabo et Cowan

F - Analyse électrophysiologique

Les signaux EMG, EEG, LFP ont été stockés et mis hors ligne, puis synchronisés ensemble, ainsi qu'avec les enregistrements vidéo à l'aide de Matlab 2017a (Mathworks, Natick, MA, USA). Ils ont été normalisés pour chaque session expérimentale et le signal EMG a été rectifié $\left| \frac{u^n - \bar{u}}{StD_u} \right|$ (avec u la valeur du signal sur la durée, \bar{u} le signal moyen sur la session expérimentale et StD_u son écart type). Les signaux EEG et LFP ont été filtrés avec une passe-bande entre 0,5 et 300 Hz.

1 - Définition des régions d'intérêt (ROI)

Nous avons analysé la corrélation entre les signaux enregistrés localement à partir de différentes régions d'intérêt (ROI) choisies et normalisées comme suit :

- Cortex moteur primaire : correspond au signal bipolaire électroencéphalographique enregistré à partir du cortex moteur primaire.
- Putamen : correspond aux contacts situés dans le putamen après reconstruction.
- Globus pallidum externus : correspond aux contacts situés dans le GPe après reconstruction par neuronavigation.

- Globus pallidum internus : correspond aux contacts situés dans le GPi après reconstruction par neuronavigation.

2 - Définition de période d'intérêt (POI)

Afin de quantifier l'interaction au cours de l'activité critique entre le cortex et les régions sous-corticales explorées et de les comparer au tracé de fond (background), trois périodes d'intérêt (POI) ont été choisies :

- Activité de fond (BKG) : plusieurs périodes de tracé de fond sans artefact (au moins 50 par singe, toutes ayant une durée de 10 s) ont été choisies au hasard pendant les injections de contrôle de NaCl et utilisées comme périodes de référence.
- Crise motrice focale (FS) : comprenant les périodes de 10 secondes sans artefact au cours de l'activité myoclonique (mRS = II ou III)
- Crise généralisée (GTC) : comprenant les 10 premières secondes après le début de la crise tonico-clonique (mRS = IV ou V)

3 - Analyse de rétromoyennage

Les activités EMG, EEG et LFP ont été inspectées visuellement et le début des myoclonies EMG (caractérisés par une augmentation brève et spectaculaire de l'activité musculaire, à la fois sur la vidéo et sur le signal EMG) a été noté. Afin de comparer l'activité myoclonique EMG à l'EEG et au LFP, une analyse par rétromoyennage a été effectuée pour chaque journée d'enregistrement. L'objectif était de calculer la moyenne des signaux EEG et LFP avant l'apparition de la myoclonie afin de détecter l'existence d'un potentiel électrophysiologique dans le cortex et les noyaux gris centraux précédant l'apparition de l'activité musculaire. Les latences ont été calculées en utilisant une dérivée première du signal ainsi obtenu. Une déviation de 2,5 par rapport à l'écart type était considéré comme significatif. Les latences ont ensuite été comparées entre les ROIs à l'aide d'une ANOVA à deux entrées suivie d'une analyse de type t-tests de student non-appariés avec une correction *post-hoc* de type false discovery rate pour des comparaisons multiples.

4 - Analyse de cohérence

Nous voulions déterminer si des oscillations à des fréquences similaires, entre le cortex et les noyaux gris centraux, pouvaient être impliquées dans un couplage fonctionnel pendant les crises (myocloniques ou généralisées). Pour cela, nous avons choisi de réaliser une analyse de cohérence. La cohérence a été estimée pour des fenêtres glissantes d'une seconde de signaux EEG, LFP, se chevauchant sur 500 ms, pour la période d'intérêt crise généralisée et chaque ROI, puis secondairement moyennées pour chaque session expérimentale. Afin de comparer les valeurs de cohérence entre chaque ROI, une ANOVA à deux entrées a été utilisée, suivie d'une analyse de type t-tests de student avec correction *post-hoc* de type false discovery rate pour des comparaisons multiples.

G - Histologie

À la fin des sessions expérimentales, les animaux ont reçu une surdose de médicaments anesthésiques (pentobarbital 50 mg/kg) et ont été perfusés de manière transcardiaque avec une solution saline physiologique. Les cerveaux ont été retirés et trempés dans une solution de saccharose paraformaldéhyde gradué (4 % à 30 %) puis dans une solution au phosphate 0,1 M (PBS; pH 7,4, 4 °C) pendant une semaine. Ils ont été ensuite congelés à -25 °C et découpés sur un cryostat dans le plan coronal en sections de 50 µm d'épaisseur. Les sites de micro-injections ont été reconstitués à partir de crésyl-violet coloré sur la base des traces de passage de la canule et des électrodes. La correspondance du site de micro-injections avec le territoire sensorimoteur du striatum a été vérifiée en fonction de la distribution des projections corticostriatales (87,187,188).

VI - Résultats

A - Histologie

Au total, 39 injections de bicuculline ont été administrées à 3 singes (détails dans le tableau 1). La reconstruction histologique censée confirmer les données de neuronavigation ciblant la partie sensorimotrice du putamen, postérieure à la commissure antérieure, est en cours à l'heure d'écrire ces lignes. Cependant les données issues de l'implantation des électrodes et des canules en utilisant la technique de neuronavigation à partir de l'IRM de chaque animal, suggèrent que ces matériels ont bien été implantés dans les régions d'intérêt.

B - Effets comportementaux

Sur les 39 injections de bicuculline, 29 (74,3 %) ont entraîné des changements comportementaux spectaculaires. Ces effets étaient reproductibles et observés chez les trois animaux étudiés. Ils étaient caractérisés par des secousses myocloniques, controlatérales au site d'injection, nettement différentes du comportement normal du singe et facilement détectables sur la vidéo. Les myoclonies pouvaient toucher différents groupes musculaires, notamment la musculature orofaciale, la musculature du cou, la partie proximale ou distale des membres antérieurs, la partie proximale des membres postérieurs, la musculature axiale et la queue (table 6).

Dès que les myoclonies avaient débuté, elles se poursuivaient et ne s'arrêtaient pas sans injection de benzodiazépine par voie intramusculaire. Pour le singe 1, l'activité myoclonique débutait en moyenne 23,3 min après le début de l'injection par une implication de la région orofaciale controlatérale à l'injection (activation du muscle zygomaticus major, associée à un clignotement anormal des paupières correspondant à des myoclonies palpébrales).

Animal	Injection n°	Volume (µL)	Onset (min)	Myoclonia anatomical distribution
Ra	1	4	16.5	Orofacial ± forelimbs and hind limbs
	2	4	17.5	Orofacial ± forelimbs
	3	2	20	Orofacial ± forelimbs
	4	2	17	Orofacial ± forelimbs
	5	2	N/A	No effect
	6	2	20	Orofacial ± forelimbs ± hind limbs ± bilatéralisation and GTC
	7	1	21.5	Orofacial ± forelimbs ± hind limbs
	8	1	22	Orofacial ± forelimbs
	9	0.5	19.5	Orofacial
	10	0.5	29	Orofacial ± forelimbs
	11	0.5	N/A	No effect
	12	4	15	Orofacial ± forelimbs ± hind limbs
	13	2	N/A	No effect
	14	4	14	Orofacial ± forelimbs
	15	4	N/A	No effect
	16	4	68	Orofacial ± forelimbs
Ze	1	2	13	Forelimbs ± orofacial ± hind limbs ± bilateralisation and GTC
	2	2	8	Forelimbs ± orofacial ± hind limbs ± bilateralisation and GTC
	3	2	11.5	Forelimbs ± orofacial
	4	1	10	Forelimbs ± orofacial
	5	1	8.5	Forelimbs ± orofacial
	6	2	8	Forelimbs ± orofacial ± hind limbs ± bilateralisation and GTC
	7	2	N/A	No effect
	8	2	N/A	No effect
	9	2	40	Forelimbs
	10	2	60	Forelimbs ± orofacial ± hind limbs ± bilateralisation and GTC
	11	2	N/A	No effect
	12	2	N/A	No effect
Di	1	4	N/A	No effect
	2	4	4	Forelimbs
	3	4	1.5	Forelimbs
	4	4	N/A	No effect
	5	4	1.5	Forelimbs ± orofacial ± hind limbs ± bilateralisation and GTC
	6	4	3	Forelimbs
	7	4	2	Forelimbs
	8	2	7.5	Forelimbs ± orofacial ± hind limbs ± bilateralisation and GTC
	9	4	10.5	Forelimbs ± orofacial
	10	4	12.5	Forelimbs ± orofacial ± hind limbs ± bilateralisation and GTC
	11	2	N/A	No effect

Tableau 6 : Effets comportementaux des injections de bicuculline et localisations anatomiques des myoclonies

Abréviations : N/A = not applicable; GTC = Generalized tonic clonic seizure

Durant de la session d'enregistrement, les myoclonies avaient tendance à devenir pseudo rythmiques et à affecter d'autres groupes musculaires, en commençant par le membre antérieur controlatéral à l'injection dans sa partie proximale (activation du deltoïde et du biceps brachial), parfois suivi par le membre postérieur controlatéral à l'injection dans sa partie proximale (activation du psoas-iliaque). Pour les singes II et III, les myoclonies débutaient en moyenne, respectivement, 19,9 et 5,3 minutes après le début de l'injection et concernaient initialement le segment distal du membre antérieur controlatéral à l'injection (activations des extenseurs des doigts et du poignet), pouvant évoluer par la suite avec une implication du membre antérieur dans sa partie proximale et la musculature orofaciale, parfois suivi par des secousses myocloniques des membres postérieurs dans leur partie proximale. Fait intéressant, les trois singes pouvaient également présenter des crises généralisées tonico-cloniques (dans 20,5 % des injections). Au contraire, l'injection contrôle de NaCl aux mêmes volumes n'a jamais provoqué de myoclonie ni de comportement anormal. La figure 22 représente la moyenne de l'échelle de Racine modifiée pour chaque singe après injection de bicuculline sur une période d'une heure. L'injection de NaCl n'avait aucun effet. La figure 23 représente le délai d'apparition et le décours temporel classique des myoclonies pour chaque singe en fonction de l'échelle de Racine modifiée.

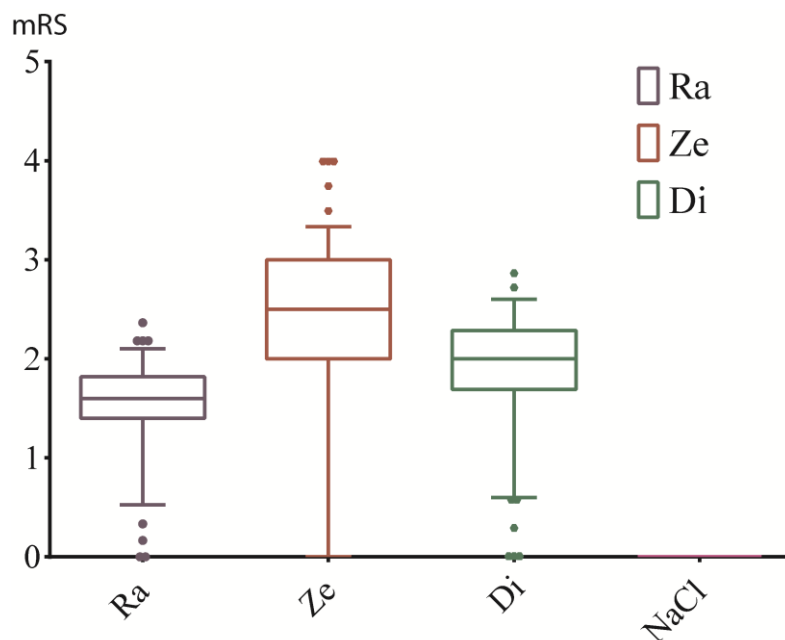


Figure 23: mRS moyenne après injection de bicuculline pour chaque singe sur 60 min

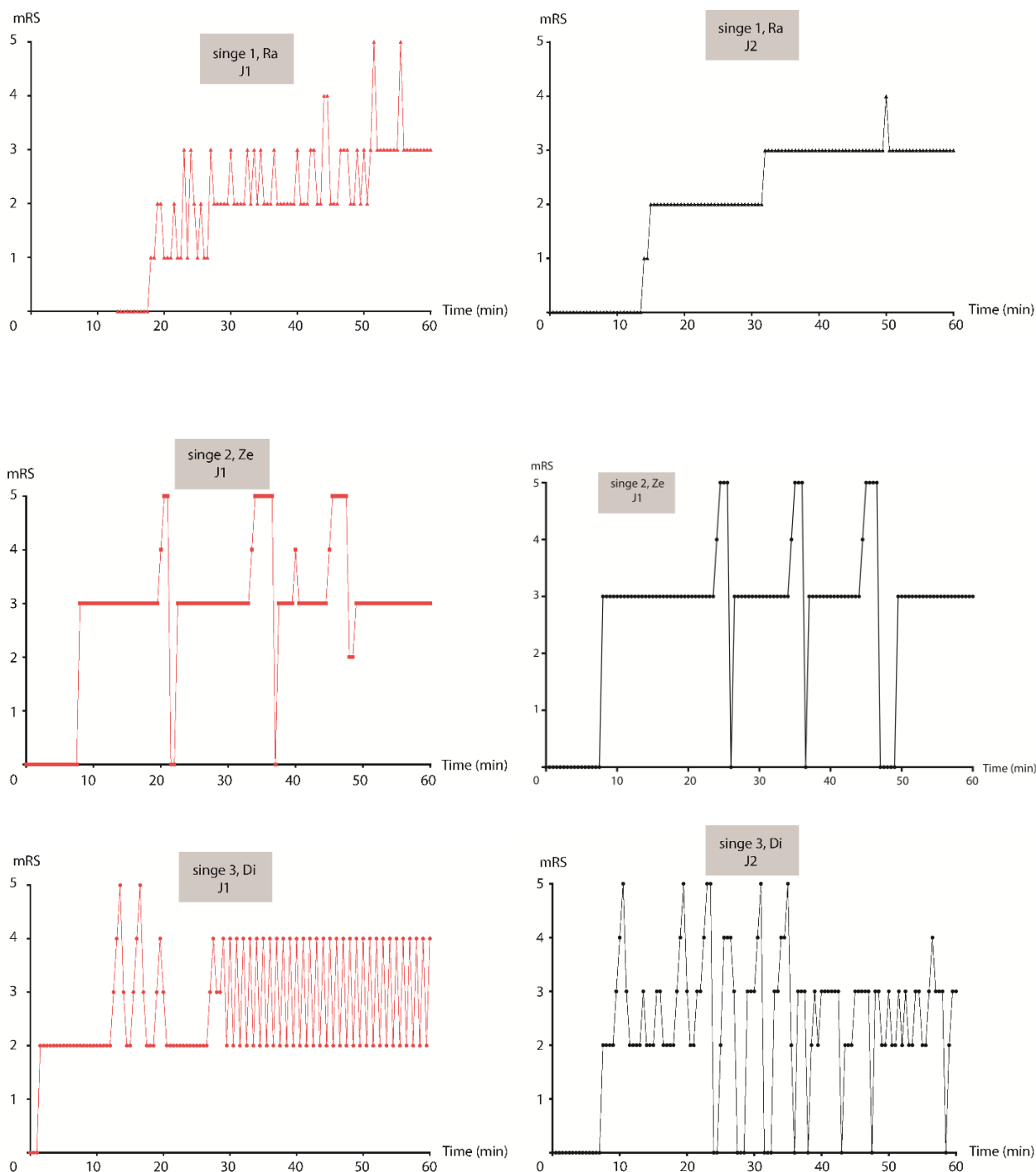


Figure 24 : Décours temporel classique après injection de Bicuculline en fonction de la mRS
 Nous représentons ici, pour chaque singe, deux journées d'expérimentations montrant l'évolution temporelle, sur une période d'une heure, de l'échelle de Racine modifiée après injection de bicuculline.

C - Inspection visuelle et corrélations anatomo-électrophysiologiques

Les secousses myocloniques étaient clairement détectables sur le signal EMG sous la forme d'une courte bouffée électromyographique stéréotypée. La quantification des événements myocloniques a été dérivée du signal EMG rectifié et filtré. Parallèlement à la durée de la session d'enregistrement, ces courtes bouffées d'EMG pouvaient être directement suivies d'une activité plus prolongée et tonique, concordant avec le comportement enregistré, associant une posture tonique anormale plus longue immédiatement après la myoclonie.

Sur le plan électroencéphalographique, les myoclonies étaient précédées d'une activité paroxystique de type pointes-ondes sur le cortex moteur. Cette activité pouvait être directement suivie d'une activité plus tonique et rapide, et était corrélée au comportement tonique suivant parfois la secousse myoclonique clinique. Toutes les myoclonies étaient concomitantes de pointes-ondes, même si toutes les pointes-ondes ne déclenchaient pas de myoclonies. Les crises tonico-cloniques généralisées étaient caractérisées par un début et une fin brusque. Au sein du cortex moteur primaire, elles étaient caractérisées par une activité de pointes-ondes rythmiques, associée à des rythmes plus rapides dans la bande alpha. Cette activité de pointes-ondes avait tendance à devenir plus ample au cours de la crise, et l'écart entre les pointes tendaient à augmenter progressivement. La pointe-onde est la caractéristique pathognomonique de l'activité épileptique corticale, et leur maximum d'amplitude était noté au niveau des électrodes enregistrant le cortex moteur, mais pouvait diffuser à l'ensemble des électrodes au cours des crises plus intenses. Au niveau des LFP sous-corticaux, une activité similaire à l'activité électroencéphalographique était enregistrée, que ce soit au cours des myoclonies (pointes-ondes) ou au cours des crises (train de pointes-ondes rythmiques augmentant en amplitude avec un écart entre les pointes augmentant progressivement). Cette activité est sensiblement superposable à ce qui pouvait être noté en fin de crise chez l'Homme (cf. partie 1). La figure 24 illustre l'activité ictale enregistrée en EEG et en LFP sous-corticaux. La figure 25 illustre l'activité électrophysiologique enregistrée au niveau musculaire, corticale et sous-corticale au cours d'une crise pour chaque singe.

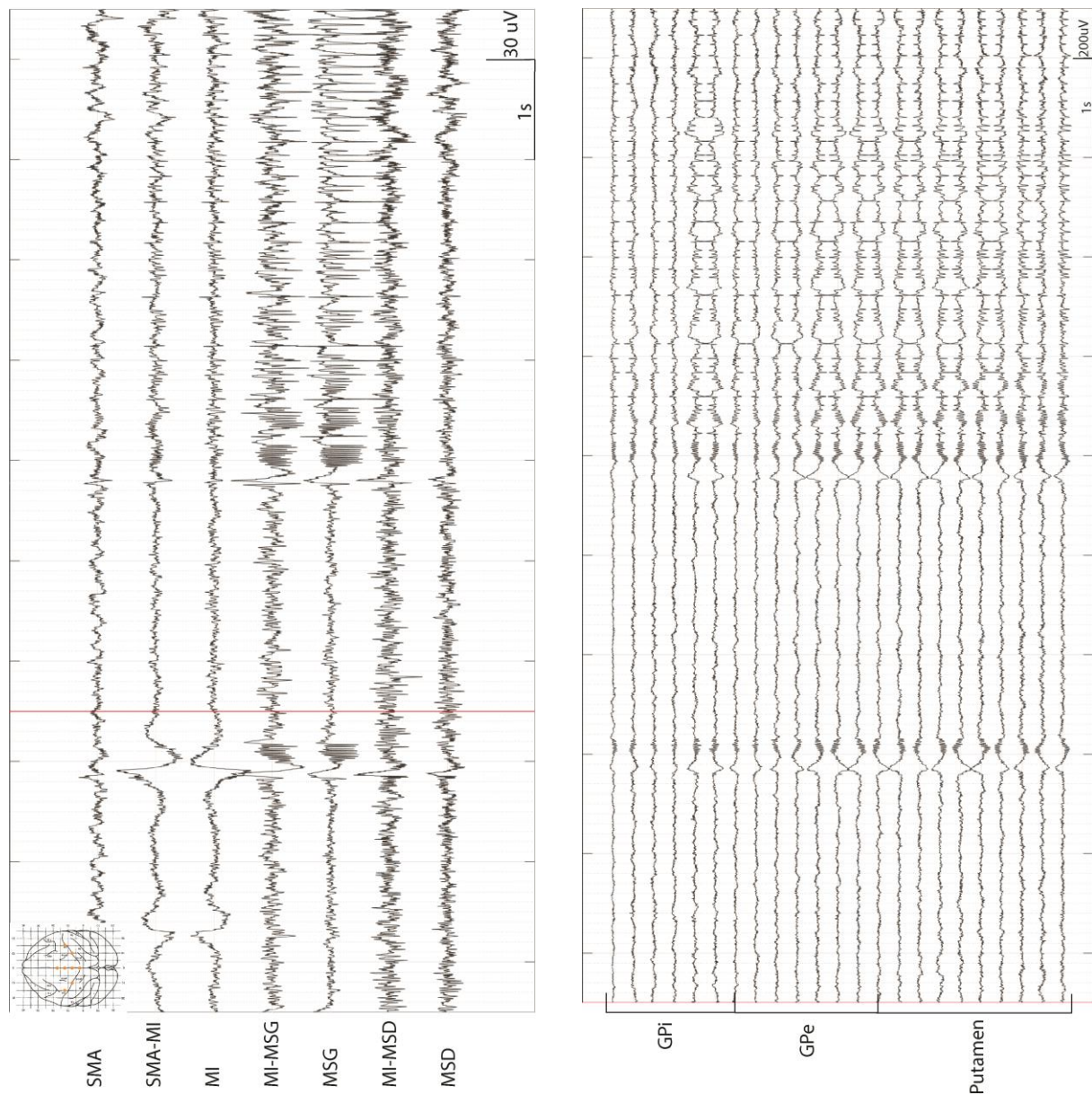
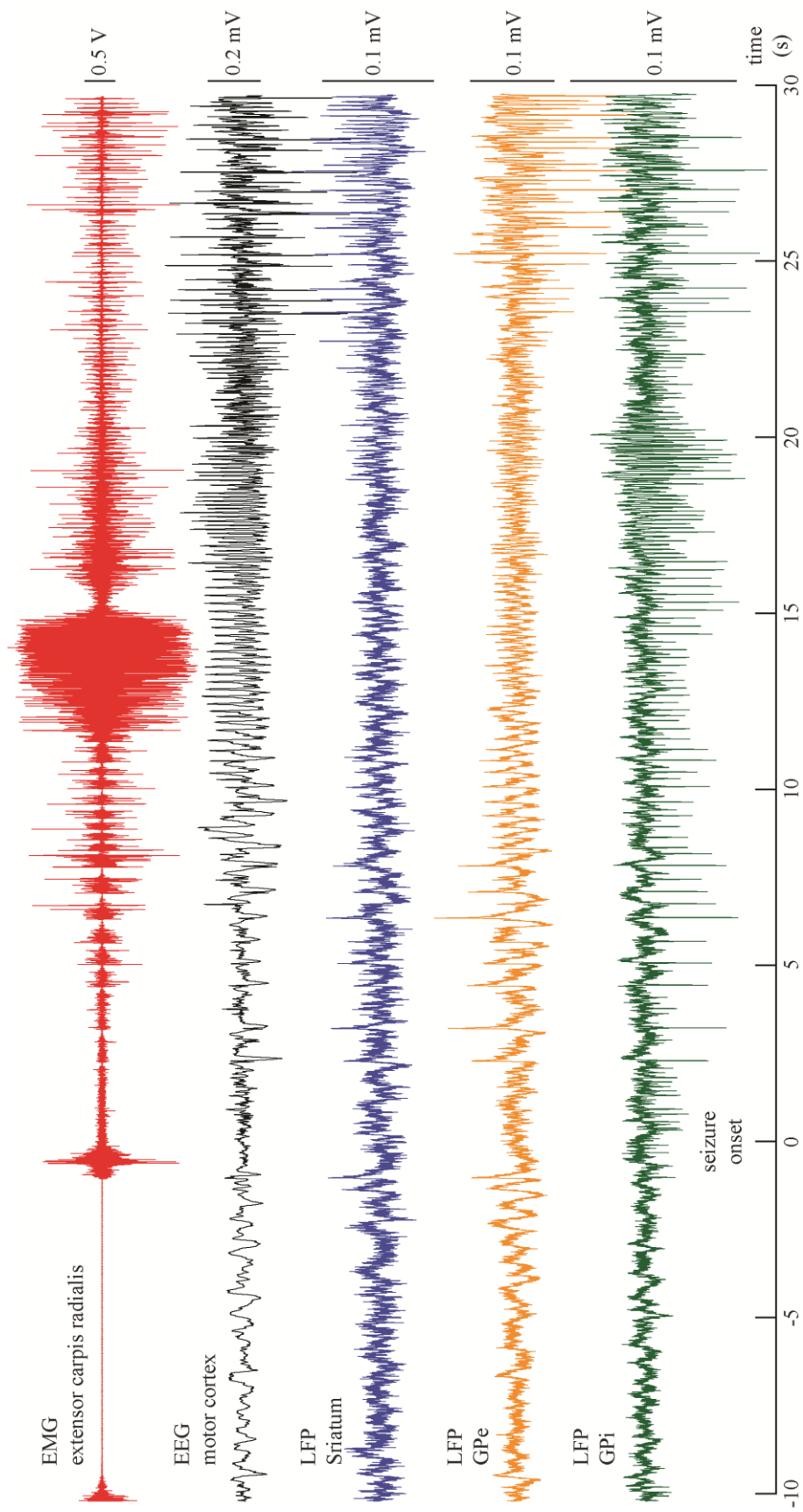


Figure 25: Enregistrements électroencéphalographique (p 88) et LFP sous-corticaux (p 89) au cours de l'activité myoclonique et d'une crise

Enregistrements bipolaires, filtre passe-bande 0.5 - 70 Hz. En EEG, on note une activité paroxystique très marquée sur les dérivation du MSG durant les myoclonies (pointes-ondes suivie de polypointes-ondes) qui diffuse aux régions adjacentes au cours de la crise). Sur le LFP on note une activité très similaire caractérisée par des pointes-ondes suivies de polypointes-ondes en opposition de phase sur les dérivation adajcentes témoignant du caractère local de l'enregistrement.



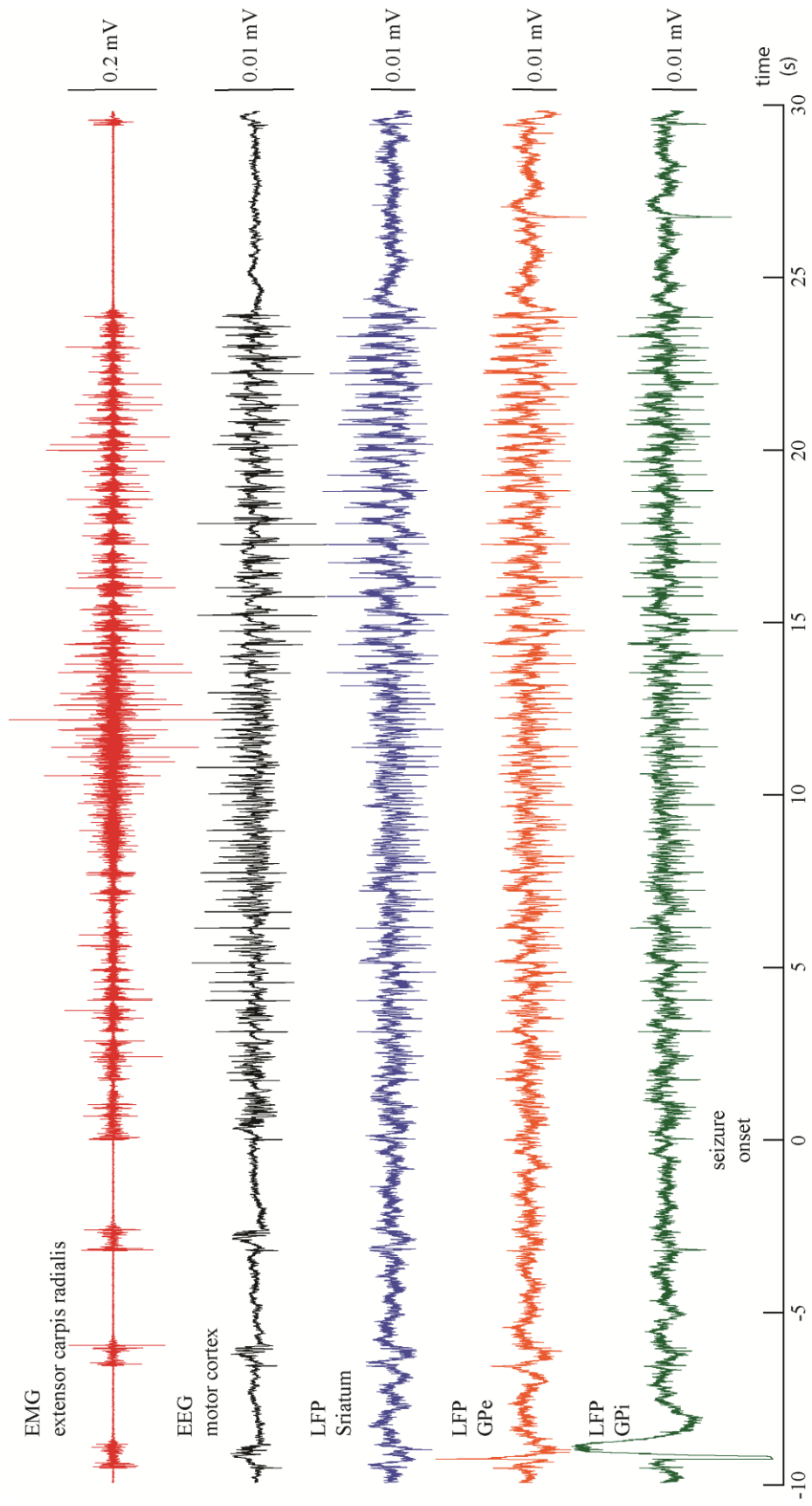


Figure 26 : Activité électrophysiologique d'une crise électroclinique

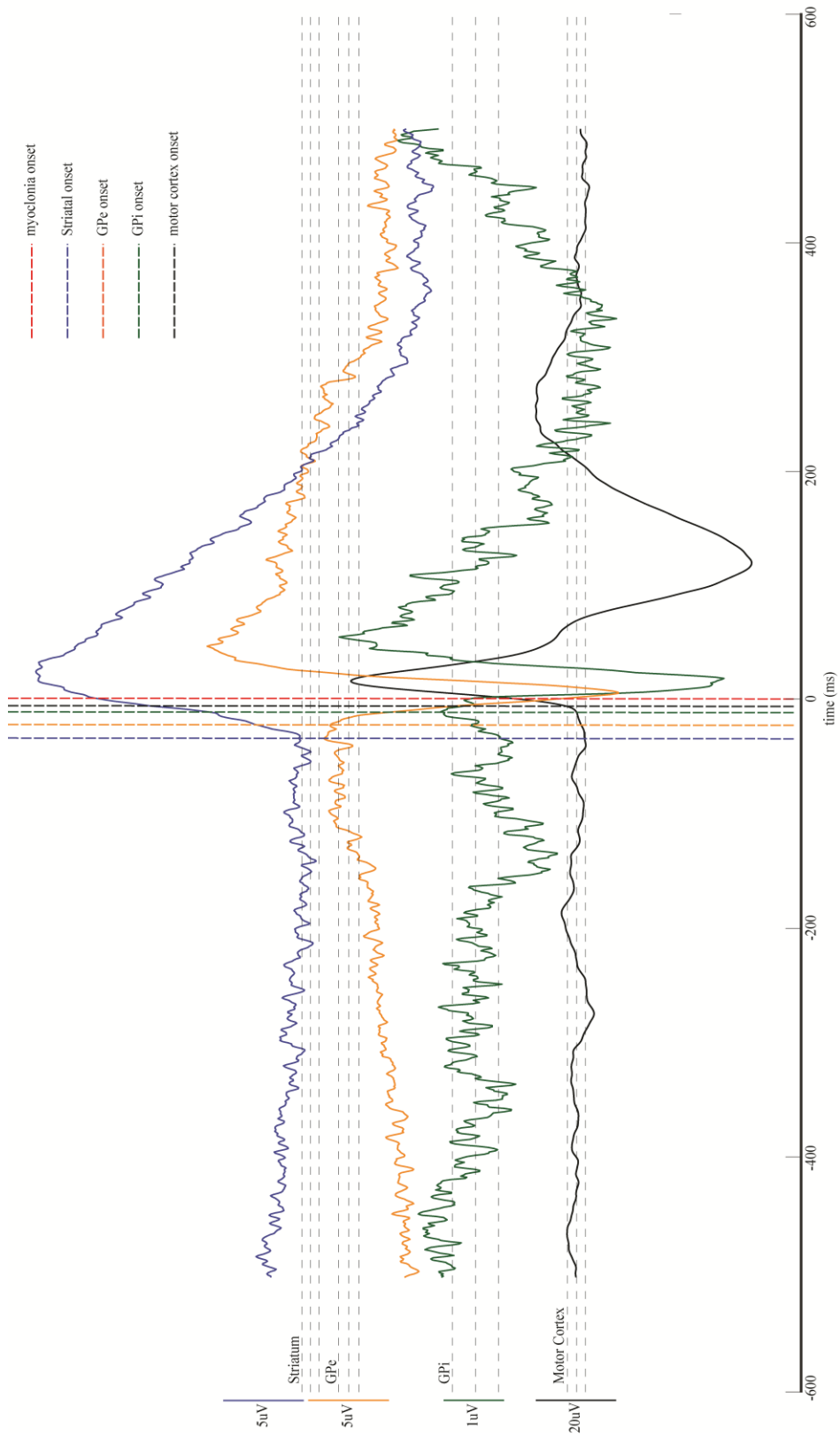
En haut, singe 1, Ze ; en bas, singe 2, Di. Signal bipolaire, échantillonnage 1 kHz, filtre passe-bande entre 0.5 et 70 Hz. T₀ correspond au début de la crise. La première trace correspond à l'activité électromyographique de l'extenseur radial du carpe. On note 3 épisodes de bouffée myoclonique précédents la crise qui dure environ 25s. La deuxième trace correspond à l'activité EEG du cortex moteur primaire. Chaque bouffée myoclonique est concomitante d'une pointe-ondes suivie de rythmes rapides. La crise se caractérise par un début brusque et une activité de pointes-ondes associée à des rythmes rapides. L'activité de pointes-ondes tend à augmenter en amplitude et l'écart entre deux pointes à augmenter au cours de la crise, jusqu'à l'arrêt brutal. Les 3^e, 4^e et 5^e traces correspondent à l'activité LFP sous-corticale (respectivement striatum, GPi, GPe). Une activité similaire à l'activité corticale est notée pour chaque structure, tant au cours des myoclonies qu'au cours de la crise.

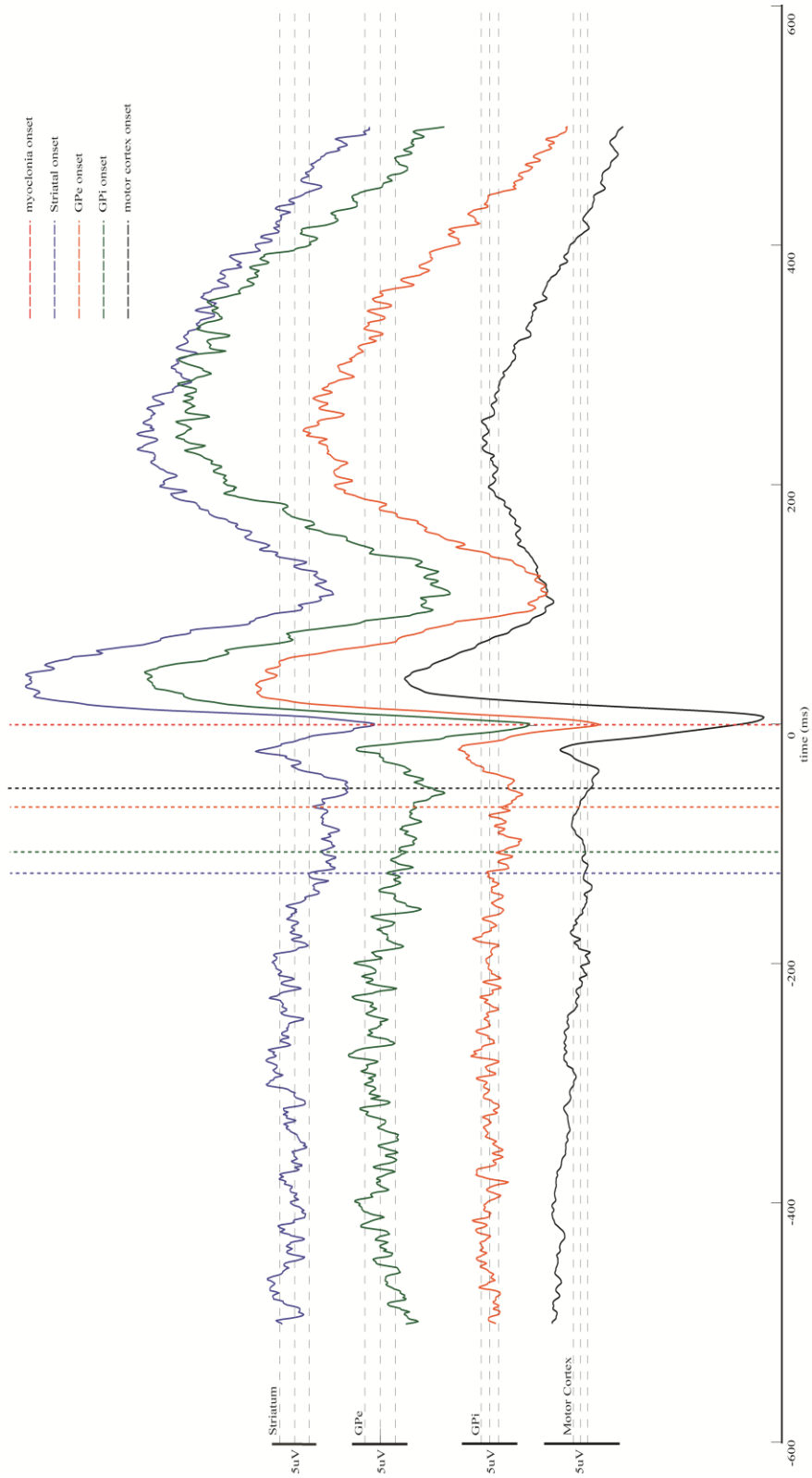
D - Retro-moyennage

Afin de savoir quel était le déroulement temporel des modifications électrophysiologiques en fonction des structures impliquées (corticales et sous-corticales), un rétro-moyennage à partir des myoclonies EMG a été réalisé pour chaque journée d'enregistrement, pour les singes 1 (Ze) et 2 (Di). En moyenne, les modifications électrophysiologiques apparaissent dans le putamen -28.5 ± 8.6 ms avant le début de la myoclonie ; -29 ± 11.5 ms dans le GPe ; -23.8 ± 8.6 ms dans le GPi et -15.9 ± 12 ms dans le cortex moteur. Ces résultats démontrent que les changements de l'activité striatale débutent avant les changements de l'activité corticale ($p = 0.016$ et $p = 0.0015$ respectivement pour Ze et Di) ; l'activité du GPe débute avant l'activité corticale ($p = 0.019$ et $p = 0.0105$ respectivement pour Ze et Di) ; en revanche, les changements de l'activité du GPi ne débutent avant l'activité épileptiques corticale que pour le singe 2 (Di, $p = 0.018$). La figure 25 illustre les résultats d'un rétro-moyennage pour chaque singe. La figure 26 illustre les résultats moyens du rétro-moyennage pour chaque structure et chaque singe.

Figure 27 : Résultat du rétro-moyennage

(Pages suivantes) En haut : résultats du rétro-moyennage pour le singe 1, Ze ; en bas : résultats du rétro-moyennage pour le singe 2, Di. Le moyennage rétrograde de plusieurs myoclonies (ici respectivement 328 et 513 myoclonies) permet l'émergence d'un potentiel « rétroévoqué » au sein du cortex et des structures sous-corticales enregistrées. Les lignes en pointillés horizontales correspondent au signal moyenné et normalisé et à ses déviations standard (2SD). Les lignes pointillées verticales correspondent au début du potentiel évoqué (c'est-à-dire le moment où la dérivée première du signal sort des deux déviations standard) respectivement pour le striatum (en bleu), le GPe (en vert), le GPi (en orange), et l'EEG en noir). Le trait en pointillés rouges vertical correspond au début de la myoclonie EMG. Tout se passe comme si l'activité électrophysiologique se modifiait dans les structures sous-corticales et corticales avant la myoclonie. Au sein des structures sous-corticales il existe une modification de l'activité précédente le potentiel « rétroévoqué » cortical.





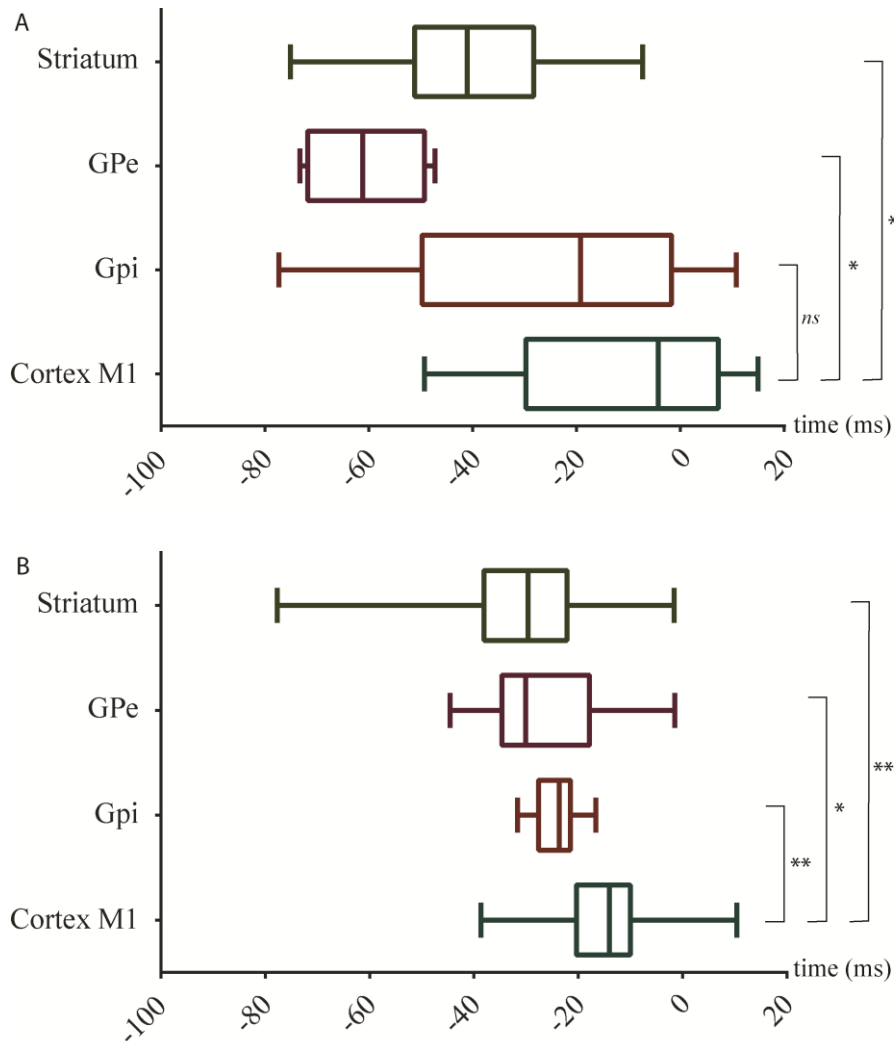


Figure 28 : Valeurs moyennes du rétro-moyennage pour chaque singe

Valeurs moyennes du rétro-moyennage. A : singe 1, Ze, rétro-moyennage calculé sur 656 myoclonies ; B : singe 2, Di, rétro-moyennage calculé sur 2081 myoclonies. T-test de student, * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.001$, ns = non significatif.

E - Couplage fonctionnel cortico-sous-cortical

Afin de déterminer si des oscillations à des fréquences similaires entre le cortex et les noyaux gris centraux pouvaient être impliquées dans un couplage fonctionnel pendant les crises, nous avons choisi de réaliser une analyse de cohérence. Pour le singe 1, et en comparaison avec le tracé de fond obtenu lors des injections salines, nous avons montré qu'il existait une augmentation significative de la cohérence cortex-putamen dans les bandes thêta et alpha ($p < 0.0001$) ; une augmentation significative de la cohérence cortex-GPi dans les bandes thêta, alpha, bêta, gamma ($p < 0.0001$) ; une augmentation significative de la cohérence cortex-GPe dans les bandes delta, thêta, alpha, bêta ($p < 0.0001$). Pour le singe 2, il

103

existait une augmentation significative de la cohérence cortex-putamen, cortex-GPi et cortex-GPe dans toutes les bandes de fréquences en comparaison du tracé de fond obtenu lors des injections salines ($p < 0.0001$).

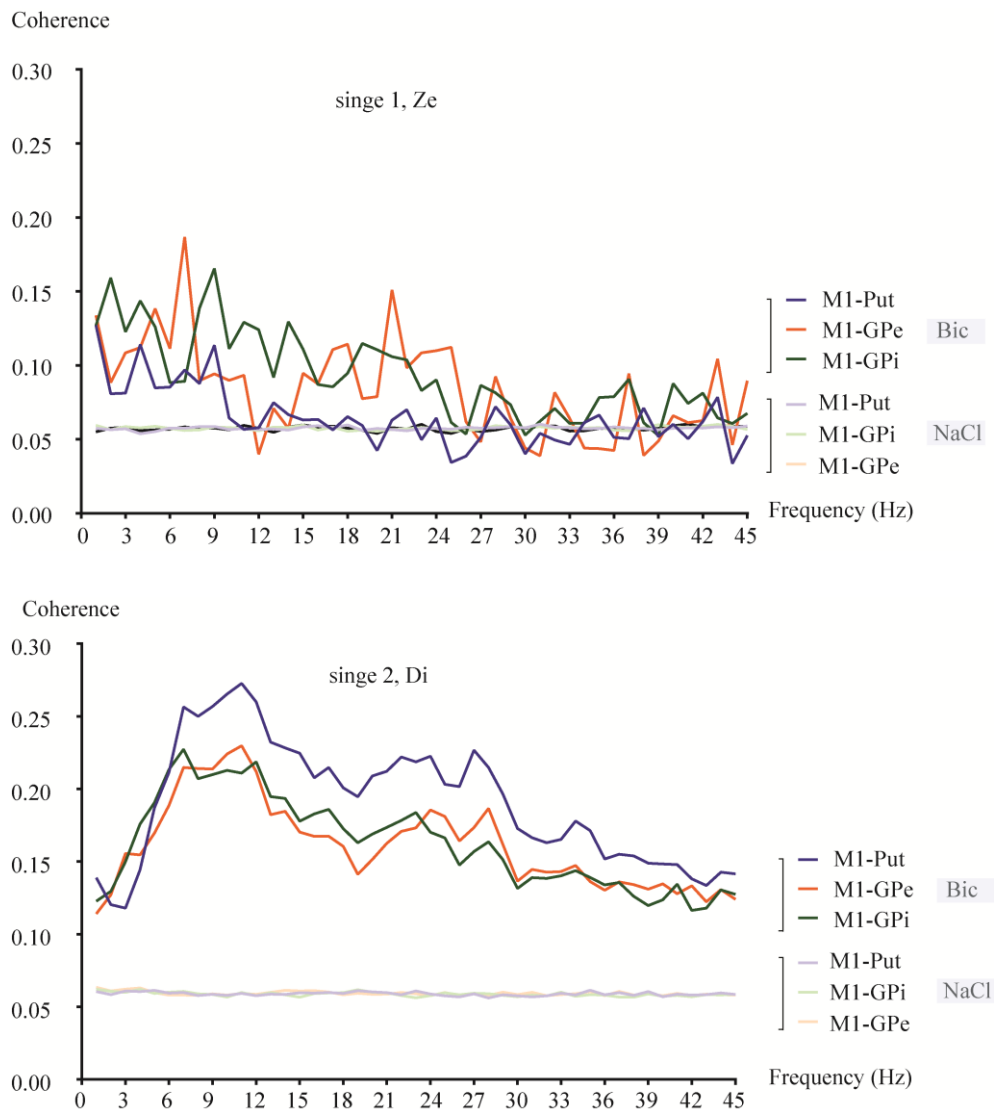


Figure 29: Cohérence cortico-sous-corticale moyenne durant la période "crise généralisée"

Cohérence moyenne durant la période « crise généralisée » calculée sur 10 s (fenêtre glissante d'une seconde se chevauchant de 500 ms, résolution spectrale de 1 Hz) et comparée à l'activité de fond (injections salines). Les courbes de couleurs pâles correspondent aux injections salines, les courbes de couleurs bleu, orange et verte, correspondent aux injections de bicuculline.

VII - Discussion

Ces données démontrent que l'injection intrastriatale aiguë d'un antagoniste des récepteurs GABA-A induit des crises d'épilepsie focales motrices, caractérisées par des myoclonies controlatérales au site d'injection. Cette activité épileptique était associée à une activité paroxystique anormale débutant d'abord dans les structures sous-corticales avant de se propager au cortex moteur. Enfin, ces crises étaient associées à une augmentation de la connectivité fonctionnelle cortico-sous-corticale.

A - Modifications comportementales induites par une désinhibition focale du striatum sensorimoteur

Nos résultats démontrent qu'une désinhibition focale du putamen chez le primate non-humain peut déclencher des symptômes moteurs parfaitement similaires à ceux observés lors de crises focales motrices chez l'Homme. Ces manifestations sont bien liées à la drogue utilisée car les injections de saline dans les mêmes territoires n'ont entraîné aucun symptôme clinique. Bien qu'à l'heure d'écrire ces lignes, les analyses histologiques soient toujours en cours, les données de neuronavigation et la fusion IRM/atlas stéréotaxique nous permettent de connaître avec précision la localisation de la canule d'injection et des électrodes implantées, et donc de faire des corrélations anatomocliniques que nous ne manquerons pas de confirmer par l'approche histologique. Bien que les délais entre le début des injections et l'apparition des symptômes soient relativement longs, il est très peu probable que les effets comportementaux observés soient liés à une diffusion de la bicuculline en dehors de la région striatale visée. En effet, des études préalables avec des méthodologies comparables ont montré que, pour des volumes similaires, la diffusion de la bicuculline injectée s'étendait de 1000 à 1500 μm autour de la canule d'injection (182,183) et qu'une modification de l'activité neuronale unitaire pouvait être notée jusqu'à 1000 μm autour de la canule (178). Les micro-injections étaient réalisées dans la zone du putamen recevant des afférences du cortex moteur, prémoteur et somato-sensoriel (189,190). Les principaux effets observés étaient caractérisés par des myoclonies controlatérales au site d'injection touchant initialement soit la région orofaciale, soit le membre supérieur. Ces résultats sont tout à fait en adéquation avec les données somatotopiques striatales chez le primate (191,192), conformes à la localisation de

notre guide canule (au-dessus de la partie sensorimotrice du striatum) et fonction de la longueur des canules utilisées (et de fait de la profondeur de l'injection). Des études antérieures ont montré que l'injection intrastriatale de bicuculline provoquait des mouvements anormaux de type myocloniques au niveau de la région orofaciale, des membres antérieurs et des membres postérieurs (173,174,176-178). Le fait que le même type d'injection dans des territoires différents des ganglions de la base (173,193) entraîne des manifestations comportementales différentes suggère que cet effet comportemental est propre à la localisation de l'injection au sein du striatum dorsal. McCairn et al. avaient déjà observé le même caractère pseudopériodique des myoclonies enregistrées associées à des épisodes irréguliers de plusieurs secondes, décrits comme « tétaniques », durant lesquels le nombre de myoclonies augmentait (177). Des observations similaires ont pu être faites par d'autres équipes (alternance de flexion et d'extension impliquant plusieurs articulations simultanément et progressant rapidement vers l'ensemble de l'hémicorps) (173,178). Ces épisodes sont tout à fait compatibles avec nos observations de crises focales motrices suivant une marche bravais-jacksonienne, et pouvant se bilatéraliser (crise tonico-clonique généralisée). Néanmoins aucune des études suscitées n'a évoqué la possibilité de crises d'épilepsie, parlant tour à tour de dyskinesies, chorées, ou tics myocloniques.

B - Caractérisation électrophysiologique des crises focales pharmacologiquement induites

Notre étude démontre que les modifications comportementales induites par l'injection de bicuculline au sein du striatum sensorimoteur sont bel et bien des crises d'épilepsie focales motrices, caractérisées par des myoclonies suivant une marche bravais-jacksonienne et pouvant se généraliser. En effet, chaque myoclonie enregistrée était précédée d'une modification électrophysiologique corticale sous la forme d'une pointe-onde en regard du cortex moteur. Les pointes-ondes sont la résultante de la synchronisation anormale de neurones pyramidaux corticaux (194) et sont pathognomoniques du phénomène épileptique. Au cours de la progression des myoclonies à différents segments corporels, on notait une diffusion des pointes-ondes sur l'ensemble des dérivations enregistrées, témoignant de la progression de la synchronisation corticale corrélée avec les modifications comportementales. Au niveau des LFP sous-corticaux, des modifications électrophysiologiques similaires étaient enregistrées à la fois au sein du putamen, du GPe et du GPi, témoignant d'une implication des

structures sous-corticales dans les crises focales induites par la modification pharmacologique aiguë de l'ambiance GABAergique striatale. Les LFP sont classiquement considérés comme la somme de l'activité synaptique d'une zone limitée autour de l'électrode d'enregistrement, et sont considérés comme représentant l'entrée synaptique totale du système (195). En conséquence, les paroxysmes enregistrés en LFP correspondent à l'activité synchronisée d'une population neuronale en regard du site d'enregistrement (ici striatum, GPe et GPi). Ainsi, les pointes-ondes enregistrées en LFP représentent le recrutement temporel d'un grand nombre de neurones qui se propagerait au sein des ganglions de la base. L'utilisation de signaux bipolaires définis comme la différence de signaux monopolaires (c'est-à-dire mesurés par rapport à la référence) enregistrés à partir de deux contacts adjacents (avec une faible distance intercontact), permet d'exclure la contribution d'un champ lointain (cortical) à cette activité électrophysiologique spécifique sous-corticale. Par ailleurs, l'existence de multiples inversions de phase entre signaux bipolaires contigus reflète bien l'activité sous-corticale, localement générée. Des résultats similaires d'activité synchrone entre LFP sous-cortical et EEG ont déjà été montrés après modulation GABAergique striatale chez le félin (196), le rongeur (174,196) ou plus récemment chez le primate (176,177). Néanmoins, la relation entre les modifications comportementales et les modifications EEG n'avait pas été faite (176). De plus, la question du décours temporel des modifications électrophysiologiques précédant les modifications comportementales (de l'ordre de la milliseconde) restait entière et ne peut être résolu par la simple observation de l'EEG ou des LFP.

L'analyse par rétromoyennage de plusieurs centaines de myoclonies a permis de démontrer qu'il existait un potentiel électrophysiologique précédant les myoclonies EMG. Ce potentiel apparaît plus précocement au sein des structures sous-corticales avant de se propager au cortex moteur. En effet, en moyenne l'activité électrophysiologique se modifie d'abord, et de manière quasi concomitante, dans le putamen et le GPe : environ 5 ms avant le GPi et environ 10 ms avant le cortex moteur primaire. Ce résultat démontre que l'activité épileptique, c'est-à-dire la synchronisation anormale de neurones rendus hyperexcitables par l'injection d'antagonistes GABAergique, débute au sein des ganglions de la base, même si la symptomatologie observée est probablement liée à la propagation corticale. En dehors de la description que nous avons pu faire d'un cas chez l'Homme où le noyau caudé était capable de générer une activité critique (160), il n'a jamais été décrit que les ganglions de la base pouvaient générer des crises.

La bicuculline inhibe les récepteurs GABA-A des neurones striataux exposés au GABA endogène. Même si les neurones de projection striatale (NPS) reçoivent des collatérales d'axone des NPS voisins (197), la faible activité intrinsèque des NPS et la terminaison dendritique distale des collatérales sur les NPS suggèrent que ces interactions sont potentiellement faibles. Il est plus probable que le principal effet de la bicuculline se fasse au niveau des terminaisons somatiques ou dendritiques des interneurons GABAergique striataux en particuliers ceux de type «fast-spiking» (74,168,198,199). Worbe et al. ont montré que, si les NPS situées près du site d'injection de bicuculline augmentaient leur fréquence de décharge, les neurones situés plus loin dans le striatum la diminuaient (178). Ceci suggère que les injections locales de bicuculline pourraient entraîner un changement de la dynamique de tout le réseau striatal, avec des effets complexes sur des neurones plus distants non directement influencés par l'antagoniste GABAergique. Ces modifications observées en dehors de la zone d'injection de bicuculline pourraient être liées au fait que l'injection d'un antagoniste GABAergique mimerait une diminution d'activité des interneurons GABAergiques connus pour exercer une puissante inhibition sur les neurones de projection striataux et former des réseaux étendus dans tout le noyau (74,168,198). L'augmentation brutale d'activité qui résulte de cette levée d'inhibition pourrait modifier le niveau de synchronie de la voie striato-thalamo-corticale et potentiellement déclencher des crises via une diminution de l'inhibition relative du GPi sur le thalamus.

C - Synchronie cortico-sous-corticale au cours des crises

Nos résultats ont ainsi montré que la cohérence, c'est à dire le niveau de synchronie, entre le cortex et les 3 noyaux sous-corticaux explorés, augmentait nettement dans quasiment toutes les bandes de fréquences au cours des crises d'épilepsie et ce comparé à l'activité de fond enregistrée durant les injections contrôle salines. Darbin et al. avaient eux aussi constaté que le blocage des récepteurs striataux GABA-A augmentait la corrélation entre les signaux LFP striataux et l'EEG (176). Ces données sont par ailleurs concordantes avec les résultats de notre première étude (partie I) qui montrait une augmentation du couplage fonctionnel cortico-striatale dès le début des crises focales. Ici, en revanche, nous avons montré que le niveau de synchronie n'augmentait pas seulement entre le cortex et le striatum, mais aussi avec le GPe et le GPi. Il semble donc que ce soit toute la boucle cortico-striato-pallido corticale qui voit modifier son niveau de synchronie. Cette modification est en lien avec la

108

désinhibition brutale du striatum due à l'injection d'antagonistes GABAergique. Ceci confirmerait le rôle décisif du striatum et de la modulation GABAergique des neurones de projection striatale au cours des crises d'épilepsie focale via une modification de la synchronie globale de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale (170,171) (partie I de cette thèse).

VIII - Conclusion

Nous avons donc créé un modèle de crises d'épilepsie focale motrice chez le primate non-humain en modifiant pharmacologiquement le niveau d'excitabilité des neurones de projection striatale. **Il s'agit du premier modèle de crises focales prenant naissance au sein des ganglions de la base.** Une désinhibition focale striatale peut donc induire une crise focale en modifiant l'activité des neurones de projection striatale et en augmentant le niveau de synchronie de l'ensemble de la voie striato-thalamo-corticale.

Conclusion et Perspectives

Conclusion et perspectives

I - Conclusion de la thèse

Nous avons mené une étude transversale, de l'Homme au primate non-humain, sur le rôle du striatum dans les épilepsies focales.

Chez l'Homme, via des enregistrements SEEG, nous avons démontré que le striatum n'est pas seulement impliqué dans la propagation des crises, mais qu'il joue également un rôle dans l'initiation des crises d'épilepsie focales, bien plus précoce que ce qui était imaginé jusqu'à présent. D'une part, l'activité électrophysiologique striatale se modifie parfois très rapidement voire concomitamment après le début des crises. D'autre part, une augmentation de la synchronie cortico-striatale peut se mettre en place dès le début des crises focales pour atteindre son maximum en fin de crise.

Chez le primate non humain, nos expériences montrent qu'une désinhibition focale des neurones striataux est capable de déclencher des crises d'épilepsie focales motrices, à point de départ striatal, en modifiant de manière substantielle la synchronie de l'ensemble du réseau cortico-striato-pallido-thalamo-cortical.

II - Perspectives

A - Ganglions de la base, zone épileptogène et sémiologie

Bien que notre étude démontre que le striatum peut être impliqué précocement dans les crises d'épilepsie focales et qu'il joue sans doute un rôle important dans la terminaison des crises, elle souffre tout de même de plusieurs limitations. Même si la SEEG permet de couvrir un grand nombre de régions corticales et sous-corticales, l'échantillonnage spatial est une restriction intrinsèque de toute étude intracrânienne. En outre, le faible nombre de patients inclus (principalement lié au fait que les ganglions de la base ne sont pas une structure habituellement explorée en SEEG) et la relative hétérogénéité des épilepsies étudiées (en tout cas dans la localisation de leur zone épileptogène et dans les réseaux de propagation mis en

jeu) limitent l'interprétation des données. Afin de mieux comprendre le rôle des réseaux cortico-striataux dans le contexte des épilepsies focales et leurs places dans le réseau de la zone épileptogène, il semble nécessaire d'inclure plus de patients. Cela permettrait de comprendre les différences individuelles existantes entre chaque patient en fonction de la localisation de la zone épileptogène et des réseaux sous-jacents mis en jeu. Enfin, cela pourrait expliquer certains échecs de la chirurgie d'exérèse pour ces épilepsies pharmacorésistantes. En effet, il est possible que la chirurgie d'exérèse classique, visant à réséquer les structures corticales impliquées dans la zone épileptogène, puisse être insuffisante lorsque des réseaux cortico-sous-corticaux, pérennes, sont mis en jeu.

Par ailleurs, le rôle des ganglions de la base dans la sémiologie n'est pas élucidé. Notre hypothèse est qu'il n'existe pas de symptomatologie clinique simple de type « striatale » au cours des crises d'épilepsie que nous avons observé. Dans notre étude, aucune corrélation entre l'implication temporelle du striatum et l'apparition de symptômes clinique n'a pu être démontrée. La seule propagation de la décharge épileptique du cortex au striatum ne semblerait donc pas suffisante à elle seule pour produire une sémiologie de type « mouvements anormaux » (dystonie, choréo-athétose...). Cependant, nous nous trouvons dans des contextes différents. Lors d'une crise, on peut penser que la décharge épileptique corticale ou striatal apparaît dans le contexte de circuits cortico-sous-corticaux « normaux ». Ce n'est le cas des pathologies neurodéveloppementales, telle que les dystonies génétiques par exemple, au cours desquelles des circuits cortico-sous-corticaux aberrants se mettent progressivement durant le développement de l'individu. Cela génère des troubles des apprentissages procéduraux liés à des processus de plasticité anormale (200). On pourrait par contre comparer les crises corticales avec les dystonies paroxystiques (kinésigéniques, i.e. PKD et non kinésigéniques, i.e. PNKD). Ces dernières correspondent à des synaptopathies d'origine génétique et s'expriment potentiellement au niveau sous-cortical dans la mesure où aucune activité électrophysiologique anormale, corticale, n'a pu être enregistrée en EEG de scalp.

On peut donc penser que les remaniements locaux et la plasticité synaptique au sein des boucles des noyaux gris centraux observés au cours des dystonies produisent une sémiologie différente de celle observée au cours des crises d'épilepsie en rapport avec une décharge rythmique rapide ou lente.. Dans le même ordre d'idée, nous avons montré qu'une crise débutant dans le noyau caudé enregistrée en SEEG ne produisait aucun signe clinique

manifeste (même si le caudé est un territoire essentiellement associatif) (160). L'implication des noyaux gris centraux dans la sémiologie ictale pourrait consister, via la répétition des crises au sein du même réseau cortico-sous-cortical, à favoriser et maintenir les mêmes comportements d'une crise à l'autre (99,163). De la même manière, le maintien d'un niveau d'excitabilité au sein du réseau sous-cortical pourrait aboutir à des comportements répétitifs tels que les stéréotypies motrices et leur étonnante reproductibilité d'une crise à l'autre chez un même patient (201,202). Par ailleurs, cela semble compatible avec l'augmentation du couplage fonctionnel corticostriatal au cours des crises. En effet, nous avons montré que la synchronisation spécifique des structures limbiques temporo-mésiales avec d'autres zones corticales (operculo-insulaires) était nécessaire à l'émergence d'automatismes oroalimentaires dans les crises temporales (162). D'un autre côté, les travaux chez le PNH ont montré que la symptomatologie (myoclonies ou stéréotypies) induite par des manipulations pharmacologiques in situ du striatum dépendait du site d'injection (putamen ou striatum ventral) (178). *Il nous semble donc nécessaire de poursuivre les investigations en incluant un plus grand nombre de patients.*

B - Place de la Stimulation cérébrale profonde dans l'épilepsie

Une meilleure compréhension de l'implication des ganglions de la base dans l'épilepsie permettrait de plus, de déterminer quel type d'épilepsie (quelle zone épileptogène ou quels réseaux mis-en-jeu) pourrait être le plus à même de bénéficier d'un traitement par stimulation cérébrale profonde. En effet, cette approche thérapeutique est plus conservatrice qu'une chirurgie d'exérèse, mais il reste à déterminer qu'elle en serait la meilleure cible en fonction du type d'épilepsie. En participant ainsi à la modulation et à la terminaison des crises focales, le striatum et sa principale structure de sortie, le GPi, pourraient se révéler des cibles potentielles pour la stimulation cérébrale profonde (SCP). La SCP pourrait moduler l'activité du réseau cortico-sous-cortico-cortical peut être en modifiant la fréquence de décharge et le pattern d'activité du GPi. L'effet attendu est la cessation des crises par diminution de l'activité au sein des voies thalamo corticales. Il sera bien sûr nécessaire de définir les paramètres électriques les plus adaptés à la modulation de ce réseau. Ceci pourrait se faire à partir de notre modèle primate.

Plusieurs noyaux de BG ont servi de cibles pour la SCP dans le cadre de l'épilepsie. Ainsi, l'inhibition de la SNr par stimulation directe ou modulation indirecte du STN a été

testée dans de petites séries de cas cliniques, ainsi que chez l'animal (203-205). Chabardes et al. ont constaté après stimulation du STN (130 HZ) une réduction de 80 % des crises convulsives chez trois patients souffrants d'une épilepsie de la région périrolandique ; une réduction du nombre de crises de 41 % a été observée chez des patients souffrants d'épilepsie myoclonique sévère ; aucune amélioration n'a été observée chez les patients souffrant d'épilepsie frontale (206). De manière intéressante, la SCP du NST réduisait aussi le nombre de crises épileptiques de 47 % dans un modèle primate de crises induites par la pénicilline (137). Hors, la SNr est l'équivalent chez les rongeurs, du GPi chez l'Homme. Ils représentent la principale structure de sortie des BG de la base. Le STN, quant à lui, a une action excitatrice sur chacune de ces deux structures. Si la stimulation a un effet plutôt inhibiteur, ou tout du moins régulateur, on peut donc penser que la modulation directe du GPi pourrait avoir un effet similaire. Concernant la stimulation du striatum, les données sont plus disparates. Dans un modèle basé sur l'utilisation de gel d'alumine sur le cortex sensorimoteur du PNH, la fréquence des crises motrices était légèrement réduite par une stimulation à haute fréquence (100 Hz) continue de la tête du CN, mais augmentée lorsque la stimulation a été alternée, 10 min « On » / 10 min « Off » (135). Au contraire, chez le chat, la stimulation basse fréquence (10-25 Hz) du caudé inhibait les crises hippocampiques induites par la pénicilline (207). De même, chez les patients, il a été constaté qu'une stimulation basse fréquence du caudé (4-8 Hz) réduisait l'activité intercritique et évitait les généralisations tandis que la stimulation haute fréquence augmentait l'activité épileptique (208). Enfin, plus récemment, une étude sur la stimulation du nucleus accumbens, randomisée, contrôlée, en cross-over sur 4 patients (NAc + noyau antérieur du thalamus ou noyau antérieur du thalamus stimulé à 125 Hz) a montré que 3 patients sur 4 stimulés au niveau du NAc, présentaient une diminution de 50 % des crises « invalidantes » (209). Se pose tout de même la question du rationnel de la stimulation d'une structure limbique dans ce contexte. Enfin, en dehors de rares études sur un modèle pénicilline primate où la stimulation du GPi à basse fréquence semble être proconvulsive (134), peu de données sont disponibles. Il est probable, là aussi, que l'intensité de la stimulation de même que le positionnement des électrodes au sein du GPi (territoire moteur ou associativo-limbique) pourrait jouer un rôle.

Le thalamus est une autre structure privilégiée pour la SCP. Deux noyaux thalamiques ont été étudiés en SCP : le noyau centromédian (CM) et le noyau antérieur (AN). Le noyau CM joue un rôle central dans l'éveil et l'excitabilité corticale, et est fortement connecté au cortex et au striatum (210). L'effet antiépileptique obtenu en stimulant le noyau CM pourrait

être dû soit à l'action directe du thalamus sur l'excitabilité corticale, soit indirectement en modulant le circuit striato-thalamique (211). Les études suggèrent que la stimulation du noyau CM pourrait être efficace contre les crises tonico-cloniques (212,213), mais les résultats restent très modérés pour les patients souffrant d'épilepsie frontale (214). Le noyau antérieur du thalamus, noyau clef du système limbique, se projette largement sur les aires corticales frontales et temporales. La stimulation électrique du noyau AN pourrait diminuer l'excitabilité corticale, en plus de moduler le réseau limbique. Néanmoins, sa stimulation haute fréquence (145 Hz « On » pendant 1 min et « OFF » pendant 5 min) ne permet qu'à seulement 13 % des patients d'être libres de crises pendant au moins 6 mois (215).

On voit que les résultats obtenus avec la DBS dans le traitement des épilepsies restent très préliminaires. Il est donc important d'interpréter ces études avec prudence. Aucune n'est réalisée en double aveugle avec un groupe contrôle et les populations étudiées sont très hétérogènes. Une étude multicentrique française sur la stimulation du noyau antérieur du thalamus dans les épilepsies focales pharmacorésistantes (supportée par le CHU de Grenoble) est en cours et nous en attendons les résultats avec impatience. ***Donc, un certain nombre d'arguments (cf. supra) suggèrent que la stimulation à haute fréquence du GPi pourrait avoir un intérêt thérapeutique potentiel. Nous réfléchissons à la possibilité d'explorer cette hypothèse au travers d'une étude translationnelle.***

C - Modulation GABAergique striatale

Les interneurons GABAergiques corticaux jouent un rôle prépondérant dans la transition interictale/ictale dans les crises caractérisées par une activité initiale de type rapide de bas voltage. De récentes études en microélectrodes dans les épilepsies humaines ont rapporté une augmentation progressive de l'activité des interneurons de type fast-spiking corticaux contemporaine d'un arrêt de l'activité des cellules pyramidale (216-218). Les mécanismes mis en jeu au sein du striatum, bien que différents, semblent mettre en avant le rôle décisif des interneurons GABAergiques fast-spiking striataux dans la modulation de la synchronisation des réseaux cortico-sous-corticaux.

Afin de mieux comprendre le rôle de ces interneurons, nous avons, dans une étude préliminaire, injecté un antagoniste spécifique des récepteurs AMPA situés sur les interneurons de type fast-spiking (IEM-1460). L'injection d'IEM-1460 chez 2 singes a

reproduit les mêmes effets cliniques, selon une cinétique relativement similaire, que ceux observés au cours des injections de bicuculline. D'autres études ont montré que l'injection d'IEM-1460 chez le rat pouvait entraîner des dyskinésies (179) ou un tremblement (219). Même s'il s'agit de résultats très préliminaires, ils tendent à confirmer le rôle spécifique des interneurones GABAergiques de type fast-spiking. *Ainsi, nous projetons de préciser le rôle de ces interneurones en utilisant chez le PNH des agents pharmacologiques tels que l'IEM, stratégie qui pourrait déboucher sur le développement de traitements originaux pour les épilepsies focales.*

Références

1. Tissot SAD. Traité de l'épilepsie. Vol. 1. Chez PF Didot le jeune; 1784.
2. Jackson JH, Taylor J. Selected writings of John Hughlings Jackson (1932). 1890.
3. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. Citeseer; 1937;60(4):389–443.
4. PENFIELD W, Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. 1954.
5. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. 1988.
6. Talairach J, Bancaud J, Bonis A, Szikla G, Tournoux P. Functional stereotaxic exploration of epilepsy. *SFN*. Karger Publishers; 1962;22(3-5):328–31.
7. Lopes da Silva F, Blanes W, Kalitzin SN, Parra J, Suffczynski P, Velis DN. Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 12:72–83.
8. Gastaut H. Classification of the epilepsies: proposal for an international classification. *Epilepsia*. 1969;10:S14–S21.
9. Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F, Seino M, Dreifuss FE, Penry JK. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489–501.
10. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul;30(4):389–99.
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Mar 8;58(4):512–21.
12. Kwan Patrick BMJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. 2000 Jul 20;:1–6.
13. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2009 Nov 3;51(6):1069–77.
14. Bancaud J, Talirach J, Bonis A. La stéréo-électroencéphalographie dans l'“épilepsie: informations neurophysiopathologiques apportées par l'investigation foncitonnelle stérotaxique. Mason & Cie; 1965.

15. Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia*. 2016 Feb 21;57(3):386–401.
16. Jehi L, Friedman D, Carlson C, Cascino G, Dewar S, Elger C, et al. The evolution of epilepsy surgery between 1991 and 2011 in nine major epilepsy centers across the United States, Germany, and Australia. *Epilepsia*. 2015 Aug 7;56(10):1526–33.
17. Stam CJ, van Straaten ECW. The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2012 Feb 20;:1–21.
18. Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, McGonigal A, Jirsa V, Guye M, et al. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*. 2017 May 20;58(7):1131–47.
19. Wendling F, Chauvel P, Biraben A, Bartolomei F. From Intracerebral EEG Signals to Brain Connectivity: Identification of Epileptogenic Networks in Partial Epilepsy. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:1–13.
20. Guye M, Bartolomei F, Ranjeva J-P. Imaging structural and functional connectivity: towards a unified definition of human brain organization? *Curr Opin Neurol*. 2008 Aug;21(4):393–403.
21. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*. 2002 Mar;43(3):219–27.
22. Stefan H, Lopes da Silva FH. Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance. *Front Neurol*. *Frontiers*; 2013;4:8.
23. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*. 2008 Jun 13;131(7):1818–30.
24. Grinenko O, Li J, Mosher JC, Wang IZ, Bulacio JC, Gonzalez-Martinez J, et al. A fingerprint of the epileptogenic zone in human epilepsies. *Brain*. 2018;141(1):117–31.
25. Panzica F, Varotto G, Rotondi F, Spreafico R, Franceschetti S. Identification of the Epileptogenic Zone from Stereo-EEG Signals: A Connectivity-Graph Theory Approach. *Front Neurol*. *Frontiers*; 2013 Nov 6;4:1–6.
26. Brázdil M, Pail M, Halánek J, Plešinger F, Cimbalnik J, Roman R, et al. Very high frequency oscillations: Novel biomarkers of the epileptogenic zone. *Ann Neurol*. 2017 Aug 5;:1–30.
27. Shamas M, Benquet P, Merlet I, Khalil M, Falou El W, Nica A, et al. On the origin of epileptic High Frequency Oscillations observed on clinical electrodes. *Clinical Neurophysiology*. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2018 Apr 1;129(4):829–41.

28. Jiruska P, Alvarado-Rojas C, Schevon CA, Staba R, Stacey W, Wendling F, et al. Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders. *Epilepsia*. 2017 Jul 6;98(Suppl. 6):250–10.
29. Laufs H. Functional imaging of seizures and epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2012 Apr;25(2):194–200.
30. Pittau F, Mégevand P, Sheybani L, Abela E, Grouiller F, Spinelli L, et al. Mapping epileptic activity: sources or networks for the clinicians? *Front Neurol*. *Frontiers*; 2014;5(Suppl 3):218.
31. Talairach J, Bancaud J. Lesion, “Irritative” Zone and Epileptogenic Focus. *SFN*. Karger Publishers; 1966;27(1-3):91–4.
32. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord*. 2006 Aug;8 Suppl 2:S1–9.
33. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1683–700.
34. Jehi L. The Epileptogenic Zone: Concept and Definition. *Epilepsy Curr*. 2018 Jan;18(1):12–6.
35. Proix T, Bartolomei F, Guye M, Jirsa VK. Individual brain structure and modelling predict seizure propagation. *Brain*. 2017 Feb 14;140(3):641–54.
36. Hutchings F, Han CE, Keller SS, Weber B, Taylor PN, Kaiser M. Predicting Surgery Targets in Temporal Lobe Epilepsy through Structural Connectome Based Simulations. *Sporns O, editor. PLoS Comput Biol*. 2015 Dec 10;11(12):e1004642–24.
37. Rosenberg DS, Mauguière F, Demarquay G, Ryvlin P, Isnard J, Fischer C, et al. Involvement of medial pulvinar thalamic nucleus in human temporal lobe seizures. *Epilepsia*. Blackwell Science Inc; 2006 Jan;47(1):98–107.
38. Guye M, Régis J, Tamura M, Wendling F, McGonigal A, Chauvel P, et al. The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2006 Jul;129(Pt 7):1917–28.
39. JASPER HH, ARFEL-CAPDEVILLE G, Rasmussen T. Evaluation of EEG and cortical electrographic studies for prognosis of seizures following surgical excision of epileptogenic lesions. *Epilepsia*. 1961 Jun;2:130–7.
40. Wendling F, Benquet P, Bartolomei F, Jirsa V. Computational models of epileptiform activity. *Journal of Neuroscience Methods*. Elsevier B.V; 2015 Dec 26;:1–19.
41. Perucca P, Dubeau F, Gotman J. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology. *Brain*. 2013 Oct 30;137(1):183–96.
42. Lagarde S, Bonini F, McGonigal A, Chauvel P, Gavaret M, Scavarda D, et al. Seizure-onset patterns in focal cortical dysplasia and neurodevelopmental tumors:

- Relationship with surgical prognosis and neuropathologic subtypes. *Epilepsia*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2016 Jul 13;57(9):1426–35.
43. David O, Blauwblomme T, Job A-S, Chabardès S, Hoffmann D, Minotti L, et al. Imaging the seizure onset zone with stereo-electroencephalography. *Brain*. 2011 Sep 26;134(10):2898–911.
 44. Gnatkovsky V, de Curtis M, Pastori C, Cardinale F, Russo Lo G, Mai R, et al. Biomarkers of epileptogenic zone defined by quantified stereo-EEG analysis. *Epilepsia*. 2014 Jan 13;55(2):296–305.
 45. Friston K. Functional integration and inference in the brain. *Progress in Neurobiology*. 2002 Oct;68(2):113–43.
 46. Friston KJ. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*. 2011 Jan;1(1):13–36.
 47. Johansen-Berg H, Rushworth MFS. Using Diffusion Imaging to Study Human Connectional Anatomy. *Annu Rev Neurosci*. 2009 Jun;32(1):75–94.
 48. Gerstein GL, Perkel DH. Simultaneously Recorded Trains of Action Potentials: Analysis and Functional Interpretation. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 1969 May 16;164(3881):828–30.
 49. Srinivasan R, Nunez PL, Silberstein RB. Spatial filtering and neocortical dynamics: estimates of EEG coherence. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1998 Jul;45(7):814–26.
 50. Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG. *Clinical Neurophysiology*. 2001 Jul;112(7):1201–18.
 51. Bartolomei F, Wendling F, Bellanger JJ, Regis J, Chauvel P. Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2001 Sep;112(9):1746–60.
 52. Granger CWJ. Some recent development in a concept of causality. *Journal of Econometrics*. North-Holland; 1988 Sep 1;39(1-2):199–211.
 53. Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity. *NeuroImage*. 2003 Jun;19(2):466–70.
 54. Brovelli A, Ding M, Ledberg A, Chen Y, Nakamura R, Bressler SL. Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by Granger causality. *Proc Natl Acad Sci USA*. National Academy of Sciences; 2004 Jun 29;101(26):9849–54.
 55. Franaszczuk PJ, Bergey GK. Application of the directed transfer function method to mesial and lateral onset temporal lobe seizures. *Brain Topogr*. 1998;11(1):13–21.
 56. Li Y-H, Ye X-L, Liu Q-Q, Mao J-W, Liang P-J, Xu J-W, et al. Localization of epileptogenic zone based on graph analysis of stereo-EEG. *Epilepsy Research*.

- Elsevier; 2016 Dec 1;128:149–57.
57. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. Nature Publishing Group; 2009 Mar 1;10(3):186–98.
 58. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature*. Nature Publishing Group; 1998 Jun 1;393(6684):440–2.
 59. Ponten SC, Bartolomei F, Stam CJ. Small-world networks and epilepsy: graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clinical Neurophysiology*. 2007 Apr;118(4):918–27.
 60. Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord*. Wiley-Blackwell; 2002 Mar 1;17(S3):S15–S21.
 61. Haber S, McFarland NR. The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. *Neuroscientist*. 2001 Aug;7(4):315–24.
 62. Parent A, Hazrati L-N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*. Elsevier; 1995 Jan 1;20(1):91–127.
 63. Bishop GA, Chang HT, Kitai ST. Morphological and physiological properties of neostriatal neurons: An intracellular horseradish peroxidase study in the rat. *NEUROSCIENCE*. 1982 Jan;7(1):179–91.
 64. Graveland GA, DiFiglia M. The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Res*. 1985 Feb 18;327(1-2):307–11.
 65. Somogyi P, Bolam JP, Totterdell S, Smith AD. Monosynaptic input from the nucleus accumbens-ventral striatum region to retrogradely labelled nigrostriatal neurones. *Brain Res*. Elsevier; 1981 Aug 3;217(2):245–63.
 66. Kimura H, McGeer PL, Peng F, McGeer EG. Choline acetyltransferase-containing neurons in rodent brain demonstrated by immunohistochemistry. *Science*. 1980 May 30;208(4447):1057–9.
 67. Bennett BD, Wilson CJ. Synaptic regulation of action potential timing in neostriatal cholinergic interneurons. *Journal of Neuroscience*. 1998 Oct 15;18(20):8539–49.
 68. Bolam JP, Clarke DJ, Smith AD, Somogyi P. A type of aspiny neuron in the rat neostriatum accumulates [³H]gamma-aminobutyric acid: combination of Golgi-staining, autoradiography, and electron microscopy. *J Comp Neurol*. Wiley-Blackwell; 1983 Jan 10;213(2):121–34.
 69. Tepper JM, Tecuapetla F, Koós T, Ibáñez-Sandoval O. Heterogeneity and diversity of striatal GABAergic interneurons. *Front Neuroanat*. 2010;4:150.
 70. Bennett BD, Bolam JP. Synaptic input and output of parvalbumin-immunoreactive

- neurons in the neostriatum of the rat. *NEUROSCIENCE*. Pergamon; 1994 Oct 1;62(3):707–19.
71. Sidibe M, Smith Y. Thalamic inputs to striatal interneurons in monkeys: synaptic organization and co-localization of calcium binding proteins. *NEUROSCIENCE*. Pergamon; 1999 Apr 1;89(4):1189–208.
 72. Ramanathan S, Hanley JJ, Deniau J-M, Bolam JP. Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. *J Neurosci*. 2002 Sep 15;22(18):8158–69.
 73. Parthasarathy HB, Graybiel AM. Cortically driven immediate-early gene expression reflects modular influence of sensorimotor cortex on identified striatal neurons in the squirrel monkey. *Journal of Neuroscience*. 1997 Apr 1;17(7):2477–91.
 74. Mallet N, Le Moine C, Charpier S, Gonon F. Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *J Neurosci*. 2005 Apr 13;25(15):3857–69.
 75. Kubota Y, Inagaki S, Kito S, Wu JY. Dopaminergic axons directly make synapses with GABAergic neurons in the rat neostriatum. *Brain Res*. 1987 Mar 17;406(1-2):147–56.
 76. Bevan MD, Booth PA, Eaton SA, Bolam JP. Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *Journal of Neuroscience*. 1998 Nov 15;18(22):9438–52.
 77. Kawaguchi Y, Wilson CJ, Emson PC. Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *Journal of Neuroscience*. 1990 Oct;10(10):3421–38.
 78. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*. 1989 Oct;12(10):366–75.
 79. Aizman O, Brismar H, Uhlén P, Zettergren E, Levey AI, Forsberg H, et al. Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nat Neurosci*. 2000 Mar;3(3):226–30.
 80. Nicola SM, Surmeier DJ, Malenka RC. Dopaminergic Modulation of Neuronal Excitability in the Striatum and Nucleus Accumbens. <http://dxdoiorg/101146/annurevneuro231185>. *Annual Reviews* 4139 El Camino Way, P.O. Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA; 2003 Nov 28;23(1):185–215.
 81. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol*. 1994 Aug 1;72(2):494–506.
 82. Plenz D, Kital ST. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature*. Nature Publishing Group; 1999 Aug 12;400(6745):677–82.

83. Hazrati LN, Parent A, Mitchell S, Haber SN. Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain Res. Elsevier*; 1990 Nov 12;533(1):171–5.
84. Chen MC, Ferrari L, Sacchet MD, Foland-Ross LC, Qiu M-H, Gotlib IH, et al. Identification of a direct GABAergic pallidocortical pathway in rodents. *European Journal of Neuroscience*. 2015 Jan 8;41(6):748–59.
85. Aldriege JW, Gilman S, Dauth GW. Spontaneous neuronal unit activity in the primate basal ganglia and the effects of precentral cerebral cortical ablations. *Brain Res. Elsevier*; 1990 May 14;516(1):46–56.
86. Starr PA, Subramanian T, Bakay RA, Wichmann T. Electrophysiological localization of the substantia nigra in the parkinsonian nonhuman primate. *Journal of Neurosurgery*. 2000 Oct;93(4):704–10.
87. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy. Elsevier*; 2003 Dec 1;26(4):317–30.
88. Haber SN, Calzavara R. The cortico-basal ganglia integrative network: The role of the thalamus. *Brain Research Bulletin. Elsevier*; 2009 Feb 16;78(2-3):69–74.
89. Sherman SM. Functioning of Circuits Connecting Thalamus and Cortex. *Compr Physiol*. 2017 Mar 16;7(2):713–39.
90. Kravitz AV, Freeze BS, Parker PRL, Kay K, Thwin MT, Deisseroth K, et al. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature. Nature Publishing Group*; 2010 Jul 1;466(7306):622–6.
91. Mink JW, Thach WT. Basal ganglia motor control. I. Nonexclusive relation of pallidal discharge to five movement modes. *J Neurophysiol. American Physiological Society Bethesda, MD*; 1991 Feb 1;65(2):273–300.
92. Mink JW. The Basal Ganglia and Involuntary Movements: Impaired Inhibition of Competing Motor Patterns. *Arch Neurol. American Medical Association*; 2003 Oct 1;60(10):1365–8.
93. Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, et al. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature. Nature Publishing Group*; 2013 Feb 1;494(7436):238–42.
94. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature Publishing Group. Nature Publishing Group*; 2014 Jul 28;17(8):1022–30.
95. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9(1):357–81.
96. Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*. 1990 Jul;13(7):254–8.

97. Karachi C, François C, Parain K, Bardinet E, Tandé D, Hirsch E, et al. Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity. *Journal of Comparative Neurology*. Wiley-Blackwell; 2002 Aug 19;450(2):122–34.
98. Middleton F. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*. Elsevier; 2000 Mar 1;31(2-3):236–50.
99. Graybiel AM. Habits, Rituals, and the Evaluative Brain. *Annu Rev Neurosci*. 2008 Jul;31(1):359–87.
100. Graybiel AM. Network-level neuroplasticity in cortico-basal ganglia pathways. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2004 Jul;10(5):293–6.
101. Hikosaka O, Isoda M. Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Current Trends; 2010 Apr 1;14(4):154–61.
102. Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O. The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making. *Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience; 2007 Aug 1;27(31):8161–5.
103. Cisek P, Kalaska JF. Neural Mechanisms for Interacting with a World Full of Action Choices. <http://dxdoiorg/101146/annurevneuro051508135409>. *Annual Reviews*; 2010 Jun 23;33(1):269–98.
104. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in Neurobiology*. Pergamon; 2008 Nov 1;86(3):141–55.
105. Nicola SM. The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology*. Springer-Verlag; 2006 Sep 16;191(3):521–50.
106. Goodman J, Packard MG. Memory Systems of the Basal Ganglia. In: *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function, Second Edition*. Elsevier; 2016. pp. 725–40. (*Handbook of Behavioral Neuroscience*; vol. 24).
107. Benabid A-L. Neuroscience: spotlight on deep-brain stimulation. *Nature*. 2015 Mar 19;519(7543):299–300.
108. Meeren H, van Luijckelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol*. American Medical Association; 2005 Mar;62(3):371–6.
109. Iadarola MJ, Gale K. Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 1982 Dec 17;218(4578):1237–40.
110. Garant DS, Gale K. Lesions of substantia nigra protect against experimentally induced seizures. *Brain Res*. Elsevier; 1983 Aug 22;273(1):156–61.
111. Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C, Lannes B, Warter J-M. Evidence that

- activation of GABA receptors in the substantia nigra suppresses spontaneous spike-and-wave discharges in the rat. *Brain Res. Elsevier*; 1988 May 10;448(1):20–9.
112. Deransart C, Hellwig B, Heupel-Reuter M, Léger J-F, Heck D, Lücking CH. Single-unit analysis of substantia nigra pars reticulata neurons in freely behaving rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia*. 2003 Dec;44(12):1513–20.
 113. Paz JT, Chavez M, SAILLET S, Deniau JM, Charpier S. Activity of Ventral Medial Thalamic Neurons during Absence Seizures and Modulation of Cortical Paroxysms by the Nigrothalamic Pathway. *Journal of Neuroscience*. 2007 Jan 16;27(4):1–13.
 114. Slaght SJ. On the Activity of the Corticostriatal Networks during Spike-and-Wave Discharges in a Genetic Model of Absence Epilepsy. *Journal of Neuroscience*. 2004 Jul 21;24(30):1–10.
 115. Deransart C, Vercueil L, Marescaux C, Depaulis A. The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Research*. 1998 Sep;32(1-2):213–23.
 116. Paz JT, Deniau J-M, Charpier S. Rhythmic bursting in the cortico-subthalamo-pallidal network during spontaneous genetically determined spike and wave discharges. *J Neurosci*. 2005 Feb 23;25(8):2092–101.
 117. Deransart C, Riban V, Lê BT, Hechler V, Marescaux C, Depaulis A. Evidence for the involvement of the pallidum in the modulation of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neurosci Lett*. 1999 Apr 16;265(2):131–4.
 118. Deransart C, Riban V, Lê B, Marescaux C, Depaulis A. Dopamine in the striatum modulates seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *NEUROSCIENCE*. 2000;100(2):335–44.
 119. Haber SN, Lynd E, Klein C, Groenewegen HJ. Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: An anterograde tracing study. *Journal of Comparative Neurology*. Wiley-Blackwell; 1990 Mar 8;293(2):282–98.
 120. Kahn I, Shohamy D. Intrinsic connectivity between the hippocampus, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in humans. *Hippocampus*. Wiley-Blackwell; 2013 Mar 1;23(3):187–92.
 121. Lothman EW, Hatlelid JM, Zorumski CF. Functional mapping of limbic seizures originating in the hippocampus: a combined 2-deoxyglucose and electrophysiologic study. *Brain Res. Elsevier*; 1985 Dec 23;360(1-2):92–100.
 122. Turski L, Cavalheiro EA, Bortolotto ZA, Ikonomidou-Turski C, Kleinrok Z, Turski WA. Dopamine-sensitive anticonvulsant site in the rat striatum. *Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience; 1988 Nov 1;8(11):4027–37.
 123. Cheng H, Kuang Y-F, Liu Y, Wang Y, Xu Z-H, Gao F, et al. Low-frequency stimulation of the external globus palladium produces anti-epileptogenic and anti-ictogenic actions in rats. *Acta Pharmacologica Sinica* 2015 36:8. Nature Publishing

Group; 2015 Aug 1;36(8):957–65.

124. Cleeren E, Premereur E, Casteels C, Goffin K, Janssen P, Van Paesschen W. The effective connectivity of the seizure onset zone and ictal perfusion changes in amygdala kindled rhesus monkeys. *NeuroImage: Clinical*. The Authors; 2016;12(C):252–61.
125. Turski L, Cavalheiro EA, Calderazzo-Filho LS, Bortolotto ZA, Klockgether T, Ikonomidou C, et al. The basal ganglia, the deep prepyriform cortex, and seizure spread: bicuculline is anticonvulsant in the rat striatum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989 Mar;86(5):1694–7.
126. Cavalheiro EA, Bortolotto ZA, Turski L. Microinjections of the γ -aminobutyrate antagonist, bicuculline methiodide, into the caudate-putamen prevent amygdala-kindled seizures in rats. *Brain Res*. Elsevier; 1987 May 19;411(2):370–2.
127. Deransart C, Lê B-T, Marescaux C, Depaulis A. Role of the subthalamo-nigral input in the control of amygdala-kindled seizures in the rat. *Brain Res*. Elsevier; 1998 Oct 5;807(1-2):78–83.
128. McNamara JO, Galloway MT, Rigsbee LC, Shin C. Evidence implicating substantia nigra in regulation of kindled seizure threshold. *Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience; 1984 Sep 1;4(9):2410–7.
129. Freichel C, Ebert U, Potschka H, Löscher W. Amygdala-kindling does not induce a persistent loss of GABA neurons in the substantia nigra pars reticulata of rats. *Brain Res*. Elsevier; 2004 Oct 29;1025(1-2):203–9.
130. Sabatino M, Gravante G, Ferraro G, Vella N, Grutta GL, Grutta VL. Striatonigral suppression of focal hippocampal epilepsy. *Neurosci Lett*. Elsevier; 1989 Apr 10;98(3):285–90.
131. POGGIO GF, WALKER AE, ANDY OJ. The Propagation of Cortical-After-Discharge Through Subcortical Structures. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. American Medical Association; 1956 Apr 1;75(4):350–61.
132. Neafsey EJ, Chuman CM, Ward AA. Propagation of focal cortical epileptiform discharge to the basal ganglia. *Experimental Neurology*. 1979 Oct;66(1):97–108.
133. Kaniff TE, Chuman CM, Neafsey EJ. Substantia nigra single unit activity during penicillin-induced focal cortical epileptiform discharge in the rat. *Brain Research Bulletin*. 1983 Jul;11(1):11–3.
134. Hosokawa S, Iguchi T, Caveness WF, Kato M, O'Neill RR, Wakisaka S, et al. Effects of manipulation of the sensorimotor system on focal motor seizures in the monkey. *Ann Neurol*. Wiley-Blackwell; 1980 Mar 1;7(3):222–37.
135. Oakley JC, Ojemann GA. Effects of chronic stimulation of the caudate nucleus on a preexisting alumina seizure focus. *Experimental Neurology*. Academic Press; 1982 Feb 1;75(2):360–7.

136. Devergnas A, Piallat B, Prabhu S, Torres N, Louis Benabid A, David O, et al. The subcortical hidden side of focal motor seizures: evidence from micro-recordings and local field potentials. *Brain*. 2012 Jul;135(Pt 7):2263–76.
137. Prabhu S, Chabardès S, Sherdil A, Devergnas A, Michallat S, Bhattacharjee M, et al. Effect of Subthalamic Nucleus Stimulation on Penicillin Induced Focal Motor Seizures in Primate. *Brain Stimulation*. Elsevier Inc; 2015 Mar 4;8(2):177–84.
138. Hayne RA, Belinson L, Gibbs FA. Electrical activity of subcortical areas in epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1949 Nov;1(4):437–45.
139. Rektor I, Kuba R, Brázdil M, Halánek J, Jurák P. Ictal and peri-ictal oscillations in the human basal ganglia in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. Elsevier Inc; 2011 Mar 1;20(3):512–7.
140. Rektor I, Kuba R, Brázdil M. Interictal and Ictal EEG Activity in the Basal Ganglia: An SEEG Study in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 2002 Mar 13;43(3):1–10.
141. KOTAGAL P, Lüders H, Morris HH, Dinner DS, Wyllie E, Godoy J, et al. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: A new lateralizing sign. *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 1989 Feb 1;39(2):196–6.
142. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Reutens DC, McKay WJ, Bladin PF. Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology*. 1992 Feb;42(2):371–7.
143. Mizobuchi M, Matsuda K, Inoue Y, Sako K, Sumi Y, Chitoku S, et al. Dystonic posturing associated with putaminal hyperperfusion depicted on subtraction SPECT. *Epilepsia*. Blackwell Science Inc; 2004 Aug;45(8):948–53.
144. Dupont S, Semah F, Baulac M, Samson Y. The underlying pathophysiology of ictal dystonia in temporal lobe epilepsy: An FDG-PET study. *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 1998 Nov 1;51(5):1289–92.
145. Kuba R, Rektor I, Brázdil M. Ictal limb dystonia in temporal lobe epilepsy. an invasive video-EEG finding. *Eur J Neurol*. 2003 Nov;10(6):641–9.
146. Vidailhet M. Paroxysmal dyskinesias as a paradigm of paroxysmal movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2000 Aug 1;13(4):457.
147. Lombroso CT, Fischman A. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia: pathophysiological investigations. *Epileptic Disord*. 1999 Sep;1(3):187–93.
148. Hirsch E, Sellal F, Maton B, Rumbach L, Marescaux C. Nocturnal paroxysmal dystonia: a clinical form of focal epilepsy. *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology*. Elsevier Masson; 1994 Jun 1;24(3):207–17.
149. Lombroso CT. Paroxysmal choreoathetosis: An epileptic or non-epileptic disorder?

- Ital J Neuro Sci. 2nd ed. Springer-Verlag; 1995 May;16(4):271–7.
150. Szepetowski P, Rochette J, Berquin P, Piussan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial Infantile Convulsions and Paroxysmal Choreoathetosis: A New Neurological Syndrome Linked to the Pericentromeric Region of Human Chromosome 16. *The American Journal of Human Genetics*. Cell Press; 1997 Oct 1;61(4):889–98.
 151. Thiriaux A, de St Martin A, Vercueil L, Battaglia F, Armspach JP, Hirsch E, et al. Co-Occurrence of infantile epileptic seizures and childhood paroxysmal choreoathetosis in one family: Clinical, EEG, and SPECT characterization of episodic events. *Mov Disord*. Wiley-Blackwell; 2002 Jan 1;17(1):98–104.
 152. Braakman HMH, Vaessen MJ, Jansen JFA, Debeij-van Hall MHJA, de Louw A, Hofman PAM, et al. Frontal lobe connectivity and cognitive impairment in pediatric frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Dec 17;54(3):446–54.
 153. Výtvarová E, Mareček R, Fousek J, Strýček O, Rektor I. Large-scale cortico-subcortical functional networks in focal epilepsies: The role of the basal ganglia. *NeuroImage: Clinical*. The Authors; 2017;14(C):28–36.
 154. Dong L, Wang P, Peng R, Jiang S, Klugah-Brown B, Luo C, et al. Altered basal ganglia-cortical functional connections in frontal lobe epilepsy: A resting-state fMRI study. *Epilepsy Research*. Elsevier B.V; 2016 Dec 1;128:12–20.
 155. Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*. Thieme; 1977.
 156. Wendling F, Lopes da Silva FH. Dynamic of EEGs as signal of neuronal populations: models and theoretical considerations. In: New York Oxford University Press, editor. *Niedermeyers Electroencephalography Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 2017.
 157. Evangelista E, Bénar C, Bonini F, Carron R, Colombet B, Régis J, et al. Does the Thalamo-Cortical Synchrony Play a Role in Seizure Termination? *Front Neurol*. 2nd ed. 2015 Sep 1;6(Suppl 6):194–10.
 158. Meeren HKM, Pijn JPM, Van Luijtelaar ELJM, Coenen AML, Lopes da Silva FH. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci*. 2002 Feb 15;22(4):1480–95.
 159. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2016 Apr 10;:1–15.
 160. Aupy J, Kheder A, Bulacio J, Chauvel P, Gonzalez-Martinez J. Is the caudate nucleus capable of generating seizures? Evidence from direct intracerebral recordings. *Clin Neurophysiol*. 2018 May;129(5):931–3.
 161. Vercueil L, Hirsch E. Seizures and the basal ganglia: a review of the clinical data. *Epileptic Disord*. 2002 Dec;4 Suppl 3:S47–54.
 162. Aupy J, Noviawaty I, Krishnan B, Suwankpakdee P, Bulacio J, Gonzalez-Martinez J,

- et al. Insulo-opercular cortex generates oroalimentary automatisms in temporal seizures. *Epilepsia*. 2018 Feb 2;59(3):583–94.
163. Jin X, Tecuapetla F, Costa RM. Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences. Nature Publishing Group. *Nature Publishing Group*; 2014 Mar;17(3):423–30.
 164. Topolnik L, Steriade M, Timofeev I. Partial cortical deafferentation promotes development of paroxysmal activity. *Cerebral Cortex*. 2003 Aug;13(8):883–93.
 165. Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *NEUROSCIENCE*. 2004;123(2):299–336.
 166. Schiff SJ, Sauer T, Kumar R, Weinstein SL. Neuronal spatiotemporal pattern discrimination: the dynamical evolution of seizures. *NeuroImage*. 2005 Dec;28(4):1043–55.
 167. Schindler K, Leung H, Elger CE, Lehnertz K. Assessing seizure dynamics by analysing the correlation structure of multichannel intracranial EEG. *Brain*. 2006 Nov 21;130(1):65–77.
 168. Koos T, Tepper JM. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat Neurosci*. 1999 May;2(5):467–72.
 169. Sharott A, Moll CKE, Engler G, Denker M, Grun S, Engel AK. Different Subtypes of Striatal Neurons Are Selectively Modulated by Cortical Oscillations. *Journal of Neuroscience*. 2009 Apr 8;29(14):4571–85.
 170. Arakaki T, Mahon S, Charpier S, Leblois A, Hansel D. The Role of Striatal Feedforward Inhibition in the Maintenance of Absence Seizures. *J Neurosci*. Society for Neuroscience; 2016 Sep 14;36(37):9618–32.
 171. Slaght SJ. On the Activity of the Corticostriatal Networks during Spike-and-Wave Discharges in a Genetic Model of Absence Epilepsy. *Journal of Neuroscience*. 2004 Jul 28;24(30):6816–25.
 172. Gittis AH, Nelson AB, Thwin MT, Palop JJ, Kreitzer AC. Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *J Neurosci*. Society for Neuroscience; 2010 Feb 10;30(6):2223–34.
 173. Crossman AR, Mitchell IJ, Sambrook MA, Jackson A. Chorea and myoclonus in the monkey induced by gamma-aminobutyric acid antagonism in the lentiform complex. The site of drug action and a hypothesis for the neural mechanisms of chorea. *Brain*. 1988 Oct;111 (Pt 5):1211–33.
 174. TARSY D, PYCOCK CJ, MELDRUM BS, MARS DEN CD. FOCAL CONTRALATERAL MYOCLONUS PRODUCED BY INHIBITION OF GABA ACTION IN THE CAUDATE NUCLEUS OF RATS. *Brain*. 2005 Nov 26;101(1):1–20.
 175. MARS DEN CD, MELDRUM BS, Pycock C, TARSY D. Focal myoclonus produced

- by injection of picrotoxin into the caudate nucleus of the rat. *J Physiol (Lond)*. 1975;246(2):96P–96P.
176. Darbin O, Wichmann T. Effects of striatal GABA A-receptor blockade on striatal and cortical activity in monkeys. *J Neurophysiol*. 2008 Mar;99(3):1294–305.
 177. McCairn KW, Bronfeld M, Bebelovsky K, Bar-Gad I. The neurophysiological correlates of motor tics following focal striatal disinhibition. *Brain*. 2009 Aug;132(Pt 8):2125–38.
 178. Worbe Y, Baup N, Grabli D, Chaigneau M, Mounayar SP, McCairn K, et al. Behavioral and Movement Disorders Induced by Local Inhibitory Dysfunction in Primate Striatum. *Cerebral Cortex*. 2009 Jul 1;19(8):1–13.
 179. Gittis AH, Leventhal DK, Fensterheim BA, Pettibone JR, Berke JD, Kreitzer AC. Selective Inhibition of Striatal Fast-Spiking Interneurons Causes Dyskinesias. *Journal of Neuroscience*. 2011 Oct 27;31(44):1–5.
 180. Szabo J, Cowan WM. A stereotaxic atlas of the brain of the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *J Comp Neurol*. 1984 Jan 10;222(2):265–300.
 181. Frey S, Comeau R, Hynes B, Mackey S, Petrides M. Frameless stereotaxy in the nonhuman primate. *NeuroImage*. 2004 Nov;23(3):1226–34.
 182. Westerink BH, De Vries JB. A method to evaluate the diffusion rate of drugs from a microdialysis probe through brain tissue. *Journal of Neuroscience Methods*. 2001 Aug 15;109(1):53–8.
 183. Yoshida M, Nagatsuka Y, Muramatsu S, Nijima K. Differential roles of the caudate nucleus and putamen in motor behavior of the cat as investigated by local injection of GABA antagonists. *Neuroscience Research*. 1991 Feb;10(1):34–51.
 184. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1972 Mar;32(3):281–94.
 185. Bachiega JC, Blanco MM, Perez-Mendes P, Cinini SM, Covolan L, Mello LE. Behavioral characterization of pentylentetrazol-induced seizures in the marmoset. *Epilepsy & Behavior*. 2008 Jul;13(1):70–6.
 186. Perez-Mendes P, Blanco MM, Calcagnotto ME, Cinini SM, Bachiega J, Papoti D, et al. Modeling epileptogenesis and temporal lobe epilepsy in a non-human primate. *Epilepsy Research*. Elsevier B.V; 2011 Sep 1;96(1-2):45–57.
 187. Fudge JL, Haber SN. Defining the caudal ventral striatum in primates: cellular and histochemical features. *J Neurosci*. 2002 Dec 1;22(23):10078–82.
 188. Haber SN, McFarland NR. The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Jun 29;877:33–48.
 189. Inase M, Sakai ST, Tanji J. Overlapping corticostriatal projections from the

- supplementary motor area and the primary motor cortex in the macaque monkey: An anterograde double labeling study. *Journal of Comparative Neurology*. Wiley-Blackwell; 1996 Sep 16;373(2):283–96.
190. Flaherty AW, Graybiel AM. Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *J Neurophysiol*. American Physiological Society Bethesda, MD; 1991 Oct 1;66(4):1249–63.
 191. Nambu A. Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat*. Frontiers; 2011;5:26.
 192. Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neuroscience Research*. 2006 Nov;56(3):300–8.
 193. Grabli D. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain*. 2004 Aug 2;127(9):2039–54.
 194. Wong RK, Miles R, Traub RD. Local circuit interactions in synchronization of cortical neurones. *Journal of Experimental Biology*. The Company of Biologists Ltd; 1984 Sep;112(1):169–78.
 195. Mitzdorf U. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiological Reviews*. 1985 Jan;65(1):37–100.
 196. McKenzie GM, Viik K. Chemically induced choreiform activity: Antagonism by GABA and EEG patterns. *Experimental Neurology*. Academic Press; 1975 Jan 1;46(1):229–43.
 197. Kawaguchi Y. Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience; 1993 Nov 1;13(11):4908–23.
 198. Koos T. Comparison of IPSCs Evoked by Spiny and Fast-Spiking Neurons in the Neostriatum. *Journal of Neuroscience*. 2004 Sep 8;24(36):7916–22.
 199. Tepper JM, Bolam JP. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Curr Opin Neurobiol*. Elsevier Current Trends; 2004 Dec 1;14(6):685–92.
 200. Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiology of Disease*. Academic Press; 2011 May 1;42(2):162–70.
 201. Bonini F, McGonigal A, Trubchen AS, Gavaret M, Bartolomei F, Giusiano B, et al. Frontal lobe seizures: From clinical semiology to localization. *Epilepsia*. 2013 Dec 24;55(2):264–77.
 202. McGonigal A, Chauvel P. Prefrontal seizures manifesting as motor stereotypies. *Mov Disord*. 2013 Oct 18;29(9):1181–5.

203. Franzini A, Messina G, Marras C, Villani F, Cordella R, Broggi G. Deep brain stimulation of two unconventional targets in refractory non-resectable epilepsy. *SFN*. 2008;86(6):373–81.
204. Vesper J, Steinhoff B, Rona S, Wille C, Bilic S, Nikkhah G, et al. Chronic High-Frequency Deep Brain Stimulation of the STN/SNr for Progressive Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2007 Oct 1;48(10):1984–9.
205. Wille C, Steinhoff BJ, Altenmüller DM, Staack AM, Bilic S, Nikkhah G, et al. Chronic high-frequency deep-brain stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood—Report of five cases. *Epilepsia*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2011 Mar 1;52(3):489–96.
206. Chabardès S, Kahane P, Minotti L, Koukhsie A, Hirsch E, Benabid A-L. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord*. 2002 Dec;4 Suppl 3:S83–93.
207. La Grutta V, Sabatino M, Gravante G, Morici G, Ferraro G, La Grutta G. A study of caudate inhibition on an epileptic focus in the cat hippocampus. *Arch Int Physiol Biochim*. 1988 Jun;96(2):113–20.
208. Chkhenkeli SA, Chkhenkeli IS. Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of brain in patients with intractable epilepsy. *SFN*. Karger Publishers; 1997;69(1-4 Pt 2):221–4.
209. Kowski AB, Voges J, Heinze H-J, Oltmanns F, Holtkamp M, Schmitt FC. Nucleus accumbens stimulation in partial epilepsy--a randomized controlled case series. *Epilepsia*. 2nd ed. 2015 Jun;56(6):e78–82.
210. Smith Y, Galvan A, Ellender TJ, Doig N, Villalba RM, Huerta-Ocampo I, et al. The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Front Syst Neurosci*. *Frontiers*; 2014;8:5.
211. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical Stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus in the Treatment of Convulsive Seizures: A Preliminary Report. *Epilepsia*. 2nd ed. Wiley/Blackwell (10.1111); 1987 Aug 1;28(4):421–30.
212. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Cysyk BJ, McPherson R, Lesser RP, et al. Placebo-Controlled Pilot Study of Centromedian Thalamic Stimulation in Treatment of Intractable Seizures. *Epilepsia*. Wiley/Blackwell (10.1111); 1992 Sep 1;33(5):841–51.
213. Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, Velasco M, Castro G, Ruiz JDC, et al. 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*. 2nd ed. Wiley/Blackwell (10.1111); 2006 Jul 1;47(7):1203–12.
214. Valentín A, Navarrete EG, Chelvarajah R, Torres C, Navas M, Vico L, et al. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of

- generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia*. 2nd ed. Wiley/Blackwell (10.1111); 2013 Oct 1;54(10):1823–33.
215. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2010 May 1;51(5):899–908.
216. de Curtis M, Avoli M. GABAergic networks jump-start focal seizures. *Epilepsia*. 2016 Apr 8;57(5):679–87.
217. Schevon CA, Weiss SA, McKhann G Jr, Goodman RR, Yuste R, Emerson RG, et al. Evidence of an inhibitory restraint of seizure activity in humans. *Nature Communications*. Nature Publishing Group; 2012 Sep 11;3(1):1060.
218. Truccolo W, Ahmed OJ, Harrison MT, Eskandar EN, Cosgrove GR, Madsen JR, et al. Neuronal ensemble synchrony during human focal seizures. *J Neurosci*. Society for Neuroscience; 2014 Jul 23;34(30):9927–44.
219. Oran Y, Bar-Gad I. Loss of Balance between Striatal Feedforward Inhibition and Corticostriatal Excitation Leads to Tremor. *J Neurosci*. Society for Neuroscience; 2018 Feb 14;38(7):1699–710.