



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

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



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

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1  
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 N°235

**ETUDE DE L'EXCITABILITE CORTICALE PAR STIMULATION  
« PAIRED-PULSE » AU COURS DES EXPLORATIONS ELECTRO-  
ENCEPHALOGRAPHIQUES INTRACEREBRALES :  
REVUE DE LA LITTERATURE ET ETUDE DE VALIDATION  
METHODOLOGIQUE**

**THESE**

Présentée A l'Université Claude Bernard Lyon 1  
et soutenue publiquement le **12 octobre 2015**  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Mr BOULOGNE Sébastien**

né le 21 octobre 1986  
à Pointe-à-Pitre

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président de l'Université	François-Noël GILLY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
Secrétaire Général	Alain HELLEU
<b><u>SECTEUR SANTE</u></b>	
UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE
<b><u>SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES</u></b>	
UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME- DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

## FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Liste des enseignants

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat Pierre	Pédiatrie
Cordier Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne Jérôme	Bactériologie-virologie-hygiène hospitalière
Gouillat Christian	Chirurgie digestive
Guerin Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguiere François	Neurologie
Ninet Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel Gabriel	Physiologie
Blay Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques gynécologie médicale
Denis Philippe	Ophtalmologie
Finet Gérard	Cardiologie
Guérin Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin Xavier	Urologie
Mellier Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec Pierre	Immunologie
Morel Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize Michel	Physiologie
Ponchon Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers  
Première classe**

André-Fouet Xavier	Cardiologie
Barth Xavier	Chirurgie générale
Berthezene Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand Yves	Pédiatrie
Beziat Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot Olivier	Chirurgie digestive
Braye Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier Philippe	Cardiologie
Claris Olivier	Pédiatrie
Colin Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel Marc	Urologie
Cottin Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye François	Cardiologie
Di Fillipo Sylvie	Cardiologie
Disant François	Oto-rhino-laryngologie
Douek Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf Christian	Chirurgie digestive
Dumontet Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery Charles Patrick	Génétique
Fauvel Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot Marc	Neurochirurgie
Gueyffier François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat Jérôme	Neurologie
Lachaux Alain	Pédiatrie
Lina Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens Patrick	Anatomie
Mion François	Physiologie
Morelon Emmanuel	Néphrologie
Moulin Philippe	Nutrition
Négrier Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino Marc	Pédiatrie
Nighoghossian Norbert	Neurologie
Obadia Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Picot Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Ruffion Alain	Urologie
Ryvlin Philippe	Neurologie
Scheiber Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete Caroline	Physiologie
Touraine Jean-Louis	Néphrologie
Truy Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée Bernard	Anatomie
Vanhems Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers  
Seconde classe**

Allaouchiche Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet Lionel	Urologie
Bessereau Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender Alain	Génétique
Charbotel Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat Roland	Rhumatologie
Cotton François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton Laurent	Médecine légale
Faure Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet Yves	Pédiatrie
Girard Nicolas	Pneumologie
Gleizal Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot Arnaud	Médecine interne
Huissoud Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey Etienne	Pédiatrie
Juillard Laurent	Néphrologie
Jullien Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Monneuse Olivier	Chirurgie générale
Mure Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf Serge	Cytologie et histologie
Pignat Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet Gilles	Chirurgie générale
Raverot Gérard	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti Yves	Physiologie
Rouvière Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer Laurent	Biologie cellulaire
Souquet Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic Sandra	Neurologie
Wattel Eric	Hématologie ; transfusion

### **Professeurs des Universités – Médecine Générale**

Letrilliart Laurent  
Moreau Alain

### **Professeurs associés - Médecine Générale**

Flori Marie  
Lainé Xavier  
Zerbib Yves

### **Professeurs émérites**

Chatelain Pierre	Pédiatrie
Bérard Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio André	Cardiologie
Chayvialle Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret Daniel	Pédiatrie
Gharib Claude	Physiologie
Itti Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt Jean-Pierre	Anatomie
Petit Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset Bernard	Biologie cellulaire
Sindou Marc	Neurochirurgie
Trepo Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas Paul	Neurologie
Trouillas Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

**Maitres de Conférence – Praticien Hospitalier  
Hors classe**

Benchab Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies Philippe	Médecine et santé au travail
Germain Michèle	Physiologie
Jarraud Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton Eric	Cytologie et histologie
Rigal Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio Eric	Anatomie
Wallon Martine	Parasitologie et mycologie

**Maitres de Conférence – Praticien Hospitalier  
Première classe**

Ader Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon Grégoire	Immunologie
Dubourg Laurence	Physiologie
Escuret Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda Marie Nathalie	Immunologie
Laurent Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti Noel	Nutrition
Pina-Jomir Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem Virginie	Biochimie et biologie moléculaire



**Maitres de Conférence – Praticien Hospitalier  
Seconde classe**

Casalegno Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Chêne Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan Alice	Dermato-vénérologie
Rheims Sylvain	Neurologie
Rimmele Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard Caroline	Génétique
Simonet Thomas	Biologie cellulaire
Thibault Hélène	Physiologie
Vasiljevic Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet Fabienne	Immunologie

**Maitres de Conférence associés de Médecine Générale**

Chanelière Marc  
Farge Thierry  
Figon Sophie

## FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

Liste des enseignants

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

#### Classe exceptionnelle

BELLON Gabriel	Pédiatrie
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
COIFFIER Bertrand	Hématologie ; Transfusion
DEVONEC Marian	Urologie
DUBREUIL Christian	O.R.L.
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PACHECO Yves	Pneumologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
SIMON Chantal	Nutrition
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

#### Première classe

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie

LEBECQUE Serge  
 LLORCA Guy  
 LONG Anne  
 LUAUTE Jacques  
 MAGAUD Jean-Pierre  
 PEYRON François  
 PICAUD Jean-Charles  
 PIRIOU Vincent  
 POUTEIL-NOBLE Claire  
 PRACROS J. Pierre  
 RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire  
 SAURIN Jean-Christophe  
 TEBIB Jacques  
 THIVOLET Charles  
 THOMAS Luc  
 TRILLET-LENOIR Véronique

Biologie Cellulaire  
 Thérapeutique  
 Chirurgie vasculaire  
 Médecine physique et Réadaptation  
 Hématologie ; Transfusion  
 Parasitologie et Mycologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésiologie et réanimation chirurgicale  
 Néphrologie  
 Radiologie et Imagerie médicale  
 Biochimie et Biologie moléculaire  
 Hépatogastroentérologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies métaboliques  
 Dermato -Vénérologie  
 Cancérologie ; Radiothérapie

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**  
**Seconde classe**

BARREY Cédric  
 BERARD Frédéric  
 BOHE Julien Réanimation urgence  
 BOULETREAU Pierre  
 CERUSE Philippe  
 CHAPET Olivier  
 CHOTEL Franck  
 COTTE Eddy  
 DAVID Jean Stéphane  
 DEVOUASSOUX Gilles  
 DORET Muriel  
 DUPUIS Olivier  
 FARHAT Fadi  
 FEUGIER Patrick  
 FRANCK Nicolas  
 FRANCO Patricia  
 JOUANNEAU Emmanuel  
 KASSAI KOUPAI Berhouz  
 LANTELME Pierre  
 LASSET Christine  
 LEGER FALANDRY Claire  
 LIFANTE Jean-Christophe  
 LUSTIG Sébastien  
 MOJALLAL Alain-Ali  
 NANCEY Stéphane  
 PAPAREL Philippe  
 PIALAT Jean-Baptiste  
 POULET Emmanuel  
 REIX Philippe  
 RIOUFFOL Gilles  
 SALLE Bruno  
  
 SANLAVILLE Damien

Neurochirurgie  
 Immunologie  
  
 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie  
 O.R.L.  
 Cancérologie, radiothérapie  
 Chirurgie Infantile  
 Chirurgie générale  
 Anesthésiologie et Réanimation urgence  
 Pneumologie  
 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale  
 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale  
 Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
 Chirurgie Vasculaire  
 Psychiatrie Adultes  
 Physiologie  
 Neurochirurgie  
 Pharmacologie Fondamentale, Clinique  
 Cardiologie  
 Epidémiologie., éco. santé  
 Médecine interne, gériatrie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie. Orthopédique,  
 Chirurgie. Plastique.,  
 Gastro Entérologie  
 Urologie  
 Radiologie et Imagerie médicale  
 Psychiatrie Adultes  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Biologie et Médecine du développement et de la  
 reproduction  
 Génétique

SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal Médecine Interne, Gériatrique	
TAZAROURTE Karim	Thérapeutique
THAI-VAN Hung	Physiologie
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio.

#### **Professeurs associés**

FILBET Marilène	Thérapeutique
SOUQUET Pierre-Jean	Pneumologie

#### **Professeurs des Universités – Médecine Générale**

DUBOIS Jean-Pierre

#### **Professeurs associés – Médecine Générale**

ERPELDINGER Sylvie

#### **Professeurs associés – Sciences et Technologie – Médecine Générale**

BONIN Olivier

#### **Professeurs émérites**

ANNAT Guy	Physiologie
BERLAND Michel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
CARRET Jean-Paul	Anatomie - Chirurgie orthopédique
DALERY Jean	Psychiatrie Adultes
GRANGE Jean-Daniel	Ophtalmologie
GUERIN Jean-Claude	Pneumologie
MOYEN Bernard	Chirurgie Orthopédique
PERRIN Paul	Urologie
PLAUCHU Henry	Génétique
TRAN-MINH Van-André	Radiologie et Imagerie médicale

#### **Maitres de Conférence – Praticien Hospitalier Hors classe**

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BONMARTIN Alain	Biophysique et Médecine nucléaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire
DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
VIART-FERBER Chantal	Physiologie

**Maitres de Conférence – Praticien Hospitalier  
Première classe**

CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
KOCHER Laurence	Physiologie
METZGER Marie-Hélène	Epidémiologie, Economie de la santé, Prévention
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERRAUD Michel	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
PERROT Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire

**Maitres de Conférence – Praticien Hospitalier  
Seconde classe**

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BREVET Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hyg.hosp.
COURAUD Sébastien	Pneumologie
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MEWTON Nathan	Cardiologie
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière

**Maitres de Conférence associés – Médecine Générale**

CHANELIERE Marc  
DUPRAZ Christian  
PERDRIX Corinne

## **Le Serment d'Hippocrate**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Remerciements

### Au président du jury,

Monsieur le Professeur François MAUGUIERE,

C'est un grand honneur que vous ayez accepté de juger ce modeste travail. Je mesure ma chance d'avoir pu passer ces deux semestres dans votre service et de pouvoir continuer à profiter de votre finesse clinique et électrophysiologique dans les prochaines années. Soyez assuré de mon respect et de mon admiration.

### A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Sylvain RHEIMS,

Merci pour ce semestre au 301 qui m'a redonné goût à la neurologie, merci de m'avoir encadré en Master et pour cette thèse avec autant d'implication et de patience, merci de m'avoir fait confiance pour ce tout proche clinicat et d'avoir encore le courage de diriger la thèse suivante (tu me dis quand je deviens envahissant...). Puissé-je m'imprégner un peu de ta rigueur, de ton sens clinique et de tes capacités surhumaines d'organisation.

### Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Philippe RYVLIN,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, que vous avez lancé il y a maintenant plus de 2 ans. Je vous suis reconnaissant de m'avoir confié ce projet, d'y avoir investi de votre temps et de votre énergie. J'espère avoir encore l'occasion de profiter de vos enseignements et soyez assuré de mon admiration.

Madame le Professeur Caroline TILIKETE,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir volé promptement au secours de ma soutenance mais aussi pour ces gardes et visites de fusion estivale où vous aviez réussi à me faire croire (le temps de vos explications) que j'étais capable de comprendre quelque chose en neuro-ophtalmologie.

Monsieur le Professeur Stéphane THOBOIS,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse (en dépit de sa thématique), pour ce semestre dans votre service tant pour votre pédagogie que vos qualités humaines, et aussi pour ces longues heures partagées en réunions administratives absconses.

Madame le Docteur Nathalie ANDRE-OBADIA,

Je vous remercie d'avoir participé à la préparation et à l'évaluation de ce travail, mais aussi merci pour tout ce que vous m'avez déjà transmis avec patience, précision et disponibilité depuis ce premier semestre électrophysiologique. Je me réjouis de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés pendant ces quelques prochaines années.

### A tous ceux qui ont permis ce travail,

A Jean, Hélène B, Hélène C, Alexandra ainsi que Sandra et Laure pour m'avoir transmis leur passion pour l'épileptologie et l'électrophysiologie, le tout dans la bonne humeur. Je ne pouvais pas espérer meilleure équipe pour mon clinicat.

Aux « gardiennes de la vidéo », Virginie, Françoise, Yvette et Florence (et les pastilles Rescue) pour leur aide précieuse et patiente pendant ces heures de stimulations (passées et futures) et leur énervement contenu lors des mes petits oublis (de clef ou de fréquence d'échantillonnage...). Merci de m'avoir transmis un peu de vos connaissances techniques et humaines (et l'art subtil des bonnets champignons).

A Mani, camarade de galère électrophysiologique pour le soutien moral, technique et l'efficace garde partagée de baby dongle.

### A ma famille,

A Anthony, d'abord pour le support informatique qui aurait mérité de te faire figurer parmi les co-auteurs, mais surtout pour me supporter depuis sept années et d'avoir encore le courage de bientôt signer pour plus encore.

A mes parents, mon p'tit frère & ma marraine qui m'ont offert l'environnement le plus aimant et le soutien le plus inconditionnel imaginable. Je mesure tous les jours la chance que j'ai de vous avoir, ce parcours universitaire est autant le votre que le mien.

A mes incroyables grands-parents, qui ont connu avec excitation le début de mon aventure médicale (bien que la neurologie ce soit quand même un peu moins bien que les ponts & chaussées) et ne sont malheureusement plus là pour en voir l'aboutissement symbolique.

A ma Tatilou, dont l'affection (très réciproque) lui aura fait traverser l'Atlantique juste pour m'entendre parler quinze minutes. Aux « Guigna de Courcelles » et aux « Calcio du Lamentin » pour leur soutien.

A Mercedes, Michel, Laura & Bruno pour m'avoir chaleureusement accueilli dans la famille (incluant la plus belle des nièces).



### A mes amis,

Myriam, pour son inestimable amitié en béton armé malgré les kilomètres.

Toute la #TeamBordal à qui je dois mes meilleurs souvenirs d'externat, avec une mention toute spéciale à Dichoue & Kiki et nos « sous-colles presque parfaites ».

Tous mes (maintenant vieux) amis de Guadeloupe, qui sont toujours là malgré les années et la distance : Vincianne (depuis la petite section de maternelle), Monica (depuis la cinquième...), au petit « groupe du midi » du lycée qui a notamment connu les début de l'incroyable Gladness, Sandy co-fondatrice du pontisme « qui n'a plus rien à prouver », Morgan pour cette équipe gagnante de première année.

### A tous ceux qui auront marqué cet internat,

Ces cinq années lyonnaises m'ont permis de rencontrer quantité de personnes formidables, il me faudrait un annuaire pour citer tout le monde et je risquerais d'en oublier encore.

A tous mes « patrons » et leur insatiable envie de transmettre, en particulier à Mr Nighoghossian dont la ténacité a permis de publier mon premier article, à Sandra qui a su me redonner confiance, à l'incroyable pédagogie de Philippe et de l'a-do-ra-ble Dr Croisile.

A tous les chefs rencontrés au fil des semestres, j'espère avoir un peu appris auprès de vous : l'efficacité de Laura, la précision de Tae-Hee, le calme de Laurent, l'aisance de Géraldine et Françoise, la rigueur infatigable de Steph, la zenitude de Teodor, la gentillesse de Geneviève...

Aux services non-neurologiques qui m'ont accueilli pendant deux semestres : l'équipe d'anapath (qui a bien failli me faire troquer mon marteau contre un microscope) et la famille, plus que le service, Cerletti pour ce semestre de folie (#badoumtsss) avec eux.

A Chloé et Lise-Marlène, fidèles camarades de promo et amies, rien n'aurait été pareil sans vous.

A mes co-internes, tous meilleurs les uns que les autres : ma petite Amandine qui a accompagné et encouragé mes premiers pas dans la neurologie lyonnaise (heureusement que tu étais là avec Kossivi!), Audrey, Diane, Florent mon réanimateur cynique préféré, Sabine et Sylvie mes petites patates du 4<sup>e</sup> étage, Lorraine et Catherine qui ont gratté à ma porte tous les midi pendant ces six mois de copier/coller, un autre Florent tout aussi cynique mais psychiatre.

Merci à tous mes autres camarades neuro avec qui je n'ai pas partagé de stage mais sans qui ce parcours neurologique n'aurait pas été le même (ni le contenu des placards, n'est-ce pas Elodie ?).

Merci à l'amazing Gaëlle qui est un peu la co-interne de ceux qui passent au 301. Vivement notre proche collaboration.

Merci à tous mes étudiants, médicaux et paramédicaux, avec qui j'ai plus appris que je n'ai enseigné (mention spéciale à Thibaut, pompomboy marathonien).

*Last but* surtout pas *least*, un grand merci à toutes les équipes infirmières et paramédicales pour leur efficacité et leur bienveillance qui m'ont accompagné tout au long de ces cinq années.

## Table des matières

Remerciements.....	14
Abréviations .....	20
<b>I. Introduction .....</b>	<b>21</b>
<b>II. Brève revue bibliographique .....</b>	<b>23</b>
A. Excitabilité corticale .....	23
B. Principe de la stimulation corticale .....	23
C. Approches <i>in vivo</i> : « paired-pulse » et TMS-EMG.....	24
1. <i>Etude des circuits neuronaux locorégionaux</i> .....	26
2. <i>Etude des circuits neuronaux distants</i> .....	27
D. « Paired-pulse » et épilepsie : approches TMS.....	28
1. <i>Syndromes épileptiques</i> .....	28
2. <i>Facteurs favorisant les crises</i> .....	29
3. <i>Pharmacologie</i> .....	30
E. Au delà du cortex moteur .....	30
1. <i>La TMS-EEG</i> .....	30
2. <i>Les approches intracrâniennes</i> .....	32
<b>III. Article 1 - « Single and Paired-pulse electrical stimulation during invasive EEG recordings » .....</b>	<b>33</b>
Résumé en français.....	34
Abstract.....	35
A. Introduction .....	36
B. Principles of intracranial EEG monitoring and cortical direct electrical stimulation .....	36
C. Using SPES to explore brain functional connectivity.....	37
D. Using SPES as a tool for localizing the epileptogenic zone .....	40
E. Limitations .....	42
F. Beyond SPES: Paired-pulse stimulation .....	42
G. Conclusion.....	44
<b>IV. Article 2 - « Cortico-cortical and motor evoked potentials to single and paired-pulse stimuli: an exploratory transcranial magnetic and intracranial electric brain stimulation study » .....</b>	<b>46</b>
Résumé en français.....	47
Abstract.....	48
A. Introduction .....	49
B. Material and Methods .....	50
1. <i>Patients</i> .....	50
2. <i>Intracerebral EEG procedure</i> .....	51
3. <i>Intracerebral stimulation</i> .....	51
4. <i>Transcranial Magnetic Stimulation</i> .....	56
C. Results.....	57
1. <i>Single-pulse intracranial stimulation</i> .....	57
2. <i>Paired-pulse stimulation</i> .....	57
D. Discussion .....	60
E. Conclusion.....	62
<b>V. Brève discussion générale .....</b>	<b>64</b>
A. Avantages et inconvénients de l'approche intracrânienne.....	64
B. Que retenir des précédentes études « paired-pulse » intracrâniennes ?.....	65
C. Et maintenant ? .....	66
1. <i>Des problématiques physiologiques à résoudre</i> .....	66
2. <i>Des applications épileptologiques à développer</i> .....	67

<b>VI. Conclusions .....</b>	<b>69</b>
<b>VII. Références bibliographiques .....</b>	<b>70</b>
<b>VIII. Annexes .....</b>	<b>80</b>
A. Article 2 - Localisation et morphologie des 10 CCEPs .....	80
B. Article 2 - Poster IEC 2015, Istanbul.....	81
C. Article 2 - Communication orale EAN 2015, Berlin.....	83
D. Article 2 - Soumission à la revue « Human Brain Mapping ».....	84

## Abréviations

<b>aMT :</b>	active motor threshold (seuil moteur actif)
<b>CCEP :</b>	cortico-cortical evoked potential (potentiel évoqué intra-cortical )
<b>CS :</b>	conditionning stimulus (stimulus conditionnant)
<b>DES :</b>	direct electrical stimulation (stimulation électrique directe)
<b>EMG :</b>	electromyography (électromyographie)
<b>EZ :</b>	epileptogenic zone (zone épileptogène)
<b>FR :</b>	fast ripple
<b>ICI :</b>	intracortical inhibition (inhibition intracorticale)
<b>ICF :</b>	intracortical facilitation (facilitation intracorticale)
<b>icEEG :</b>	intracerebral EEG (EEG intracérébral)
<b>ISI :</b>	interstimulus interval (intervalle interstimulus)
<b>LICI :</b>	long-interval ICI (ICI à longs intervalles)
<b>LR :</b>	late responses (réponses tardives)
<b>MEP :</b>	motor evoked potential (potentiel évoqué moteur)
<b>R :</b>	ripple
<b>SP :</b>	single-pulse (choc unique)
<b>SPES :</b>	single-pulse electrical stimulation (stimulation électrique choc unique)
<b>PP :</b>	paired-pulse (double choc)
<b>S :</b>	spike (pointe)
<b>SEEG :</b>	stereo-electroencephalography (stéréo-electroencéphalographie)
<b>SICI :</b>	short-interval ICI (ICI à courts intervalles)
<b>rMT :</b>	resting motor threshold (seuil moteur de repos)
<b>TEPs :</b>	TMS-evoked EEG potentials (potentiels EEG évoqués en TMS)
<b>TMS :</b>	transcranial magnetic stimulation (stimulation magnétique transcrânienne)
<b>TS :</b>	test stimulus (stimulus test)

## I. Introduction

L'excitabilité corticale est modélisée comme un équilibre entre des mécanismes inhibiteurs et excitateurs intracorticaux. Des anomalies de l'excitabilité corticale ont ainsi été décrites dans de nombreuses pathologies psychiatriques et neurologiques [1].

Le paradigme des « paired-pulse » appliqué à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) du cortex moteur permet d'induire des modulations des réponses évoquées motrices (MEPs) reflétant ces mécanismes inhibiteurs et excitateurs. Cette technique fait actuellement référence pour l'étude *in vivo* des mécanismes de l'excitabilité corticale [2]. Cependant, le recueil électromyographique (EMG) de la réponse n'est pas adapté à l'étude de régions corticales non motrices et de ce fait, il reste incertain que l'on puisse transposer les connaissances sur les facteurs de modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire à d'autres régions cérébrales. Les enregistrements EEG intracérébraux (icEEG), réalisés au cours de l'évaluation préchirurgicale des épilepsies focales pharmacorésistantes, permettent d'étudier l'activité cérébrale avec une précision temporelle et spatiale que n'autorisent pas les examens non-invasifs [3]. Les stimulations électriques corticales directes (DES) réalisées au cours de ces examens font parties intégrantes de l'étude de l'excitabilité et de la connectivité des régions enregistrées en induisant des réponses cliniques et EEG [4–6].

L'objectif de ce travail de thèse était la mise au point d'un outil de mesure de l'excitabilité corticale *in vivo* s'affranchissant des limitations de la TMS-EMG en appliquant le paradigme des « paired-pulse » à l'étude des potentiels évoqués cortico-corticaux (CCEPs) en icEEG.

Cette thèse s'organise autour de deux articles scientifiques en cours de publication. Le premier article intitulé « Single and paired-pulse electrical stimulation during invasive EEG recordings » est une revue de la littérature s'intéressant à la technique des DES à basse fréquence. Les grands principes des enregistrements icEEG y sont résumés ainsi que l'apport de la stimulation « single-pulse » pour l'étude de la connectivité cérébrale, via l'analyse des CCEPs, et de la zone épileptogène, principalement via l'étude des réponses tardives. La fin de ce premier article souligne le peu de connaissance actuelle concernant les stimulations « paired-pulse » en DES intracérébrale, introduisant ainsi l'article suivant. Ce second article intitulé « Cortico-cortical and motor evoked potentials to single and paired-pulse stimuli: an exploratory transcranial magnetic and intracranial electric brain stimulation study » est une étude exploratoire méthodologique dont l'objectif était de vérifier la faisabilité des stimulations « paired-pulse » en icEEG et d'en adresser les problématiques techniques. Pour ce faire, nous avons souhaité comparer les modulations des CCEPs induits par les stimulations « paired-pulse » aux modulations des MEPs, mesure de référence lorsque ce paradigme est appliqué pour l'étude de l'excitabilité corticale *in vivo*. En complément de ces deux articles, la section

« revue bibliographique » introductive s'attardera sur les connaissances physiologiques sous-tendant le paradigme des « paired-pulse » et abordera ce que cette approche a déjà apporté à la connaissance des épilepsies tandis que la section « discussion générale » s'attardera sur les précédentes études intracrâniennes, les avantages et inconvénients de cette approche et ses perspectives.

Afin de faciliter la lecture, les acronymes utilisés dans les sections rédigées en français seront identiques à ceux des deux articles en langue anglaise. De même, de nombreuses références bibliographiques étant communes entre les différentes sections de cette thèse, nous avons choisi de modifier la numérotation des articles scientifiques afin de présenter une section bibliographique commune pour l'ensemble de la thèse.

## II. Brève revue bibliographique

### A. Excitabilité corticale

L'ensemble des fonctions cérébrales repose sur des circuits neuronaux spécialisés, aux interactions riches et complexes. L'activité de ces circuits peut être modifiée par la création de nouvelles connexions neuronales mais aussi par la modulation de la transmission synaptique et de l'excitabilité neuronale [7]. Cette modulation est sous la dépendance des neurotransmetteurs et de leurs récepteurs mais aussi du système hormonal en permettant de modifier la perméabilité des canaux ioniques membranaires et/ou d'induire des cascades d'activation intracellulaire. Il existe ainsi des **mécanismes excitateurs**, dépendant principalement de la transmission glutamatergique, et **inhibiteurs**, dépendant principalement de la transmission GABAergique [7]. Ces mécanismes sont multiples et peuvent fonctionner sur des échelles de temps différentes. Ils sont essentiellement intracorticaux, situés localement [8] mais certains impliquent également des afférences provenant de régions cérébrales distantes, fonctionnellement connectées [9,10].

La balance entre ces mécanismes antagonistes détermine ainsi le niveau d'excitabilité du circuit neuronal : une **hyperexcitabilité corticale** peut ainsi correspondre à une diminution de l'inhibition et/ou à une augmentation de l'excitation. Cette modulation physiologique permet d'augmenter l'activité du circuit neuronal dont la fonction est sollicitée ou au contraire de l'inhiber si d'autres fonctions sont mobilisées : elle participe ainsi à la plasticité cérébrale et à l'adaptation du système nerveux à de nouvelles stimulations sensorielles ou de nouveaux processus cognitifs [1]. Depuis plus d'un demi-siècle, des techniques de mesure de l'excitabilité corticale *in vivo* se sont développées et ont permis de mieux comprendre le fonctionnement de ces mécanismes de régulation mais il reste encore des zones d'ombre [2].

### B. Principe de la stimulation corticale

La stimulation corticale, tout comme la stimulation nerveuse périphérique, vise à induire une dépolarisation membranaire neuronale afin de déclencher une volée de potentiels d'action. *In vivo*, cette dépolarisation peut être induite de manière **invasive** par DES [11,12] (via des électrodes appliquées chirurgicalement au contact du parenchyme cérébral) mais également de manière **non-invasive** au moyen de stimulations transcrâniennes électriques [2,13] (via des électrodes de scalp) ou magnétiques [2,14] (via une bobine de stimulation appliquée sur le scalp). La TMS est ainsi devenue la technique de stimulation non-invasive de référence du fait de son excellente tolérance clinique [15].

Ce sont essentiellement les axones (des cellules pyramidales et/ou des interneurons) qui sont dépolarisés lors de l'application d'un stimulus ; la quantité d'énergie délivrée et une « direction »



de stimulation parallèle à l'orientation principale de l'axone sont les deux principaux paramètres influant sur l'efficacité de la stimulation [2,16]. Il a ainsi été mis en évidence deux types d'activation : **directe** (précoce et correspondant aux potentiels d'action induits par la dépolarisation directe des axones des cellules pyramidales, se traduisant par l'onde D lors de la stimulation de la voie pyramidale) et **indirecte** (tardive et correspondant à la mise en jeu de mécanismes intracorticaux induisant une activation polysynaptique des cellules pyramidales, se traduisant par une ou plusieurs ondes I lors de la stimulation de la voie pyramidale) [17–19]. L'activation indirecte prédominerait en TMS alors qu'elle serait essentiellement directe au cours des stimulations électriques [20].

La nature exacte des structures activées reste encore aujourd'hui débattue [2] et il est important de souligner que la plupart des connaissances sur les propriétés des techniques de stimulation corticale repose sur l'étude du cortex moteur primaire, pour la raison simple que sa stimulation induit un MEP facile à recueillir en EMG [2,14]. Il est cependant incertain que ces propriétés puissent être généralisées à l'ensemble des régions corticales, d'autant que les caractéristiques du MEP ne dépendent pas que du cortex moteur, car également influencées par la conduction dans les voies cortico-spinales et nerveuses périphériques ou encore l'excitabilité du motoneurone spinal.

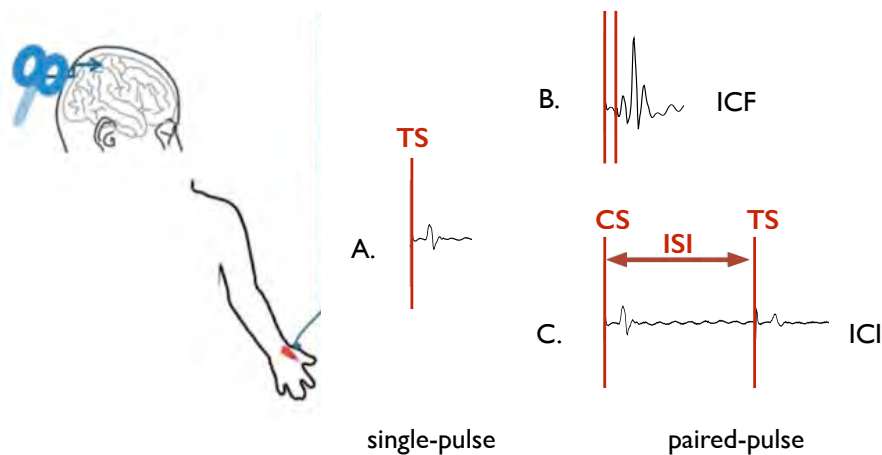
### C. Approches *in vivo* : « paired-pulse » et TMS-EMG

Différents paramètres en TMS-EMG ont été développés afin de quantifier les mécanismes de régulation de l'excitabilité corticale *in vivo* comme le **seuil moteur** (MT), défini comme l'intensité de stimulation minimale nécessaire à l'obtention d'un MEP reproductible et d'amplitude minimale dans le muscle cible, ou la **période de silence**, définie comme la période de silence électrique en EMG faisant suite à un MEP lorsqu'une stimulation est délivrée au cours d'une contraction tonique. Une diminution du seuil moteur ou un raccourcissement de la période de silence peut ainsi traduire une hyperexcitabilité. Le **paradigme des « paired-pulse »** est cependant le plus largement utilisé pour l'étude de l'excitabilité corticale et plus précisément pour l'étude des mécanismes activés par la stimulation cérébrale. Il est supposé davantage spécifique des circuits interneuronaux que le seuil moteur et la période de silence, pour lesquels la stabilité membranaire joue un rôle important.

Initialement développé *in vitro* en enregistrement neuronal unitaire, l'approche « paired pulse » associe un **stimulus conditionnant (CS)** à un **stimulus test (TS)**. La réponse conditionnée est ensuite comparée à celle d'une réponse non conditionnée, obtenue en délivrant un TS identique, sans CS préalable. Le conditionnement peut ainsi induire une facilitation ou une inhibition de la réponse. Les études *in vitro* en stimulation électrique « paired-pulse » indiquent que l'effet du conditionnement sur la neurotransmission est essentiellement pré-synaptique [21] et repose

principalement sur la concentration de calcium intracellulaire [22] et la quantité de vésicules de neurotransmetteurs disponibles [23] au moment où le TS est délivré.

En TMS-EMG, l'approche « paired pulse » implique que le TS soit délivré en regard du cortex primaire. L'amplitude (mesurée pic à pic) et/ou la surface du MEP conditionné est ensuite comparée à celui du MEP non conditionné : si elle est supérieure, on considère qu'il y a **facilitation intracorticale (ICF)** ; si elle est inférieure, on considère qu'il y a **inhibition intracorticale (ICI)** (figure 1). En faisant varier la modalité du CS, l'intensité des stimuli et la durée de l'ISI, il est possible d'étudier des composantes différentes des mécanismes de régulation de l'excitabilité corticale.



**Figure 1 - Paradigme de stimulation "paired-pulse" en TMS-EMG, adapté de [1]**

**A :** Stimulation unique « single-pulse » permettant d'obtenir un potentiel évoqué moteur (MEP) non conditionné

**B et C :** Stimulation « paired-pulse » associant un stimulus conditionnant (CS) et un stimulus test (TS) séparés par un intervalle interstimulus (ISI) permettant d'induire des MEP conditionnés

- **B :** facilitation intracorticale (ICF) avec un MEP conditionné plus ample que le MEP non conditionné
- **C :** inhibition intracorticale (ICI) avec un MEP conditionné moins ample que le MEP non conditionné

Différents protocoles « paired-pulse » ont été développés en TMS-EMG explorant différents mécanismes (tableaux 1 et 2). Des études pharmacologiques ont évalué l'effet de la prise d'agonistes ou d'antagonistes de neurotransmetteurs sur les modulations induites par ces protocoles de stimulation ; elles ont ainsi permis de proposer un substratum neurobiologique à ces mécanismes [1,2,24].

De manière pratique, les stimulations « paired-pulse » sont toujours effectuées au repos car la pré-contraction peut fortement influencer les résultats. Une session de TMS-EMG débute par le repérage du « point moteur » pour le muscle étudié, soit la position de la bobine de TMS pour laquelle l'amplitude du MEP est maximale pour une même intensité du stimulation. Les techniques de neuronavigation augmentent la précision de l'approche TMS en permettant de

contrôler « en direct » la position de la bobine et donc le site de stimulation sur l'IRM cérébrale du sujet. On détermine ensuite le seuil moteur, de repos (rMT) ou en contraction (aMT) ; la « *relative frequency method* » [2,25] détaillée dans la section « Material and Methods » de l'article 2 est la méthode la plus communément utilisée. Les intensités des CS et TS en TMS sont généralement exprimées en pourcentage du seuil moteur: pour la plupart des études, une stimulation infra-seuil est fixée à 80% du rMT et supra-seuil à 120% du rMT. Compte tenu de la variabilité inter-essai en TMS-EMG, un minimum de 8-10 stimulations pour chaque condition est nécessaire afin de s'assurer de la reproductibilité du résultat.

### 1. Etude des circuits neuronaux locorégionaux

Les protocoles « paired-pulse » utilisant une seule bobine de TMS délivrant CS et TS sur le cortex moteur primaire explorent principalement les circuits neuronaux locorégionaux. Ils sont les mieux connus et les plus fréquemment utilisés en pathologie (tableau 1).

**Tableau 1 - Résumé des protocoles de stimulation « paired-pulse » en TMS-EMG - circuits neuronaux locorégionaux (M1 : cortex moteur primaire)**

Mécanisme étudié	Stimulus conditionnant (CS)	Intervalle interstimulus (ISI) en ms	Neurotransmission supposément impliquée
SICI (short interval intracortical inhibition)	TMS <b>Infra</b> -seuil sur M1 homolatéral	1-6	GABA <sub>A</sub> Dopamine
SICF (short interval intracortical facilitation)	TMS <b>Supra</b> -seuil sur M1 homolatéral	1-1,5 ; 2,4-3 ; 4,1-5	Glutamate GABA <sub>A</sub>
ICF (intracortical facilitation)	TMS <b>Infra</b> -seuil sur M1 homolatéral	8-30	Glutamate Norépinephrine
LICI (long interval intracortical inhibition)	TMS <b>Supra</b> -seuil sur M1 homolatéral	50-200	GABA <sub>B</sub>

Les ISIs courts (1-6ms) sont complexes car de fines variations des paramètres de stimulations peuvent fortement influencer sur le mécanisme étudié [2,26-29]. Lorsque le CS est infra-seuil, on enregistre la SICI (short interval intracortical inhibition) qui présente deux pics, autour des ISIs 1ms et 2,5ms. Lorsque le CS est supra-seuil, on enregistre la SICF (short interval intracortical facilitation) mais uniquement à certains ISIs, autour de 1,5, de 2,9 et de 4,5ms. Pour ces ISIs courts, l'influence de l'intensité du CS sur la réponse conditionnée suit une courbe en U : à faible intensité on observe une ICI peu marquée, lorsque celle-ci augmente l'ICI devient plus forte puis lorsque le CS s'approche ou dépasse le rMT elle diminue et il est possible d'observer une ICF [26,28].

Au delà de l'ISI 6ms, la modulation est moins dépendante de l'intensité du CS. On étudie ainsi l'ICF en appliquant un CS infra-seuil pour des ISI intermédiaires (8-30ms) [2 6] et la LICI (long interval intracortical inhibition) en appliquant un CS supra-seuil pour les ISI long (50-200ms) [30]. Plus l'intensité du CS est importante et plus la LICI sera prolongée et intense.

## 2. Etude des circuits neuronaux distants

D'autres protocoles TMS-EMG permettent d'étudier des mécanismes de régulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire impliquant des afférences provenant de régions cérébrales distantes mais fonctionnellement connectées (tableau 2).

**Tableau 2 – Résumé des protocoles de stimulation « paired-pulse » en TMS-EMG - circuits neuronaux distants** (M1 : cortex moteur primaire ; DPMC: cortex pré-moteur dorsal ; DLPFC : cortex préfrontal dorso-latéral ; SSC : cortex somato-sensoriel)

Mécanisme étudié	Stimulus conditionnant (CS)	Intervalle interstimulus (ISI) en ms	Neurotransmission supposément impliquée
SIHI (short latency interhemispheric inhibition)	TMS <b>Supra</b> -seuil sur M1, DPMC, DLPFC, SSC	8-12	?
LIHI (long latency interhemispheric inhibition)	controlatéral	40-50	GABA <sub>B</sub>
IHF (interhemispheric facilitation)	TMS <b>Infra</b> -seuil sur M1 ou DPMC controlatéral	6-8	?
SAI (short latency afferent inhibition)	Stimulation électrique du nerf médian	20-25	Acétylcholine GABA <sub>A</sub>
LAI (long latency afferent inhibition)	Stimulation électrique du nerf médian	200	?
CBI (cerebellar inhibition)	TMS <b>Infra</b> -seuil sur cervelet controlatéral	5-8	?

Il a ainsi été en évidence des **mécanismes transcalleux** [9,31,32] en appliquant un CS en TMS sur les cortex moteur primaire, somato-sensoriel, pré-moteur ou pré-frontal controlatéraux (SIHI et LIHI : short & long latency interhemispheric inhibition et IHF : interhemispheric facilitation). D'autres protocoles ont mis en évidence des **circuits sous-corticaux** en appliquant un CS supra-seuil en TMS sur l'hémisphère cérébelleux controlatéral (CBI : « cerebellar inhibition ») [10].

Les protocoles de type « paired associative stimulation » consistent à stimuler, électriquement ou par stimulation digitale, le nerf médian controlatéral au TS moins 20ms avant celui-ci (soit la latence moyenne de la réponse corticale N20 en potentiels évoqués somesthésiques) afin

d'activer sélectivement le **cortex somatosensoriel homolatéral** [33–35] ; la SAI et la LAI (« short & long latency afferent inhibition ») sont les mécanismes les plus étudiés.

#### D. « Paired-pulse » et épilepsie : approches TMS

Selon les définitions de la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE), une crise d'épilepsie correspond à la survenue transitoire de signes et symptômes induits par l'activité anormale, par son caractère excessif et/ou hypersynchrone, d'un réseau neuronal plus ou moins étendu. La maladie épileptique est une affection caractérisée par l'existence d'une prédisposition persistante à la survenue de crises d'épilepsie et par l'ensemble des conséquences neurobiologiques, cognitives et psycho-sociales qui en découlent [36].

D'un point de vue physiopathologique, la maladie épileptique traduirait l'existence d'anomalies des circuits neuronaux de régulation de l'excitabilité corticale, une crise correspondant à une rupture, durant quelques secondes à quelques minutes, de l'équilibre entre mécanismes inhibiteurs et excitateurs. Dans les épilepsies focales, cette rupture d'équilibre prendrait naissance au sein de la zone épileptogène (EZ), supposée hyperexcitable de manière chronique par rapport au cortex sain [37].

Le paradigme « paired-pulse » appliqué *in vitro* sur tissu humain épileptique et sur des modèles animaux ont pu mettre en évidence des remaniements des mécanismes de l'excitabilité corticale [38–42].

*In vivo*, de nombreuses études TMS-EMG ont essayé de mesurer l'excitabilité corticale de patients présentant une épilepsie, l'approche « paired-pulse » s'est révélée la méthode la plus sensible pour détecter des modifications par rapport aux sujets contrôles [43]. Toutefois, il ne ressort pas de « pattern épileptique » clair de ces études qui souffrent d'une grande disparité de syndromes épileptiques étudiés, de paramètres de stimulation et surtout des effets des traitements antiépileptiques concomitants [44]. Cette disparité restreint leur comparaison et pourrait expliquer certains résultats contradictoires.

##### 1. Syndromes épileptiques

Quelques études chez des sujets naïfs de toute médication ont cependant montré des résultats intéressants. Badawy et al. ont ainsi montré que la TMS-EMG permettait de différencier épilepsies généralisée et focale : l'hyperexcitabilité était symétrique chez le groupe de patients présentant une épilepsie généralisée génétique alors qu'elle prédominait sur l'hémisphère contenant la ZE pour le groupe de patients avec une épilepsie focale [45]. Une diminution de la SICI et de la LICI étaient les modifications les plus fréquemment observées pour les épilepsies généralisées génétiques [45–47] mais aussi focales, y compris lorsque la ZE n'impliquait pas la région centrale [45,48]. De manière intéressante, une étude a au contraire montré une

hypoexcitabilité corticale dans le syndrome de Lennox-Gastaut par rapport aux contrôles mais également par rapport à des sujets présentant un autre syndrome épileptique pharmacorésistant [49] ; cette hypoexcitabilité pouvant refléter l'« aspect encéphalopathique » de ce syndrome. Les stimulations « paired-pulse » ont également permis d'objectiver des modulations péri-ictales de l'excitabilité corticale : celle-ci augmente dans les 24h précédant la survenue d'une crise et diminue progressivement au cours des jours suivants [50,51].

L'approche TMS permet également de mesurer d'autres paramètres. Une hyperexcitabilité des régions corticales non motrices a ainsi été mise en évidence dans les épilepsies généralisées photosensibles, où le seuil d'obtention des phosphènes lors de la TMS du cortex visuel primaire apparaissait significativement diminué [52]. Des modifications de l'excitabilité ont également été mises en évidence dans la fratrie asymptomatique de patients présentant une épilepsie focale ou généralisée, confortant le concept de « trait épileptique » familial [53]. Concernant les épilepsies myocloniques progressives, la plus importante série clinique à ce jour de maladie d'Unverricht-Lundborg (70 patients) a notamment pu corrélée le score myoclonique à l'importance des remaniements de l'excitabilité corticale [54].

## **2. Facteurs favorisant les crises**

Outre l'étude du cadre syndromique, les études « paired-pulse » en TMS-EMG ont également permis de mieux comprendre les variations physiologiques de l'excitabilité corticale pouvant rendre compte des variations de la fréquence des crises.

En effet, il est depuis longtemps admis que la répartition circadienne des manifestations épileptiques EEG et/ou cliniques n'est pas homogène et que le cycle veille/sommeil influe sur l'excitabilité corticale [55] : les crises des épilepsies généralisées génétiques sont plus fréquentes au réveil, celles des épilepsies focales frontales pendant le sommeil et celles des épilepsies focales temporales sont plutôt diurnes. Les études « paired-pulse » ont confirmé l'existence de fluctuations physiologiques des mécanismes d'ICI et ICF selon le niveau de vigilance et les stades du sommeil [56] et que ces fluctuations étaient modifiées chez les patients avec une épilepsie : il a ainsi été montré une diminution de la SICI et de la LICI le matin au réveil chez les patients avec une épilepsie myoclonique juvénile [57] ou encore une augmentation plus marquée de l'excitabilité corticale après privation de sommeil chez les patients présentant une épilepsie généralisée génétique par rapport aux sujets contrôle ou avec une épilepsie focale [58]. Le cycle menstruel influe également sur l'excitabilité corticale [55] et la survenue de crises épileptiques [59] : des études TMS-EMG ont ainsi montré que l'excitabilité corticale augmente au cours de la phase folliculaire puis diminue à la phase lutéale, indiquant un effet excitateur des oestrogènes [60].

### 3. Pharmacologie

Les études « paired-pulse » ont aussi montré un intérêt pronostic quant à la réponse aux traitements antiépileptiques. Badawy et al. ont mis en évidence que l'introduction d'un traitement antiépileptique permettait de « normaliser » sous quatre semaines l'hyperexcitabilité observée à la phase initiale mais que cette modification n'était cependant observée que pour les sujets libres de crises alors que les anomalies persistaient chez les patients pharmacorésistants [61]. Des résultats similaires ont été retrouvés pour la réponse à la chirurgie [62] ou à la stimulation du nerf vague [63].

Par ailleurs, si l'utilisation d'agents pharmacologiques a permis de mieux comprendre le substratum neurobiologique des mécanismes étudiés en « paired-pulse » [24], l'approche TMS peut également permettre de mesurer *in vivo* les modifications corticales induites par les molécules antiépileptiques. Lang et al. ont ainsi montré que carbamazépine et lacosamide ne modifiaient pas les mécanismes d'ICI et d'ICF mais permettaient de diminuer le rMT, confirmant que leur effet principal est stabilisateur de membrane [64]. D'autres équipes ont montré que la lamotrigine réduisait la plasticité synaptique au cours de protocoles de « paired associative stimulation » [65].

L'approche TMS-EMG a récemment été utilisée en pharmacogénétique, Menzler et al. ont ainsi montré chez des sujets sains que la présence d'un polymorphisme du gène SCN1A, codant pour un canal sodique voltage-dépend et impliqué dans la pathogénèse de certains syndromes épileptiques comme le syndrome de Dravet, modifiait l'effet de la carbamazépine sur les tests d'excitabilité, en particulier la période de silence [66].

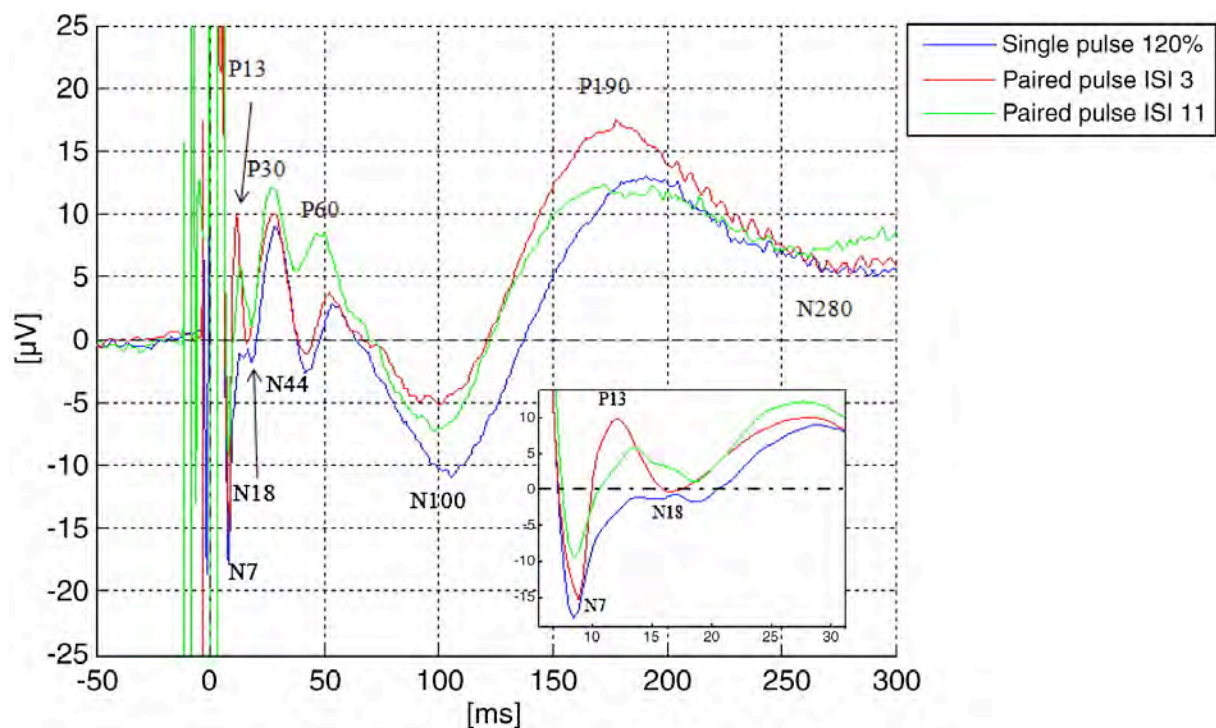
Ces études ouvrent ainsi la voie à des optimisations thérapeutiques personnalisées reposant sur la TMS qui permettraient dans un premier temps d'identifier l'anomalie de l'excitabilité corticale présentée par le patient, afin d'orienter le choix de la molécule antiépileptique, et dans un second temps de déterminer si le sujet est répondeur vérifiant la normalisation des mesures TMS.

## E. Au delà du cortex moteur

### 1. La TMS-EEG

Depuis près d'une vingtaine d'années [67], des enregistrements EEG ont été couplés à la TMS afin d'enregistrer des **potentiels EEG évoqués par TMS** (TEPs : TMS-evoked EEG potentials). Cette technique permet de s'abstraire du passage dans les voies longues sensorielles ou motrices et autorise ainsi l'étude non-invasive, avec une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde, de l'excitabilité et de la connectivité de virtuellement l'ensemble des régions cérébrales.

En TMS-EEG, la stimulation « single-pulse » du cortex moteur primaire permet d'enregistrer une dizaine d'ondes sur le scalp au cours des 300ms suivant la stimulation, traduisant la réponse du cortex stimulé mais également des autres régions fonctionnellement connectées. Ces TEPs apparaissent stables et reproductibles chez un même sujet, bien qu'ils puissent être modulés par les caractéristiques de stimulation [24,68,69]. Les composantes les plus constantes entre les études sont les réponses N7, P30, N44, P60, N100 et P190, mesurées au vertex [2,70] (figure 2). Les TEPs les plus précoces sont supposés correspondre à l'activation des régions motrices homolatérales (avant 7ms) puis à l'activation des régions pariétales homolatérales et pré-motrices controlatérales (entre 7 et 28 ms) ; les potentiels plus tardifs associeraient à l'activité de régions corticales distantes celle de réseaux sous-corticaux diffusant sur l'ensemble du scalp. En suivant une méthodologie similaire aux études pharmacologiques en TMS-EMG, un mécanisme de neurotransmission a pu être proposé pour la plupart de ces pics : glutamatergique médié par les récepteurs NMDA pour N7, GABA<sub>A</sub>ergique pour P30 et N44, GABA<sub>B</sub>ergique pour P60, N100 et P190 [15,24,71].



**Figure 2 - Stimulations « Single -> » et « paired-pulse » du cortex moteur primaire en TMS-EEG (réponse recueillie sur le vertex) issu de [71]**

120 stimulations pour chacune des trois conditions ont été moyennées: « single-pulse » (courbe bleue) ; « paired-pulse » de type ICI (courbe rouge) avec un ISI de 3ms et « paired-pulse » de type ICF (courbe verte) avec un ISI de 11ms. L'intensité du CS était infra-seuil fixé à 80% du rMT et celle du TS était supra-seuil à 120% du rMT.



Quelques études TMS-EEG ont appliqué le paradigme des « paired-pulse » afin d'étudier la SICI, l'ICF [71,72] (figure 2) mais surtout la LICI du cortex primaire [73–77]. Elles ont démontré des modulations d'amplitude des TEPs, corrélées pour certains d'entre eux aux modulations enregistrées sur les MEPs. Une LICI a également pu être mise en évidence pour le cortex préfrontal dorso-latéral [76,78]. Il faut souligner l'existence de différences méthodologiques entre ces études, en particulier les techniques d'élimination du potentiel évoqué auditif induit par le « click » de stimulation [78] et des TEPs induits par le CS [71,73] n'ont été proposées que récemment.

A ce jour, peu de travaux TMS-EEG se sont intéressés à l'étude de sujets épileptiques. Si certains ont montré qu'il était possible d'enregistrer des réponses EEG tardives TMS-induites dans les épilepsies focales [79–81] ou généralisées [82], aucune étude n'a appliqué le paradigme des « paired-pulse ».

Bien que prometteuse, l'approche TMS-EEG présente plusieurs limitations techniques. Tout d'abord, les électrodes EEG de scalp enregistrent une réponse globale mêlant celles de la région stimulée et des autres régions qui lui sont connectées : une modélisation de source type « problème inverse » est donc nécessaire afin d'estimer la localisation de leurs générateurs cérébraux et ce, avec une précision dépassant difficilement l'échelle lobaire. Cette réponse globale additionne également des réponses inhibitrices et excitatrices, dont certaines peuvent survenir dans la même fenêtre temporelle (comme discuté section II.C.1 pour la SICI et la SICF en TMS-EMG) et qu'il est donc difficile de différencier. Par ailleurs, en dépit des techniques de neuronavigation et de l'existence de bobines de taille et forme adaptées au type de région ciblée, la précision de la TMS reste centimétrique et médiocre pour les régions profondes. Enfin si les TEPs produits par la stimulation du cortex moteur primaire sont maintenant bien décrits, ce n'est pour l'instant pas le cas pour la plupart des autres régions cérébrales.

## 2. Les approches intracrâniennes

Les enregistrements icEEG dans le cadre du bilan préchirurgical des épilepsies focales pharmacorésistantes permettent l'étude de l'activité de multiples régions corticales quelle que soit leur fonctionnalité, avec une précision spatiale et temporelle que n'autorisent pas les examens non invasifs. Le point de départ de ce travail de thèse était l'hypothèse que les DES intracrâniennes à basse fréquence réalisées au cours de ces enregistrements pourraient permettre de contourner les limitations « spatiales » des approches TMS-EMG et -EEG afin de mieux comprendre les mécanismes de régulation de l'excitabilité corticale et leurs applications cliniques, notamment dans l'épilepsie. L'article 1 résume les connaissances actuelles sur cette technique ; l'article 2 présente l'étude exploratoire de validation méthodologique des DES intracrâniennes « paired-pulse » que nous avons mené.

### III. Article 1 - « Single and Paired-pulse electrical stimulation during invasive EEG recordings »

#### **AUTHORS:**

Sébastien BOULOGNE <sup>A, B</sup>

Philippe RYVLIN <sup>B, C</sup>

Sylvain RHEIMS <sup>A, B</sup>

A. Department of Functional Neurology and Epileptology - Hospices civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69003 Lyon, France

B. Lyon's Research Neuroscience Center, INSERM U1028/CNRS UMR 5292, Lyon, France - CH Le Vinatier, Bâtiment 452, 95 boulevard Pinel, 69675 Bron

C. Department of clinical neurosciences - CHU Vaudois, 46 rue du Bugnon, 1011 Lausanne, Switzerland.

#### **KEYWORDS:**

- single-pulse electrical stimulation
- paired-pulse electrical stimulation
- direct electrical stimulation
- cortical excitability
- epilepsy surgery

## Résumé en français

Les enregistrements icEEG, réalisés au cours de l'évaluation préchirurgicale des épilepsies focales pharmacorésistantes, permettent d'étudier l'activité cérébrale avec une précision temporelle et spatiale que n'autorisent pas les examens non-invasifs. Leur objectif principal est la délimitation de la zone épileptogène, principalement par l'étude du départ des crises épileptiques spontanées. Les DES corticales font parties intégrantes de cette analyse en induisant des réponses cliniques ou EEG. Les stimulations haute énergie (à 1 et/ou 50Hz) peuvent ainsi provoquer des post-décharges ou des crises et permettent une cartographie fonctionnelle des régions explorées. Plus récemment, des paradigmes de stimulation à basse fréquence (à 0,1-0,2Hz) ont été développés afin de permettre une activation corticale plus focale. Les stimulations « single-pulse » induisent deux principaux types de réponses. (i) Les CCEPs correspondent à des réponses précoces survenant de manière reproductible dans les 100ms suivant la stimulation avec une latence et une morphologie stables ; ils traduisent une relation fonctionnelle physiologique entre les régions stimulées et répondeuses et ont permis l'étude de la connectivité « effective » de nombreuses régions anatomiques. (ii) Les réponses tardives, surviennent de manière aléatoire, entre 100ms et 1s après la stimulation, avec une latence et une morphologie variables. Elles sont similaires aux activités épileptiques intercritiques et peuvent comporter des oscillations de haute fréquence. Bien que d'interprétation complexe, leur présence traduirait l'existence d'un cortex épileptogène sous-jacent et la résection des régions où elles sont observées a été corrélée à une meilleure efficacité chirurgicale.

Les stimulations « paired-pulse » ont été largement développées en TMS-EMG pour la mesure in vivo de l'excitabilité corticale. Ce paradigme associe un stimulus conditionnant (CS) précédant un stimulus test (TS) afin de créer une inhibition (ICI) ou une facilitation intracorticale (ICF) en modifiant l'amplitude de la réponse. Jusqu'alors peu utilisé en DES pour l'analyse des potentiels intracorticaux, il semble cependant que les mécanismes mis en jeu soient similaires à ceux impliqués en TMS.

Le développement de nouveaux paradigmes de stimulation ou la combinaison des DES à des techniques d'imagerie ou d'analyse statistique ouvrent des perspectives prometteuses.

## Abstract

Invasive EEG recordings are frequently required during the presurgical exploration of patients with drug-resistant focal epilepsy, in order to clarify the epileptic zone location. Intracranial direct electrical stimulations induce EEG and/or clinical responses that participate in this evaluation. High frequency protocols (1 and/or 50Hz) trigger massive cortical activation that can elicit seizures, after-discharges or complex clinical signs.

In contrast, low frequency (0,1-0,2Hz) protocols activate more localized cortical regions using single-pulse electrical stimulations (SPES). SPES can elicit two main types of responses. (i) Cortico-cortical evoked potentials (CCEPs) correspond to highly consistent early responses, appearing before 100ms after stimulation, with fixed latency; they are considered physiological and assess the effective connectivity between the recorded regions. (ii) Late responses appear after 100ms; they are rare, inconsistent with variable latency and are suggestive of an underlying epileptogenic cortex.

Paired-pulse stimulation paradigm associates a conditioning and a test stimulation to induce intracortical inhibition or facilitation by modifying the response amplitude. Largely used in transcranial magnetic stimulation, it has rarely been applied to CCEP although the mechanisms put in place seem highly similar.

Low frequency intracerebral stimulations allow analysing brain connectivity and cortical excitability with a high temporal and spatial resolution. The development of new stimulation protocols and the combination with imaging or statistical techniques recently offered promising results.

## A. Introduction

Among the 50 to 60 million individuals suffering from epilepsy worldwide, up to one third might develop drug-resistance [83]. In this population, epilepsy surgery represents the optimal treatment option [84]. Patient selection for epilepsy surgery is a two-step procedure that first aims to identify potential surgical candidates who should benefit from a presurgical evaluation, and then to determine in each assessed individual whether the risk/benefit ratio for surgery is acceptable [85]. This evaluation primarily requires localizing the epileptogenic zone (EZ), ie the minimum amount of brain tissue that should be resected to render the patient seizure-free. EZ should be unique and not overlapping with eloquent brain regions. Conclusion about the patient's operability and the chance of successful epilepsy surgery results from the integration of a large set of data. This process can be divided into two stages [86]. After each step, the medical team evaluates whether or not it is legitimate to continue the presurgical evaluation as well as the patient's operability. The first stage - Phase I exploration - is mandatory, and includes neuropsychological assessment, morphological assessment (MRI) and long-term video-EEG monitoring. In some patients, video-EEG might be supplemented by various techniques of functional imaging (Positron Emission Tomography, SPECT, fMRI). Overall, data obtained during phase I exploration are strong enough to propose surgical procedure in about 50% of patients eligible for epilepsy surgery. In the remaining patients, a second stage - exploration phase II - is required to further clarify the localization of the EZ. This phase II consists in invasive EEG monitoring, using intracranial electrodes.

## B. Principles of intracranial EEG monitoring and cortical direct electrical stimulation

Using either subdural electrodes or depth electrodes during a stereoEEG (SEEG) procedure, intracranial EEG monitoring (icEEG) allows to record cortical activity with a high level of temporal and spatial resolution. The brain regions to be investigated are determined for each patient, based on individual presurgical data, and most likely EZ location. In patients explored with SEEG, about one-third of the electrodes target, in general, the most likely zone of seizure onset, whereas the remaining electrodes probe alternative, but less likely hypothesis, or help to define the borders of the EZ. As a result, a significant number of recording contacts is not affected by the epileptic process.

Clinical icEEG investigation typically includes recordings of interictal EEG activity and spontaneous seizures as well as cortical direct electrical stimulations (DES). DES consists in applying square pulses of current between 2 adjacent contacts (bipolar stimulation) while recording EEG on the remaining electrodes. Such stimulation allows to deliver current a few

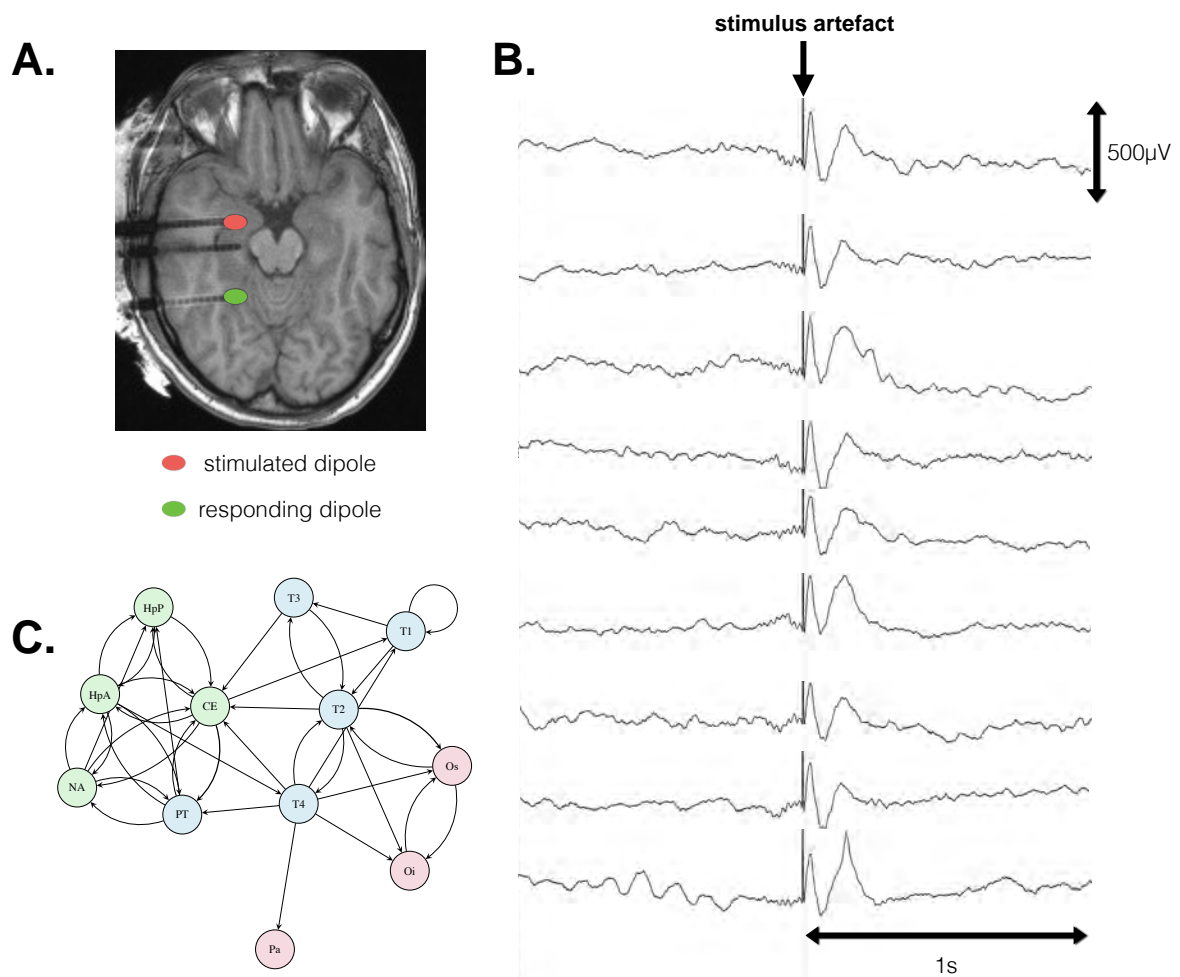
millimetres around the stimulated dipole to activate the cortex [87] without inducing tissue damage, as long as the maximal safety charge density of  $60 \mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{phase}$  is respected [88]. DES primarily includes trains of stimulations at 50 and/or 1 Hz with the main objectives of: (i) assessing the epileptogenicity of the implanted brain regions by triggering ictal signs, epileptic discharges, or full-blown seizures [5,89–92], helping thus to better localize the EZ; (ii) performing a functional mapping in order to better delineate the relation between the EZ and the eloquent cortex.

Over the past years, a growing interest has focused on an additional stimulation paradigm using low frequency stimulations ( $< 1\text{Hz}$ ). Single brief electrical stimulations (i.e single pulse electrical stimulation or SPES), separated by at least 1s, have thus been developed to activate more localized neuronal populations without inducing after-discharges, seizures or behavioural manifestations [4,93]. According to the stimulated site, patients may only experience brief muscular twitch, visual flash or tingling sensation concomitant to the stimulus delivery [4]. Different types of loco-regional and distant cortical responses have been described: **(i) cortico-cortical evoked potentials (CCEPs)** that correspond to highly consistent early responses appearing before 100ms with fixed latency, considered physiological (figure 3); **(ii) late responses (LR)**, appearing after 100ms, inconsistent with variable latency, less frequently recorded, they are considered abnormal and suggestive of an underlying epileptogenic cortex (figure 4). As further detailed in the next paragraphs, SPES has become a valuable tool to address both physiological issues, including specifically the study of brain functional connectivity [94–96] and pathophysiological issues, such as the delineation of the EZ [4].

### C. Using SPES to explore brain functional connectivity.

Brain connectivity studies aim to describe the interaction between cortical structures [97–99]. Techniques like diffusion tensor imaging (DTI) visualizes anatomical **structural connectivity** by revealing white matter bundles but cannot tell about their functionality. EEG, magnetoencephalography (MEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) can evaluate the **functional connectivity** by statistically detecting the synchronization of distant cortical activities. When combined with transcranial direct current or magnetic stimulation, these techniques can measure **effective connectivity** by assessing the influence of the stimulated cortical region on other connected regions; they allow quantifying the functional connections and determining if they are uni- or bidirectional.

However, EEG and MEG, as well as transcranial cortical stimulation techniques, have a poor spatial resolution, especially for mesial structures, and require source-modelling techniques. On the opposite, fMRI offers a millimetre resolution but measures an indirect and slow correlate of neural activation.



**Figure 3 - Early responses induced by single-pulse intracranial electrical stimulation**

**A:** Axial FLAIR-weighted MRI of a patient with right-sided temporal lobe epilepsy after depth electrodes surgical placement. The single-pulse electrical stimulation (0,2Hz, 1ms, 3mA) of the electrode leads within the right amygdala (red dot) elicited an early EEG response on the right posterior hippocampus (green dot).

**B:** Each line corresponds to the activity recorded in the posterior hippocampus after several identical amygdalar stimulations. The early responses began immediately after the stimulus delivery and were observed after every stimulation, with a reproducible N1-N2 morphology and latency. They correspond to a CCEP traducing a functional connection between amygdala and hippocampus.

**C:** CCEP analysis after stimulation of all the recorded regions allows drawing an effective connectivity “connectome” between those regions. Temporo-mesial structures are represented in green, temporal lateral structures in blue and occipito-parietal regions in pink. This patient’s connectome showed that temporo-mesial structures were highly connected and that most connections were bilateral.

**Cortico-cortical evoked potential (CCEP)** is an effective connectivity technique with a high degree of spatial and temporal resolution, which studies the early responses induced by DES [94,95]. It consists in delivering, during icEEG recordings, 10 to 50 bipolar single-pulse stimulations for each pair of adjacent electrode. The stimulation blocks are then averaged to

look for significant evoked potentials and traducing the existence of functional connections between the stimulated and the responding regions. CCEP can be searched visually [94,100] – by looking for deflections with at least twice the background amplitude – and/or with statistical tests comparing the post-stimulation to the pre-stimulation periods [6,101]. CCEP corresponds to early potentials beginning immediately, or at least within 100ms, after the stimulation (figure 3A-B). They are observed in all patients explored and found in at least one third of the connections tested [4,100,101] providing a “connectome” between the recorded regions (figure 3C).

CCEP morphology is usually very stable through the stimulation session and typically corresponds to an early (10-30ms) component N1, followed by a later (80-250ms) slow wave N2; their amplitude is usually maximal on the closest electrodes to the stimulation delivery [95]. However, they may have various shapes and durations according to the recorded regions [100]. Though evaluated in few studies only, congruence between functional connectivity assessed by CCEP and anatomical connectivity assessed by MRI is high. Keller at al. demonstrated that the spatial distribution and magnitude of low-frequency fluctuations observed during resting-state fMRI correlated with the pattern and magnitude of CCEP [102]. Studying the language system, Conner et al. found that the amplitudes and latencies of CCEP correlated with the number of DTI pathways [103].

CCEP have been used to explore the functional connectivity of several cortical regions, including the temporal lobe [94,95,100,104–106], the insula [101,107], the central region [108,109] or the thalamus [110]. For instance, CCEP temporal lobe studies showed that ipsi-lateral mesial and neocortical temporal structures were highly interconnected, which could explain the severity of cognitive dysfunction in temporal lobe epilepsy; that connections from frontal to temporal regions were more frequent than reverse connections or that the bi-frontal inter-hemispheric connections were more frequent and rapid than those observed in the temporal lobes, consistently with frontal and temporal seizures most frequently observed spreading pathways.

Based on these results, it has been proposed to combine CCEP with other statistical or imaging techniques to develop new approaches to study of brain connectivity. Entz et al. applied graph theoretical measures to CCEP to calculate for each recorded Brodmann’s area, an indegree (number of significant afferent connections) and an outdegree (number of significant efferent connections); this approach allowed to identify hub areas for cortical connectivity [96]. At Grenoble, Olivier David is coordinating a large project that aims at developing an atlas of functional tractography derived from DES data, provided by different epilepsy centers worldwide, and normalized in a common stereotactic space framework [6].

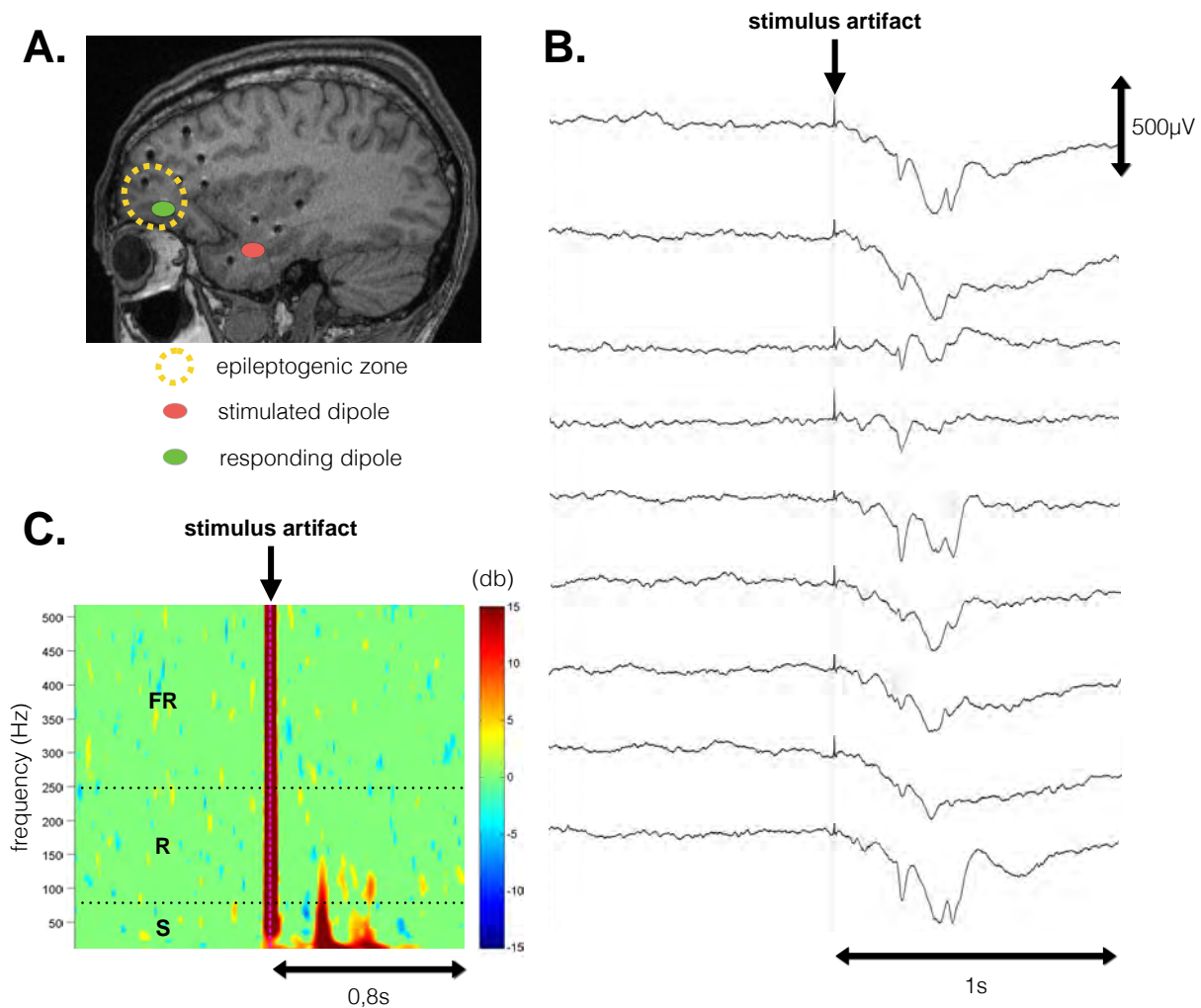


#### D. Using SPES as a tool for localizing the epileptogenic zone.

It has been suggested that the pattern of CCEP might also provide information about cortical excitability. Indeed, some studies indicated that CCEP recorded in epileptogenic cortices were significantly larger than CCEP arising from non-epileptogenic regions [111,112] and that their connectivity pattern was more frequently bidirectional [113]. Furthermore, repetitive responses induced by SPES have also been described in epileptogenic frontal cortices [114]. They correspond to two or more consecutive sharp-and-slow-wave complexes resembling the initial CCEP but usually widespread and thought to be after-discharges equivalents.

However, in the context of presurgical evaluation of patients with focal epilepsy, the most useful information is provided by study of late responses (LR) induced by SPES. In addition to physiological CCEP, it has indeed been shown that SPES could also elicit late EEG epileptiform responses, occurring between 100ms and one second after the stimulus [4] and resembling interictal spikes [115] (figure 4A-B). LR are rare and not observed in every patient. Contrarily to CCEP, they are not always seen after each identical stimulus; their morphology and latency can be inconsistent across the epochs. Such variability prevents from using averaging, which might induce false negative. Analysis consists in the comparison of spike occurrence one second before and one second after each stimulation, using a one-tailed sign test [4,116].

The potential interest of analysing LR to better localize the EZ has mainly been studied at the King's College of London by the Valentin and Alarcon's group [4,114,116,117]. The authors defined **abnormal SPES areas** as the cortical regions where LR were recorded as well as the regions whose stimulation could evoke LR or repetitive responses. These areas were studied in temporal [4,116] and frontal lobe epilepsies [114,116,117], in adults and in children. They showed that they were significantly associated with the seizure-onset zone location and that their complete removal was statistically correlated with a better surgical outcome. In contrast, their absence was associated with a bad surgical outcome, although it could mean that icEEG did not explore the EZ. Sensitivity and specificity of LR to localize the lobe containing the seizure were above 80% [114,118]. However, interpretation of SPES data might remain challenging. Valentin and colleagues thus showed that the relationship between the SPES area and the seizure-onset zone might differ according to the epilepsy type [114]. Indeed, co-localization was more robust in temporal than in frontal lobe epilepsy. Type of responses might also differ, as repetitive responses were only observed in patients with frontal lobe epilepsy and as only the stimulated regions – but not the responding regions, usually widespread and bilateral – that triggered those responses co-localized with the seizure-onset zone and were included in the abnormal SPES areas.



**Figure 4 - Late responses induced by single-pulse intracranial electrical stimulation**

**A:** Sagittal FLAIR-weighted MRI of a patient with right-sided frontal lobe epilepsy after depth electrodes surgical placement. The single-pulse electrical stimulation (0,2Hz, 1ms, 3mA) of the electrode leads within the right temporal lateral cortex (red dot) elicited late EEG responses within the right orbito-frontal cortex (green dot). The area where late responses were recorded co-localized with the seizure-onset zone (yellow circle).

**B:** Each line corresponds to the activity recorded in the orbito-frontal cortex after several identical temporal stimulations. The late EEG responses began between 200 and 500ms after stimulation. They were not seen after every stimulation, and could present variable latencies and shapes. They resembled epileptic spikes.

**C:** Time-frequency analysis of the orbito-frontal cortex response showed activity in the spike (S) and ripple (R) frequency band but not in the fast-ripple band (FR) within the same time range as the time-domain EEG responses in figure 3B.

An alternative method of SPES analysis has been proposed by the Utrecht's group. Spontaneous high frequency oscillations (ripples and fast ripples) are known to be linked to epileptogenic cortex [119] and have been observed in the same regions that pathologically react to high-energy DES [120]. Van 't Klooster et al. proposed a time-frequency analysis of SPES by studying

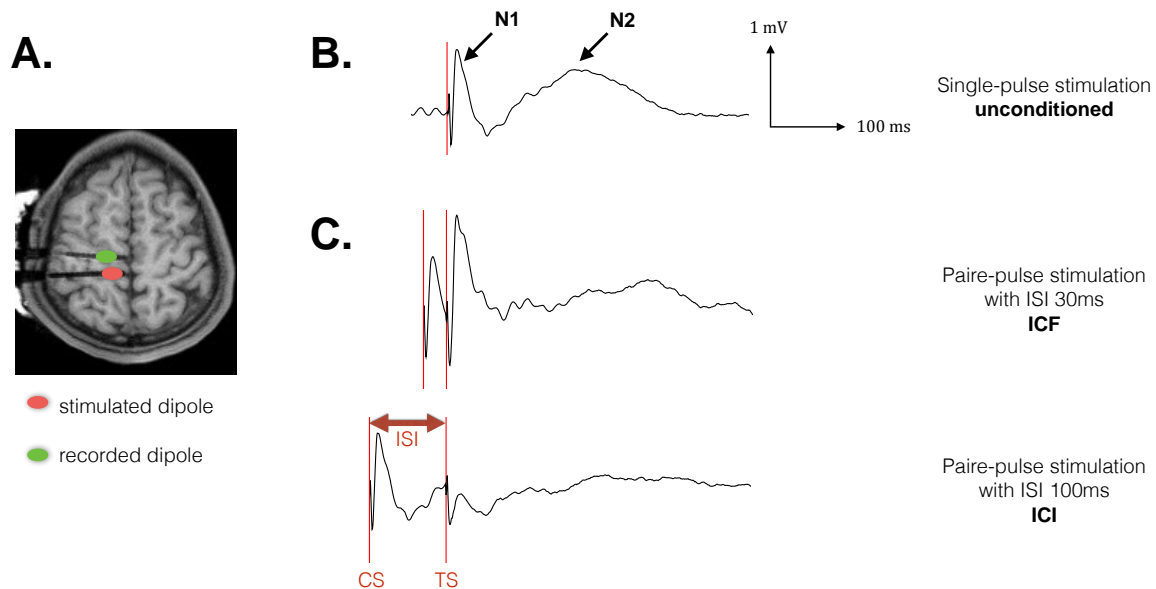
the change of power spectra during one second after stimulation, compared to one second before stimulation using a Morlet wavelet transformation [121] (figure 4C). Frequency activity ranges of 10–80 Hz for spikes, 80–250 Hz for ripples and 250–520 Hz for fast ripples were scored. They showed that high-frequency oscillations could be induced by SPES and that the sensitivity of SPES to detect the seizure-onset zone decreased from 100% for spikes to 67% for fast ripples while the specificity increased from 17% for spikes to 79% for fast ripples. In addition, complete removal of regions where fast ripples were recorded correlated with good surgical outcome.

### **E. Limitations**

Although icEEG offers the most accurate temporal and spatial cortical activity monitoring, the technique presents several major limitations. First of all, the spatial sampling of icEEG is poor as only a dozen of anatomical structures are recorded, which implies that evoked physiological responses or epileptic activity outside the coverage area cannot be monitored [3]. Second, CCEP data is only assessed in patients with drug-resistant epilepsy and it remains unsure if it reflects physiological connectivity. Furthermore, cortical excitability is influenced by multiple factors that cannot all be controlled during the stimulation sessions like vigilance state, sleep debt, menstrual cycle, anxiety level or antiepileptic drugs [55]. Third, the underpinning mechanisms of early and late evoked responses are still incompletely understood as well as the influence of the stimulated and the recorded structure in the response characteristics. A long-lasting polysynaptic loop of cortical activation within the epileptogenic cortex might explain the existence of LR while early responses might reflect direct cortical activation. However, given the observed variety of CCEP's morphology and pattern of modulation, these mechanisms might be different across the connections explored.

### **F. Beyond SPES: Paired-pulse stimulation**

Paired-pulse paradigm has largely been used to measure *in vivo* cortical excitability, using transcranial magnetic stimulation (TMS) over the primary motor cortex to record a motor evoked potential [1,2]. In this approach, a conditioning stimulus is applied before the test stimulus; the conditioned response is then compared to an unconditioned response, obtained after a unique stimulation, identical to the test stimulus. According to the stimulation intensity and the inter-stimulus interval duration, it is possible to increase or decrease of the amplitude of the conditioned response, corresponding to intracortical inhibition (ICI) or intracortical facilitation (ICF) respectively (figure 5). Hyper-excitability could correspond to an ICI diminution and/or an ICF increase.



**Figure 5– Early responses modulation induced by paired-pulse intracranial electrical stimulation**

**A:** Axial FLAIR-weighted MRI of a patient with right-sided frontal epilepsy after depth electrodes surgical placement. The single-pulse electrical stimulation (0,2Hz, 1ms, 3mA) of the electrode leads within the primary motor cortex (red dot) elicited an early EEG response on the right superior frontal gyrus (green dot).

**B:** The single-pulse response presented the typical CCEP morphology with a sharp N1 wave followed by a slow N2 wave.

**C:** During paired-pulse stimulation, a conditioning stimulus (CS) was associated with a test stimulus (TS). With the inter-stimulus interval (ISI) 30ms, intracortical facilitation (ICF) was observed as TS response was greater than the unconditioned single-pulse response. With the ISI 100ms, intracortical inhibition (ICI) was observed, as TS response was smaller than the unconditioned response.

It has been shown that paired-pulse DES might represent an interesting tool to assess cortical excitability. In a recent study, we thus showed that paired-pulse DES can induce similar modulation of CCEPs to those induced on the motor pathway by TMS [122]. However, only very few studies further implemented the paradigm of paired-pulse DES in order to evaluate whether or not it might help to refine the mapping of functional connectivity and/or the localization of the EZ [8,123–125]. Wilson et al. explored mesio-temporal structures of twenty patients with refractory mesio-temporal epilepsy with bilateral depth electrodes [123] and Matsumoto et al. explored a single patient with an epileptogenic focal cortical dysplasia, located in the foot area of the left motor cortex [125]. Both studies demonstrated that paired-pulse DES could induce modulations of CCEP, which were significantly different between epileptogenic and non-epileptogenic cortices. However, confirmation in larger studies remains required.

## G. Conclusion

SPES during icEEG presents an incomparable spatial and temporal definition to study brain connectivity and cortical excitability, independent from spontaneous seizure recordings that remain subject to chance. The analysis of LR induced by SPES has now been integrated in the routine presurgical evaluation of many epilepsy surgery centers to assist the delineation of the epileptic focus [118]. However, their use during acute electrocorticography to guide intracranial electrodes placement or tailored resection remain to be evaluated [126]. The analysis of CCEP demonstrated a major interest for brain effective connectivity studies and has been applied to many cortical regions. More recently, paired-pulse stimulation studies or techniques combining SPES with statistical or imaging technique offered promising results.

**Acknowledgment:** We wish to thank Geertjan Huiskamps, from the University Medical Centre in Utrecht, who processed the time-frequency analysis of figure 4C.

**Disclosure:** The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

L'article 1 a ainsi résumé l'apport des DES « single-pulse » réalisées au cours des enregistrements icEEG. Elles mesurent d'une part la connectivité effective entre régions corticales stimulée et répondeuse par l'étude des CCEPs, avec une précision que n'autorisent pas les examens non-invasifs. D'autre part, elles permettent l'évaluation de l'excitabilité corticale des régions explorées, par l'étude des réponses tardives spécifiques du cortex épileptogène ou par l'étude de l'amplitude des CCEPs. Cependant, très peu d'études intracrâniennes *in vivo* se sont intéressées aux DES « paired-pulse » pour étudier l'excitabilité des connexions cortico-corticales.

L'objectif de l'article 2 était de proposer une méthode d'analyse de l'excitabilité de ces connexions et d'en adresser les problématiques méthodologiques, inhérentes à l'approche intracrânienne. Pour ce faire, nous avons choisi de tester cette technique au sein de la région la plus étudiée à ce jour en « paired-pulse » *in vivo*, le cortex moteur primaire, afin de pouvoir comparer les modulations des CCEPs à la mesure de référence pour cette approche : les modulations des MEPS.

## **IV. Article 2 - « Cortico-cortical and motor evoked potentials to single and paired-pulse stimuli: an exploratory transcranial magnetic and intracranial electric brain stimulation study »**

### **AUTHORS:**

- Sébastien BOULOGNE<sup>A, B, C</sup>
- Nathalie ANDRE-OBADIA<sup>A</sup>
- Vasilios K KIMISKIDIS<sup>D</sup>
- Philippe RYVLIN<sup>A, B, C, E</sup>
- Sylvain RHEIMS<sup>A, B, C</sup>

A. Department of functional neurology and epileptology - Hospices civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69675 Bron, France

B. Lyon's Research Neuroscience Center, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1028, Centre National de la Recherche Scientifique 5292, Lyon, France - CH Le Vinatier, Bâtiment 452, 95 boulevard Pinel, 69675 Bron

C. Lyon 1 University – 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69100 Villeurbanne

D. Laboratory of Clinical Neurophysiology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki 54124, Greece.

E. Department of clinical neurosciences - CHU Vaudois, 46 rue du Bugnon, 1011 Lausanne, Switzerland.

### **KEYWORDS:**

- Paired-pulse
- Epilepsy
- Cortical excitability
- Motor evoked potentials
- Transcranial magnetic stimulation
- Cortico-cortical evoked potentials
- Motor cortex

## Résumé en français

Le paradigme des « paired-pulse » en TMS-EMG est actuellement la technique de référence pour mesurer l'excitabilité corticale *in vivo* du cortex moteur primaire, modélisée par les variations d'amplitude des MEPs. Cette approche est cependant peu adaptée à l'étude de régions corticales non motrices. Les DES « single-pulse » réalisées au cours enregistrements icEEG ont grandement contribué aux connaissances sur la connectivité cérébrale en induisant des CCEPs au sein de multiples régions cérébrales, motrices et non motrices. Jusqu'à ce jour cependant, le paradigme des « paired-pulse » a été très peu étudié pour mesurer l'excitabilité de ces connexions cortico-corticales.

Notre objectif était (i) de s'assurer que les modulations des MEPs observées lors de DES « paired-pulse » du cortex moteur primaire soient similaires à celles obtenues en TMS-EMG et (ii) que les DES « paired-pulse » permettent d'induire des modulations des CCEPs.

Nous avons étudié trois patients enregistrés en icEEG et présentant des électrodes implantées dans la région centrale. Des DES « single-pulse » (1-3mA, 1ms, 0,2Hz) et « paired-pulse » utilisant 6 intervalles interstimulus (ISIs) (5, 15, 30, 50, 100 and 200ms) ont été délivrées au sein du cortex moteur primaire afin d'enregistrer des CCEPs dans les autres régions cérébrales explorées et des MEPs dans les muscles controlatéraux. Après le retrait des électrodes, une session TMS-EMG neuronaviguée en IRM a été réalisée en ciblant la région stimulée en DES avec des paramètres similaires à ceux utilisés en DES.

Les modulations des MEPs induits par les DES « paired-pulse » apparaissaient similaires à celles observées en TMS-EMG. Les modulations des CCEPs induits par les DES suivaient le plus souvent un pattern proche de celles des MEPs, bien que des patterns différents ont pu être observés pour certaines connexions.

Les DES appliquant le paradigme des « paired-pulse » semblent mettre en jeu des mécanismes de modulation de l'excitabilité corticale similaires à ceux observés en TMS et permettent d'induire des modulations des CCEPs, leur interprétation reste cependant à déterminer.



## Abstract

### Background:

Paired-pulse paradigms are commonly employed to assess *in vivo* cortical excitability using transcranial magnetic stimulation (TMS) to stimulate the primary motor cortex and modulate the induced motor evoked potential (MEP).

Single-pulse cortical direct electrical stimulation (DES) during intracerebral EEG monitoring allows the investigation of brain connectivity by eliciting cortico-cortical evoked potentials (CCEPs). However, paired-pulse paradigm using intracerebral DES has rarely been reported and has never been previously compared to TMS.

### Objective:

We intended (i) to verify that the well-established modulations of MEPs following paired-pulse TMS remain similar using DES in the motor cortex, and (ii) to evaluate if a similar pattern could be observed in distant cortico-cortical connections through modulations of CCEP.

### Methods:

We studied three patients undergoing intracerebral EEG monitoring with electrodes implanted in the central region. We performed single-pulse DES (1-3mA, 1ms, 0,2Hz) and paired-pulse DES using 6 interstimulus intervals (5, 15, 30, 50, 100 and 200ms) in the motor cortex with concomitant recording of CCEPs and MEPs in contralateral muscles. Finally, a navigated TMS paired-pulse session targeted the intracranial stimulation site to record TMS-induced MEPs.

### Results:

MEP modulations elicited by paired-pulse TMS and intracerebral DES proved similar in all patients. CCEP modulations elicited by paired-pulse intracerebral DES usually showed a pattern comparable to that of MEP, though a different pattern could be observed occasionally.

### Conclusion:

Paired-pulse intracerebral DES seems to involve excitatory and inhibitory mechanisms similar to paired-pulse TMS and allows the recording of intracortical inhibition and facilitation modulation on cortico-cortical connections.

## A. Introduction

Paired-pulse (PP) paradigms are commonly employed to assess *in vivo* the excitability of intracortical circuits using transcranial magnetic stimulation (TMS) of the primary motor cortex [2,44,127]. This approach involves the delivery of a conditioning stimulus (CS) at various interstimulus intervals (ISIs) prior to a test stimulus (TS), resulting in a decrease or increase of the conditioned MEP amplitude, respectively termed intracortical inhibition (ICI) and intracortical facilitation (ICF). However using MEPs as an output measure is not relevant for the investigation of non-motor cortices.

Recently, an alternative approach has been developed where TMS is combined with EEG allowing recordings of TMS-evoked EEG potentials (TEPs) at the cortical level [67,70]. Using a PP paradigm, a limited number of TMS-EEG studies recorded long-interval ICI in the motor cortex [73,75] as well as in prefrontal [78] and parietal regions [77]. However, several issues are still unresolved. The physiological substrates of TMS-induced EEG responses are incompletely understood [70]. Furthermore, TMS as well as scalp EEG are characterized by a fairly low spatial resolution and therefore, are suboptimal for studying interactions between spatially restricted cortical structures [2].

Low frequency direct electrical stimulation (DES) performed during intracerebral EEG (icEEG) recordings in patients with drug-resistant focal epilepsy allows the investigation of cortico-cortical evoked potentials (CCEPs) with a high temporal and spatial resolution [128]. CCEPs can be used to study cerebral connectivity but might also show differences in the morphology and amplitude of the evoked responses between epileptogenic and non-epileptogenic cortical regions [111,112]. Investigating the modulations of CCEPs with a PP paradigm might thus represent a useful tool to investigate cortical excitability, especially between distant-connected cortical areas. A limited number of studies applied PP intracranial DES and showed that DES-induced MEPs [8,124] or loco-regional CCEPs [123,125] could be complexly modulated. However, none of them compared both types of responses within the same subjects and the impact of PP DES on distant cortico-cortical connections has never been investigated. Furthermore, the measurement and interpretation of CCEPs elicited by PP stimuli raised methodological issues, primarily related to the potential overlap between the late phases of the response to the CS with the TS response [73,123]

In order to investigate whether PP intracranial DES could be used to assess the excitability of functional cortico-cortical connections, we conducted a study in three patients who underwent icEEG recordings. Our primary objectives were (i) to confirm that the well-established modulations of MEPs following PP paradigms using TMS remain similar using DES in the primary motor cortex, and (ii) to evaluate if a similar pattern could be observed in distant cortico-cortical connections through modulations of CCEPs.

## B. Material and Methods

### 1. Patients

We recruited three patients (all male, age 19-29 years) with drug-resistant focal epilepsy who underwent icEEG recordings during presurgical evaluation (table 3) and fulfilled the following inclusion criteria: 1) presence of at least one electrode within the primary motor cortex allowing reproducible and visually detectable DES-induced myoclonus in one contralateral limb, 2) primary motor cortex not part of the epileptogenic zone, 3) written informed consent from the patient to participate to the study that was approved by ethics committee (CPP Sud-Est IV n°14/048) and competent authority (ANSM n° B140705-31).

Brain MRI was normal in patient #1 and #3. Patient #2 had previously undergone left parieto-occipital cortical resection targeting type IIB focal cortical dysplasia. However, the resection of the dysplasia was not complete and seizures recurred few months after surgery. After a follow-up of five years, icEEG was planned in order to investigate if a second cortical resection could be proposed.

Table 3 - Patients characteristics

	Age	Seizures semiology	MRI	Antiepileptic medication	Number of implanted electrodes (recording leads)	Lobes investigated	Epileptogenic zone as determined after icEEG exploration
<b>Patient 1</b>	26 yo	déjà-vécu experience, right ear buzz followed by loss of contact, right dystonia, head rotating towards the right side. Frequent bilateralization	Normal	Lacosamide Levetiracetam Oxcarbazepine Clobazam	16 (172)	Temporal, Frontal, Parietal, Occipital, Insula (left)	Left superior temporal gyrus
<b>Patient 2</b>	29 yo	Right dystonia without loss of contact.	Left parieto-occipital surgery cavity (type IIB cortical dysplasia cortectomy)	Eslicarbazepine Phenobarbital Carbamazepine	8 (102)	Frontal, Parietal, Occipital (left)	Anterior part of the residual cavity (left parietal lobe)
<b>Patient 3</b>	19 yo	loss of contact, pain, choking feelings, left limb and facial clonism	Normal	Carbamazepine Topiramate Lacosamide	14 (164)	Temporal, Frontal, Parietal, Occipital, Insula (right)	Right frontal opercular cortex

## 2. Intracerebral EEG procedure

IcEEG was performed according to the method described by Talairach and Bancaud [129] and routinely used in our department [130]. The brain regions to be investigated were determined for each patient, based on individual presurgical data, and most likely origin of seizure onset. In general, about one third of the electrodes target the most likely zone of seizure onset, whereas the remaining electrodes probe alternative but less likely hypotheses, or help to define the borders of the epileptogenic zone.

Electrodes were 0.8 mm in diameter and included 5 to 18 recording leads 2 mm in length, 1.5 mm apart (Dixi Medical, Besançon - France). They were implanted stereotactically, perpendicular to the mid-sagittal plane. The exact location of each electrode and recording lead was verified on a post-implantation MRI.

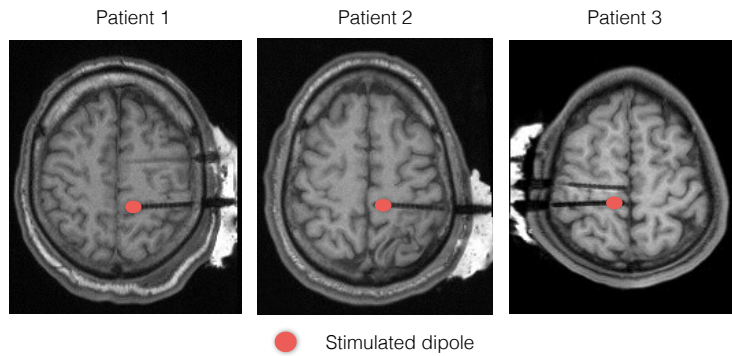
A total of 8, 14 and 16 electrodes were implanted in patient #1, #2 and #3, respectively, including 1 electrode targeting the primary motor cortex in each of them. No morbidity was related to electrodes implantation or icEEG recordings. However, patient #3 suffered from intracerebral hematoma that developed few days after electrodes removal and required craniotomy because of intracranial hypertension. He demonstrated left hemiparesis in the post-operative period that progressively improved. After a follow-up of 6 months, the neurological exam only showed mild left facial palsy.

The results of icEEG exploration, together with that of non-invasive investigations, indicated that the epileptogenic zone was located within the left superior temporal gyrus in patient #1, the left superior parietal lobule (margins of the first surgery cavity) in patient #2 and within the right frontal opercular cortex in patient #3.

## 3. Intracerebral stimulation

### a) Stimulation protocol

DES was performed at least 3 hours apart from an epileptic seizure, while patients were resting lying in bed. The stimulated dipoles were all located in the mesial and superior part of the central region (figure 6), where DES induced myoclonus in contralateral upper and proximal lower limbs. After an exploratory phase, surface EMG electrodes were placed on the muscles where the MEPs were of highest amplitude. IcEEG and EMG were concomitantly recorded using a video-EEG monitoring system (Micromed, Treviso - Italy) at a sampling rate of 1,024Hz. The EMG signal was amplified, filtered with a 20Hz-200 Hz band-pass filter and stored for off-line analysis.



**Figure 6 - Intracranial stimulation sites**

Transversal FLAIR-weighted MRI scans of the three patients showing that the stimulated electrode leads (red dot) were all located in the inner and upper part of the central region

DES were produced by a current-regulated neurostimulator (Micromed, Treviso - Italy). Square pulses of current were applied between 2 adjacent contacts (bipolar stimulation). We used monophasic pulses of 1ms duration with a 0,2 Hz stimulation rate. Such stimulation is known to deliver current within 5 mm around the stimulated dipole [87]. The 0,2Hz frequency, commonly used in TMS and intracranial DES protocols, doesn't induce habituation during repetitive stimulations. All the parameters used during the study ensured a charge density below the maximal safety limit of  $60 \mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{phase}$ , in order to avoid tissue damage [88].

Two stimulation protocols were successively applied in each patient: (i) single-pulse stimulations (SP) in order to acquire baseline unconditioned MEPs and CCEPs and assess which cortical regions were functionally connected with the primary motor cortex, as reported in previous studies [100,101,104,107,110]; (ii) paired-pulse stimulations (PP) in order to study if modulation of cortical excitability could be detected at the MEP and/or the CCEP level.

#### (1) Single-pulse stimulation

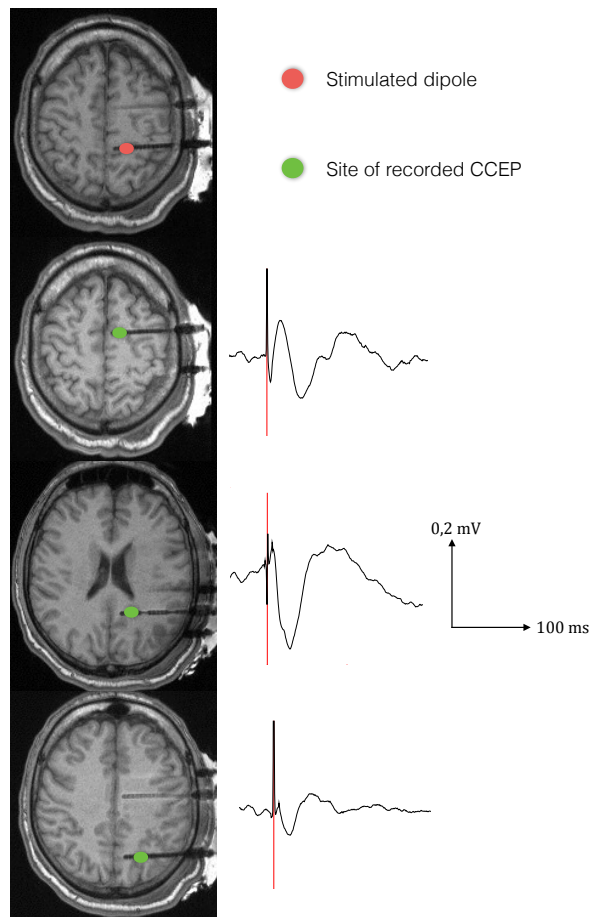
The SP stimulation protocol was similar to that used in previous studies [100,101,104,107,110]. Two blocks of 10 SP stimulations were performed for each stimulated dipole. The intensity was determined as the lowest intensity providing reproducible MEPs, in order to minimize the patient's discomfort related to the triggered myoclonus.

#### (2) Paired-pulse stimulation

6 blocks of 10 PP stimulations were performed using 5, 15, 30, 50, 100 and 200ms ISI. Stimulation intensity was identical to the SP stimulation sets'.

## b) Data analysis

### (1) Single-pulse stimulation



**Figure 7 - Cortico-cortical evoked potentials induced by direct electrical stimulation of the primary motor cortex in patient 1**

Transversal FLAIR-weighted MRI scans of patient 1 showing the location of the stimulated dipole (red dot) and of some responding regions (green dot) with their corresponding CCEP in the superior frontal gyrus, the posterior cingulate and the lateral parietal cortex

Data were analyzed with *BrainVision Analyser* version 2.0.4.368 (Brain Products, Gilching – Germany). We first performed an automatic detection of the pulse artifact generated on the stimulated contacts, and verified visually the accuracy of the trigger markers. These markers were then used for averaging each block of consecutive stimulations. Noisy trials containing artifacts or epileptiform discharges were excluded. Analysis was performed on the average of each stimulation block. CCEPs were searched on all the recorded cortical regions using a bipolar montage of adjacent contacts. The first 10ms after each electrical pulse were not evaluated due to the presence of the stimulation artifact. CCEPs consisted of an early bi- or polyphasic component (10-50ms) generally followed by a slow wave (50-500ms) [95,105] (figure 7). CCEPs were considered significant when reproducible on the two SP series with amplitude at least

twice superior that of background activity [104]. When a CCEP was recorded on several adjacent dipoles within the same brain structures, the dipole with maximal amplitude was selected for analysis.

Peak-to-peak amplitude and delay until return to baseline were measured for all MEPs and CCEPs. The latency was set at the first peak for CCEPs and at the beginning of the MEP waveform.

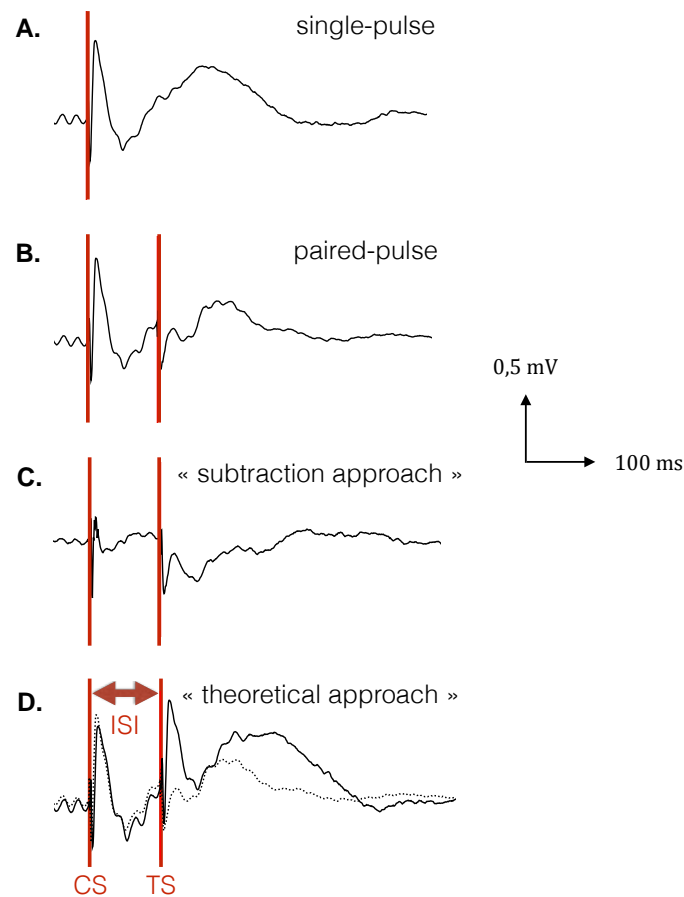
## (2) Paired-pulse stimulation

The impact of PP stimulation was evaluated for each ISI by comparing the peak-to-peak amplitude of the conditioned and the unconditioned response. The peak-to-peak amplitude of the conditioned response was expressed as a percentage of the unconditioned response amplitude. When the percentage was below 80%, CS was considered to have induced ICI; when above 120%, CS was considered to have induced ICF; when TS amplitude was between 80 and 120%, CS was considered as having no effect.

CCEPs may have different amplitude, morphology and duration across the recorded cortical regions and return to baseline may take over 300ms for some connections. These properties implied that in most PP stimulation blocks, TS was delivered before return to baseline. In order to correct the overlap of CS and TS responses and to be able to estimate the response specific to the TS, we used two different methods:

- Method #1 corresponded to that used in a recent PP TMS-EEG study [73]. For each PP stimulation block, we subtracted the average unconditioned response from the conditioned response, aligned to the time of the CS, in order to estimate the response specific to the TS, without the residual CS activity (figure 8C).
- In method #2, we used “theoretical PP potentials” similarly to other PP TMS-EEG studies [71]. These theoretical responses were produced by adding a second identical SP waveform after the ISI duration. Thus, theoretical PP potentials showed what would be observed if the CS had no effect on the TS response (figure 8D). Observed and theoretical TS potentials could then be compared, which offered the advantage to verify whether the observed response presented additional or missing components.

As shown in supplementary figure S1, the CCEP modulations obtained with method #2 were similar to those observed with method #1 and presented in figure 11. In this context, all further data will be presented using method #1.



**Figure 8 - Methodological approaches to study paired-pulse cortico-cortical evoked potential modulation**

Each vertical red line represents the stimulation delivery: test stimulus (TS) alone for the single-pulse waveform; conditioning (CS) and TS separated by an interstimulus interval (ISI), here 100ms, for the paired-pulse waveforms.

**A :** Single-pulse stimulation induced a CCEP, which may last several hundreds milliseconds before return to baseline is reached.

**B :** During paired-pulse stimulation, the TS response and the CS residual activity coalesced into a single waveform, which prevented its direct comparison to the single-pulse potential.

**C :** To circumvent this issue, two approaches were employed: the “subtraction approach” consisted in subtracting the average single-pulse potential to the paired-pulse waveform in order to compare the corrected conditioned response to the unconditioned response.

**D :** An alternative “theoretical approach” consisted in adding an identical unconditioned response after the ISI duration to create a waveform estimating what would be recorded if the CS had no influence on the TS response: the observed TS potential (dashed line) could then be compared to the theoretical TS response.

Concerning MEPs, this overlap issue was only relevant for the shortest ISI (5ms). In this case, the unconditioned potential was subtracted from the conditioned potential so as to reveal the true size of the response to the TS: the resulting waveform was then compared to the unconditioned response amplitude [26].



## 4. Transcranial Magnetic Stimulation

### a) Stimulation protocol

In order to assess whether the MEPs modulations observed with PP-DES were similar with those obtained using PP-TMS, a stimulation session using PP-TMS-EMG was performed a few weeks after icEEG recordings in patients #1 and #2. This procedure could not be performed in patient #3 due to the intracerebral hematoma that developed few days after electrodes removal.

TMS was performed using a magnetic stimulator (Mag-Pro X100, Medtronic, Minneapolis, Minnesota - USA) inducing biphasic pulses via a butterfly coil.

Before the TMS experiment, 3D T1-weighted MRIs were obtained to allow its coregistration with the TMS neuronavigation system. The coil was positioned to target the region where the DES were delivered during icEEG and fixed using an adjustable arm. MEPs were recorded using a standard EMG machine and surface electrodes. Resting motor threshold (rMT) was determined using a relative frequency method [2,25]. Briefly, starting from a stimulus intensity of 40% maximal stimulator output (MSO) intensity was gradually increased in steps of 5% MSO until MEPs of  $>50 \mu\text{V}$  were consistently elicited. Thereafter, stimulus intensity was decreased in steps of 1% MSO until the lowest intensity that elicited MEPs of  $>50 \mu\text{V}$  in 5 out of 10 stimuli was reached. The intensity used for all the stimulations (SP, CS and TS) was set at 120% of the rMT to reproduce the supra-motor intensity of the intracerebral stimulations. TMS pulses were applied during muscular rest in blocks of 10, approximately every 5s. We investigated the same ISIs as those tested during the intracerebral protocol.

### b) Data analysis

Analysis was performed on the average of each stimulation block with the same methodology used for intracerebral PP stimulation.

## C. Results

### 1. Single-pulse intracranial stimulation

MEPs were recorded in the deltoid and psoas muscles in the three patients, at 3 mA in patients #1 and #2 and at 1mA in patient #3.

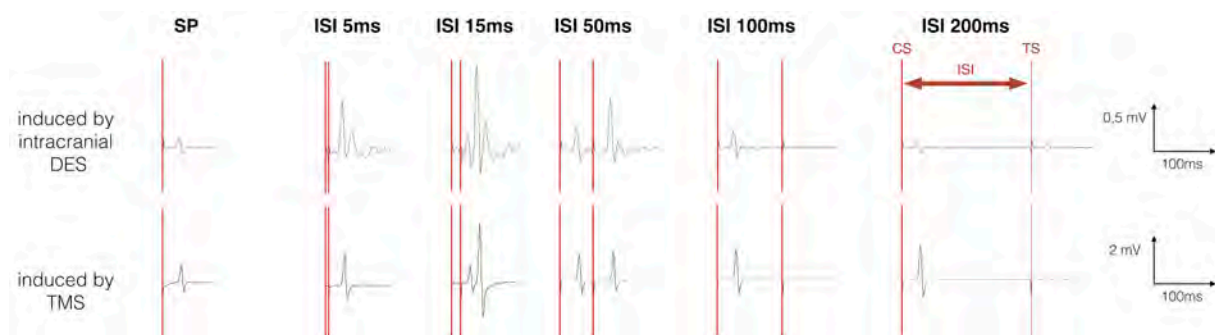
A total of 90 cortico-cortical connections between the primary motor cortex and other recorded brain areas were tested in the three patients, 10 of which (11%) gave rise to significant CCEPs (5 in patient #1, 3 in patient #2 and 2 in patient #3). Recorded CCEPs typically corresponded to biphasic early responses, with an average  $\pm$  SD latency of the first peak of  $27 \pm 23$  ms (range 11–89 ms). Return to baseline was observed after an average  $\pm$  SD latency of  $240 \pm 94$  ms (range 120–390ms). Five of the 10 connections were regional, involving the post-central gyrus and the paracentral lobule. The other five involved the superior frontal gyrus, the lateral parietal cortex and the anterior and posterior cingulate cortex. None of these connections were included in the epileptogenic zone (table 3).

### 2. Paired-pulse stimulation

#### a) Motor evoked potentials

In patients #1 and patient #2, the MEPs modulation pattern elicited by PP intracranial DES and TMS was identical (figure 9). ICF was recorded for all stimulation blocks using ISI from 5 to 50ms; MEPs' amplitude was always greater for ISI 15 and 30ms than for ISI 5 and 50ms. ICI was observed for ISI 100 and 200ms; MEPs' amplitude was always lower for 100 than for 200ms.

In patient #3, who only undertook the intracerebral DES session, MEPs' modulation was similar to that described in the two other patients, except for ISI 5 and 50ms where no ICF was observed.



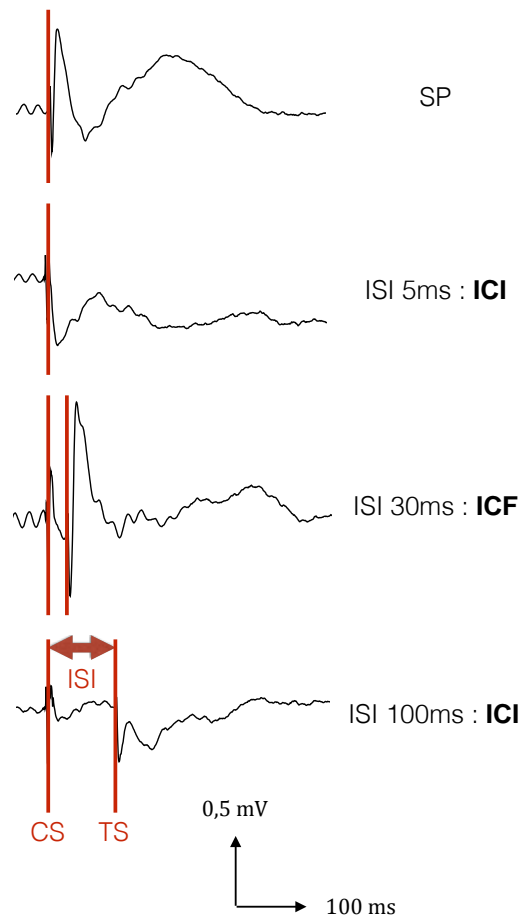
**Figure 9 - Motor evoked potentials elicited in the psoas muscle by intracranial direct electrical stimulation and by MRI-navigated transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patient 2**

Each vertical red line represents the stimulation delivery for the conditioning (CS) and test stimulation (TS). 6 conditions are shown: single-pulse, paired-pulse using interstimulus intervals (ISIs) ranging from 5 to 200ms.

Intracortical facilitation (ICF) was observed for ISI below 50ms, with a maximum for the ISI 15ms, and inhibition (ICI) for ISI above 100ms.

### b) Cortico-cortical evoked potentials

The 10 significant CCEPs were modulated by PP stimulations (figures 10-11). Across the six ISIs tested over the 10 significant CCEPs (i.e. 60 blocks), 14 blocks showed an ICI (23%), 17 an ICF (28%), while the remainder 29 (49%) failed to demonstrate a significant change in CCEPs (table 4).



**Figure 10 - Modulation of cortico-cortical evoked potentials induced by paired-pulse intracranial direct electrical stimulation recorded in the superior frontal gyrus in patient 3**

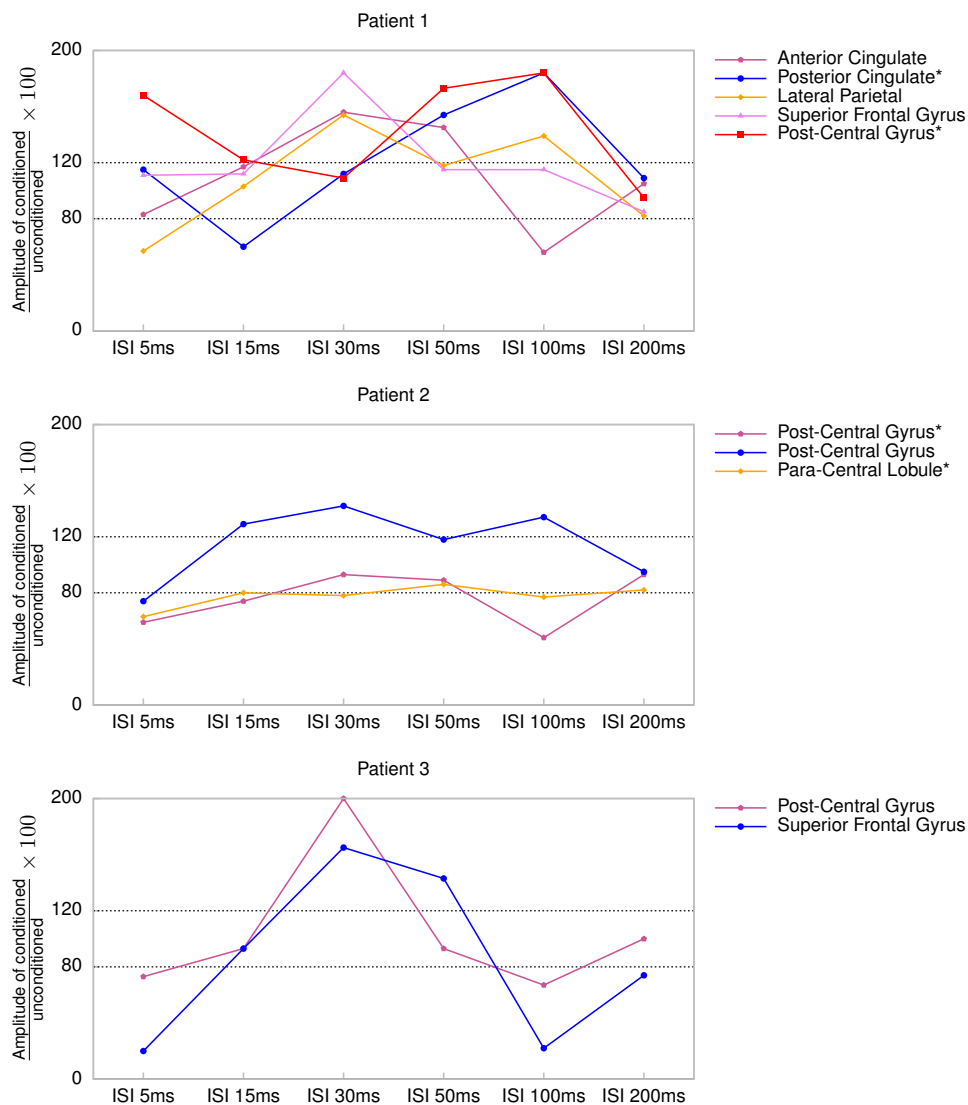
The paired-pulse waveforms were corrected using the subtraction approach allowing the comparison of the conditioned to the unconditioned response. In this connection, inhibition (ICI) was observed with the ISIs 5 and 100ms and facilitation (ICF) with the ISI 30ms.

A similar pattern as the one observed for MEPs was noted for six of the 10 cortico-cortical connections (60%) with a progressive switch from ICI to ICF then ICI before return to baseline (table 4 and figure 11). However, the four remaining connections behaved differently and as detailed in figure 11, CCEP modulation could vary across cortico-cortical connections for a same ISI and could differ from the concomitant MEP modulation. For instance, at ISI 15ms a clear-cut ICF was recorded on MEPs in all patients whereas ICF was seen in 2/10 CCEPs. Similarly at ISI 100ms, ICI was prominent on MEPs while 4/10 CCEPs presented ICF. We did not observe differences between loco-regional and distant cortico-cortical connections.

ISI (ms)	5	15	30	50	100	200	TOTAL
ICF	10%	20%	60%	40%	40%	0%	28%
No effect	40%	50%	40%	60%	10%	90%	49%
ICI	50%	30%	0%	0%	50%	10%	23%

**Table 4 - Modulation observed for each interstimulus interval across the ten cortico-cortical evoked potentials, using the subtraction approach**

Blue cells represent the most representative effect for the given ISI



**Figure 11 - Paired-pulse modulation of the amplitude ratio across the 10 cortico-cortical evoked potentials**

Each line represents one of the 10 CCEPs among the three patients. Each dot represents, for a given interstimulus interval, the amplitude ratio between the conditioned potential, corrected with the subtraction approach, and the unconditioned potential. Ratios below 0,8 corresponded to an intracortical inhibition (ICI) and ratios above 1,2 to an intracortical facilitation (ICF). For ratios between 0,8 and 1,2 CS was considered as having no effect. CCEPs that behaved differently than the others are marked with a star.

## D. Discussion

While PP paradigms are routinely used in TMS studies in order to investigate cortical excitability *in vivo*, its applicability through DES in patients undergoing icEEG remains largely unknown. A limited number of studies previously applied PP paradigms through DES [8,123–125] but their differences in terms of stimulation protocols and methods of analysis limited comparisons and general conclusions. The primary objective of the present study was to reassess the feasibility of intra-cranial PP stimulations and specifically to address methodological issues. Focusing on PP stimulations within the primary motor cortex in order to compare DES with TMS at individual patient level, we showed that (i) a PP paradigm applied with intracerebral DES can elicit cortical excitability changes, reflected in MEPs as well as loco-regional and distant CCEPs modulation, (ii) MEPs modulation was similar between TMS and intracerebral DES when using comparable stimulation parameters, and (iii) the most frequent CCEP modulation pattern was similar to those observed with MEPs, though differences were also observed.

MEPs modulation by PP stimulation was similar following TMS and DES of the primary motor cortex. In the two patients of the present study who underwent both TMS and DES, PP stimulation resulted in a ternary pattern (figure 9) highly consistent with TMS literature in healthy volunteers [26,27,30,2]. These studies indicated that regardless of CS intensity, ISI from 10 to 50ms elicit ICF and that ISI above 100ms elicit ICI, followed by Late Cortical Disinhibition [2]. For ISI below 6ms or between 60-90ms, modulation is markedly influenced by CS intensity: ICI is recorded when CS is infra-motor threshold while ICF could be recorded when CS is at-threshold or low supra-threshold intensities for some ISIs. Similar results were also reported in the two studies that investigated the characteristics of MEPs induced by DES of the primary motor cortex and their modulation by PP paradigm [8,124]. Both studies recorded ICI with ISI 1-5ms and ICF with ISI 10-30ms, using infra-motor threshold CS intensity for short intervals and they recorded ICI with ISI 50-300ms, using supra-motor threshold CS. However, none of the investigated patients included in these latter underwent both PP-DES and PP-TMS.

Modulation of CCEPs using PP intracranial DES has been evaluated in few studies. Wilson et al. reported PP stimulation of mesio-temporal structures in patients with refractory mesio-temporal epilepsy investigated with bilateral depth electrodes, using supra-threshold CS and ISI from 20 to 800ms [123]. PP stimulation mainly resulted in ICI of local responses whereas ICF was rarely observed and generally recorded at ISI 50ms. In contrast, Matsumoto et al. reported PP stimulation of the primary motor cortex, applied during electrocorticography in a single patient with a focal cortical dysplasia located in the foot area of the left motor cortex [125]. The authors used subthreshold CS intensity and observed ICI of local CCEPs with ISI 1-2ms and ICF

with ISI 20ms. These two studies therefore indicated, as the present study, that CCEPs modulation induced by PP-DES might follow a pattern similar to the one observed for MEPs. It should however be noted that they only investigated loco-regional connections.

Most importantly, previous studies using PP intracranial DES did not consider the potential impact of the late phase of the response to CS on the TS, and CS and TS responses were directly compared without correction [123]. Management of the potential overlap between the late phases of the response to the CS with the TS response is however one of the major issues of PP paradigms. TS delivered before return to baseline activity after CS might significantly modify the morphology of the response, especially for short ISIs, resulting in misinterpretation of the direction of the modulation (i.e. ICI or ICF). In TMS-EMG studies, the muscular response is brief and usually biphasic. Return to baseline is reached between 50 and 100ms. In contrast, CCEPs are long and polyphasic responses, and return to baseline is observed after 300ms [131], properties similar to those reported for TMS-evoked EEG potentials [68]. In TMS-EMG approaches, the most widely used protocols for ISIs below 100ms consist in applying infra-motor CS intensities that do not induce myoclonus (usually set at 80% of the rMT), which circumvent MEPs' superposition [2,30]. The conditioned response is then compared to an unconditioned response acquired separately [2,44]. A less common PP protocol, named "short-interval ICF", uses supra-motor intensities for both stimuli with ISI under 5ms [26,27]. Here, conditioned responses are considered facilitated if their amplitudes are at least twice the amplitude of the unconditioned potential. In our study, lowering the intensity of the CS was not appropriate because, as reported in TMS-EEG studies [68], the use of stimuli below motor threshold still elicits clear-cut evoked EEG responses in some regions. Furthermore, the intensity threshold to elicit a CCEP can be different from a cortico-cortical connection to another [111]. In addition, TMS-EEG studies over the primary motor cortex showed that early and late TMS-evoked EEG potentials were differentially modulated by alteration of stimulation intensities [75], reinforcing the view that using the same intensity for both CS and TS might limit risk of bias. Accordingly, we used two alternative approaches similar to that developed in TMS-EEG studies that used "long-interval ICI" protocols to record primary motor and dorso-lateral prefrontal cortices responses [73,76,78]. They applied supra-motor threshold CS and TS with 100ms ISI. In order to avoid responses overlap during analysis, they subtracted the unconditioned average potentials persisting after 100ms to the conditioned TS response [73].

Several limitations of our study need to be acknowledged. First, this study was essentially exploratory and the number of patients as well as the number of tested connections remained limited. Although we did not observe differences between loco-regional and distant cortico-

cortical connections, we could not exclude that modulation might differ across brain regions. In addition, stimulation was restricted to the primary motor cortex. Whether or not our paradigm and/or method of analysis might be applied in other brain areas remains to be investigated. A second issue relates to the fact that icEEG-based studies of functional connectivity are necessarily performed in patients with epilepsy whose brain connections and excitability might be altered. The 10 connections investigated in the current study were not included in the seizure onset zone. These efferent connections were consistent with the motor system organization [132] and other electrocorticographic studies [125,133] in which primary motor cortex stimulation elicited large CCEPs in adjacent pre- and post-central electrodes, and smaller CCEPs in premotor, lateral parietal, supplementary motor areas and in cingulate gyrus. However, we cannot exclude the possibility that the modulation pattern observed was impacted by epilepsy or the use of antiepileptic drugs.

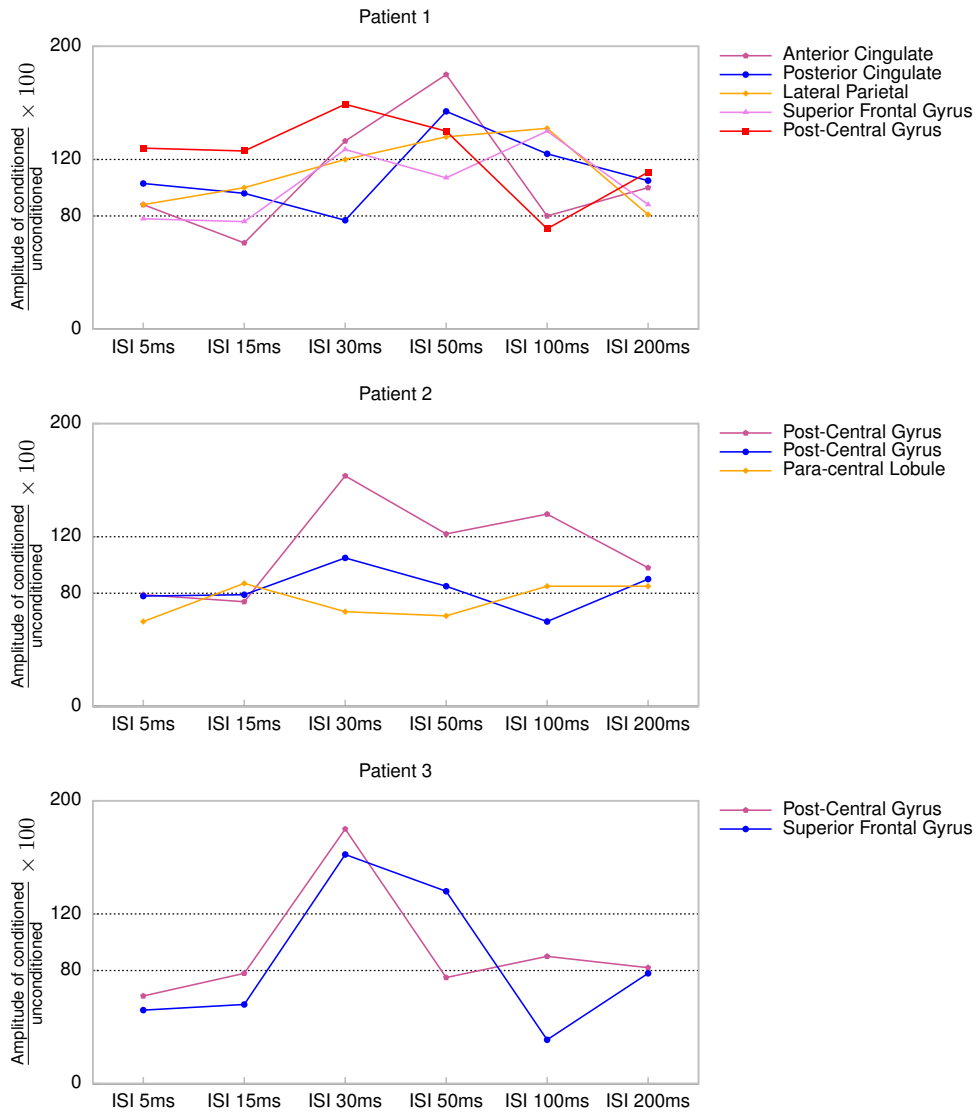
In fact, the potential differences of modulation patterns between the brain areas located outside and within the epileptogenic zone represent an important open question. Previous studies reported that SP stimulations can induce late epileptiform responses [4,116] or high frequency oscillations [121] that might help localizing the epileptogenic zone during presurgical evaluation. Furthermore, some PP-TMS-EMG studies in drug-naïve focal epilepsy patients thus showed a significant reduction of ICI, predominant on the hemisphere containing the epileptogenic zone [45,48]. In this context, one might hypothesize that intracranial PP stimulation might be used to study the epileptogenic zone's excitability mechanisms and delineation. As a matter of fact, Matsumoto et al. [125] as well as Wilson et al. [123] found complex but significant differences of PP modulation between epileptogenic and non-epileptogenic loco-regional connections. It might therefore be interesting to evaluate in future studies if the stimulation paradigm and method of analysis reported here might improve the epileptogenic zone evaluation.

## E. Conclusion

PP intracranial DES seems to involve similar excitatory and inhibitory mechanisms to PP-TMS and allows recording ICI and ICF modulation on cortico-cortical connections. However, their interpretation is complex and might differ across the cortical regions explored.

**Acknowledgments :** We wish to thank Taïssia LELOKOV-BOISSARD for her precious help during the TMS recordings.

**Disclosure :** The authors have no disclosure to declare regarding the present study.



**Supplementary figure S1 - Paired-pulse modulation of the amplitude ratio across the 10 cortico-cortical evoked potentials, using the theoretical approach**

Similarly to figure 11, each line represents one of the 10 CCEP among the three patients. Each dot represents, for a given interstimulus interval, the amplitude ratio between the recorded conditioned potential and the theoretical test stimulus potential.

Ratios below 0,8 corresponded to an intracortical inhibition (ICI) and ratios above 1,2 to an intracortical facilitation (ICF). For ratios between 0,8 and 1,2 CS was considered as having no effect.



## V. Brève discussion générale

Nous avons ainsi montré que le paradigme des « paired-pulse » appliqué aux DES intracrâniennes semble mobiliser des mécanismes similaires à ceux mis en jeu en TMS-EMG, il permet d'étudier la connectivité cérébrale effective et les mécanismes intracorticaux impliqués dans la modulation de l'excitabilité corticale. Outre l'intérêt physiologique, l'approche « paired-pulse » intracrânienne pourrait participer à l'étude de l'EZ et des anomalies de l'excitabilité corticale dans l'épilepsie.

### A. Avantages et inconvénients de l'approche intracrânienne

L'étude des modifications des CCEPs induites par les DES « paired-pulse » offre de nombreux avantages. Contrairement aux approches TMS-EMG, qui ne peuvent étudier que la réponse du cortex moteur primaire, ou TMS-EEG, qui enregistrent une réponse corticale globale où sont entremêlées les activités de multiples régions cérébrales, l'approche intracrânienne permet de stimuler et enregistrer l'ensemble des régions corticales, profondes et superficielles, avec une précision spatiale millimétrique. Par ailleurs, la DES intracrânienne ne produit aucun son et n'induit pas de contraction musculaire faciale parasite, contrairement à la TMS. A basse fréquence, elle n'induit aucun symptôme et n'est pas perceptible pour le patient – mis à part pour les régions motrices ou sensorielles primaires dont la stimulation peut déclencher une myoclonie, des phosphènes, des acouphènes ou des paresthésies -. Ainsi, les réponses intracrâniennes recueillies peuvent être considérées comme spécifiques de l'activation de la région stimulée.

Comme évoqué dans les deux articles, le pendant négatif de la précision spatiale de l'approche intracrânienne est la perte de la vision d'ensemble de l'activité cérébrale. En effet, chaque contact d'une électrode profonde enregistre un rayon de deux millimètres et un schéma d'implantation d'icEEG comporte généralement une dizaine d'électrodes soit une centaine de contacts. Du fait de ce faible échantillonnage, seuls quelques centimètres cubes sont enregistrés et les activités induites dans les régions non implantées restent inconnues [3]. Il est donc difficile de déterminer si le CCEP recueilli au sein d'une région comportant peu d'électrodes provient d'un générateur cortical de petite taille ou traduit au contraire l'activité d'une large région cérébrale. Par ailleurs, à l'inverse des électrodes musculaires ou de scalp qui sont placées de manière standardisée et reproductible, les schémas d'implantations icEEG sont personnalisés et doivent rendre prudentes les comparaisons inter-individuelles. Enfin, les enregistrements icEEG étant réalisés chez des patients épileptiques, il est difficile d'affirmer que les données fournies par les stimulations cérébrales reflètent des réactions « normales » du système nerveux central, ne serait-ce que par l'action des molécules antiépileptiques dont l'influence sur les résultats des stimulations « paired-pulse » a été prouvée en TMS-EMG et TMS-EEG [24].

## B. Que retenir des précédentes études « paired-pulse » intracrâniennes ?

Tableau 5 – Caractéristiques des précédentes études DES intracrâniennes « paired-pulse »

Etudes	Nb de sujets	Région stimulée	Région enregistrée	Type d'électrode	Intensité seuil	Intensité CS	Intensité TS	ISI étudiés
Wilson et al, 1998	20	hippocampe et voie perforante	hippocampe	profondes	intensité pour obtenir une réponse maximale	50 % Seuil		20, 50, 100, 200, 400, 800
Matsumoto et al, 2005	1	aire S1 du pied (lésion) et main (contrôle)	région centrale	sous-durales	intensité minimale pour obtenir un CCEP	50 % Seuil	Seuil + 0,5 mA	1, 2, 4, 8, 10, 20, 40, 80, 100

Un petit nombre d'études ont appliqué le paradigme des « paired-pulse » aux DES intracrâniennes (tableau 5).

Wilson et al. ont étudié vingt patients présentant une épilepsie temporelle interne pharmacorésistante et bénéficiant d'un enregistrement icEEG comportant des électrodes au sein des régions temporo-mésiales bilatérales [123]. Ils ont réalisé des DES « single » et « paired-pulse » au sein de la voie perforante et de la formation hippocampique, en recueillant un CCEP au sein de l'hippocampe homolatéral à la stimulation. Cette approche leur a ainsi permis de comparer des structures épileptogènes aux structures homologues non-épileptogènes controlatérales. L'intensité des CS et TS était identique, fixée à 50% de l'intensité permettant d'obtenir un CCEP d'amplitude asymptotique. Les auteurs ont montré des différences significatives pour les ISIs inférieurs à 100ms entre coté non épileptogène et coté épileptogène : l'ICI y apparaît augmentée lors de la stimulation de la voie perforante et diminuée lors de la stimulation intra-hippocampique (figure 12). Il faut souligner que l'analyse des modulations ne comportait pas de correction de la superposition des réponses de chaque stimulation.

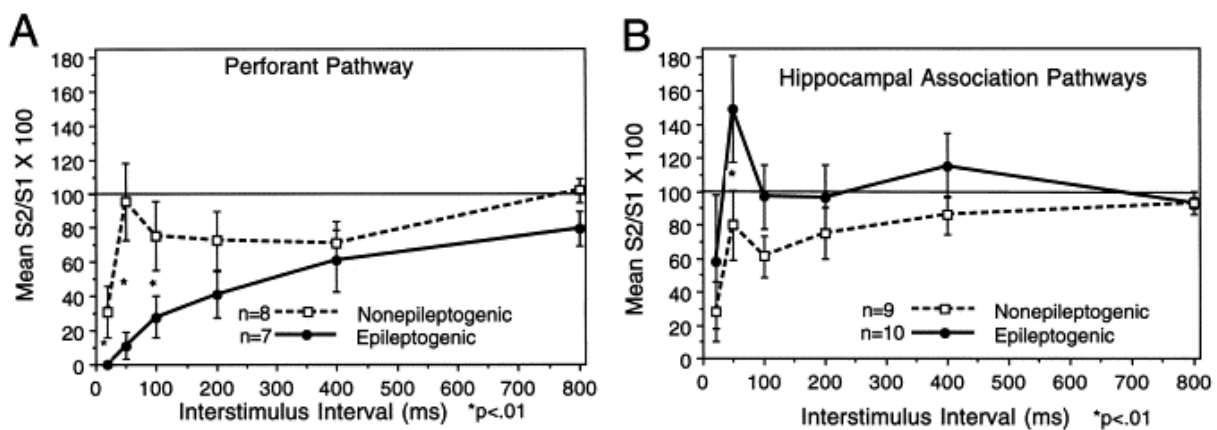
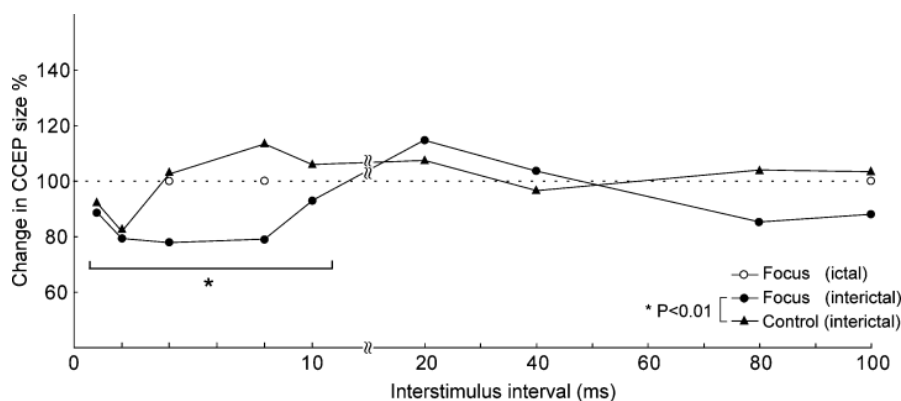


Figure 12 issue de Wilson et al. [123] - Ratios d'amplitude entre les réponses évoquées au sein de l'hippocampe par la stimulation de la voie perforante (A) et de la formation hippocampique (B) pour le lobe épileptogène (trait plein) et le lobe non-épileptogène (pointillé).

Matsumoto et al. ont étudié un patient présentant une dysplasie corticale focale située au niveau de la région du pied du cortex central droit et responsable d'une épilepsie pharmacorésistante [125]. Au cours d'un enregistrement icEEG en grid, des DES « single » et « paired-pulse » ont été réalisées sur la lésion et sur une région contrôle (région centrale de la main). Les réponses étaient recueillies sur les électrodes sous-durales adjacentes à la stimulation et les modulations étaient étudiées sur le CCEP le plus ample. Le CS était inférieur à l'intensité minimale permettant d'obtenir des CCEPs, ce qui évitait donc la superposition des réponses aux CS et aux TS. Les auteurs ont ainsi montré une ICI plus importante au sein de la lésion pour les ISIs 1-10ms par rapport au site contrôle (figure 13). De manière intéressante, quelques stimulations ont pu être effectuées au sein de la lésion au cours d'une crise et ont montré une augmentation de l'amplitude des CCEPs en « single-pulse » et une perte de l'ICI en « paired-pulse ».



**Figure 13 issue de Matsumoto et al. [125]** – Ratios d'amplitude entre les réponses non conditionnée et conditionnée mesurées sur le potentiel évoqué cortico-cortical de voisinage le plus ample, après stimulation de la lésion (focus) et de la région contrôle. Il existe une différence significative entre les deux régions pour les ISIs < 10ms.

Les résultats des ces deux études sont interprétés comme traduisant la coexistence au sein des structures épileptogènes d'une augmentation « compensatrice » de l'ICI et d'une hyperexcitabilité corticale, majorée en période peri-ictale.

## C. Et maintenant ?

### 1. Des problématiques physiologiques à résoudre

L'article 2 a posé les bases méthodologiques des DES « paired-pulse » intracrâniennes pour l'étude de l'excitabilité des connexions fonctionnelles cortico-corticales, mais de nombreuses questions restent en suspens. Tout d'abord, notre étude a montré que les connexions pouvaient se comporter différemment les unes des autres pour un même patient ; elle contient cependant un trop petit nombre de connexions homologues pour permettre de déterminer s'il existe un pattern de modulation de CCEPs spécifique d'un type de connexion. De même, le fait que la DES « paired-pulse » d'autres régions corticales puissent induire des modulations des CCEPs

similaires n'a pas été formellement prouvé. Cette hypothèse est cependant hautement probable au vu de la littérature TMS-EEG [78] et de nos résultats préliminaires sur les régions temporo-mésiales, non présentés ici.

L'étude « paired-pulse » (CPP Sud-Est IV n°14/048 - ANSM n° B140705-31) menée dans l'unité de neurologie fonctionnelle et d'épileptologie du CHU de Lyon a inclus à ce jour 26 patients dont la moitié a pu bénéficier des stimulations « paired-pulse » complète. L'étude a pour objectif d'étudier une soixantaine de patients d'ici les deux prochaines années. Cette cohorte permettra de comparer plusieurs dizaines de connections homologues de patients différents, de déterminer l'existence de mécanismes communs et le cas échéant, de décrire leur comportement comme cela a été réalisé en TMS-EMG (tableaux 1 & 2). Les premiers connectomes étudiés concerneront les cortex temporaux puis frontaux, régions les plus souvent explorées en icEEG car les plus fréquemment responsables d'épilepsie focale.

Le cortex moteur primaire continuera à être particulièrement étudié afin de pouvoir intégrer les données intracrâniennes aux connaissances de la littérature sur son excitabilité en TMS-EMG et TMS-EEG. Par ailleurs, comme évoqué section II.E.1. les générateurs intracrâniens des potentiels EEG évoqués par la TMS (TEPs) du cortex moteur primaire sont encore mal connus et les CCEPs observés dans notre étude participent probablement à leur formation. Quelques patients explorés en icEEG au CHU de Lyon bénéficient également de la pose concomitante d'électrodes de scalp. Ces électrodes pourront potentiellement nous permettre d'enregistrer sur le scalp des potentiels induits par la DES « paired-pulse » intracrânienne et, sur le modèle de l'article 2 pour les MEPs, de les comparer aux TEPs acquis secondairement en TMS-EEG neuronaviguée en IRM. Cette approche pourrait avoir un intérêt majeur pour la meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant la génération et la modulation des TEPs.

Une fois les mécanismes de modulation de l'excitabilité de connectomes mieux connus, l'approche « paired-pulse » intracrânienne pourrait, en outre, permettre d'étudier leur variation physiologique cours du nyctémère, notamment entre la veille et le sommeil (les DES intracrâniennes ayant l'avantage non négligeable pour une telle approche de ne produire aucun son et aucun symptôme). En effet, si cette variabilité est démontrée pour le cortex moteur primaire en TMS-EMG [56], cela reste une question ouverte pour d'autres régions corticales.

## **2. Des applications épileptologiques à développer**

L'objectif principal des enregistrements icEEG dans le bilan préchirurgical des épilepsies focales pharmacorésistantes est la localisation et la délimitation la plus précise possible de l'EZ, dont la résection complète conditionne l'efficacité chirurgicale. Bien que relativement sûre et efficace, la chirurgie de l'épilepsie n'apporte une guérison définitive que dans 44 à 80% des cas pour les épilepsies temporales et 15 à 65 % des cas pour les épilepsies extra-temporales [134]. Elle peut

également induire des séquelles neurologiques et notamment cognitives [135]: le geste chirurgical se doit donc d'être le plus limité possible. Ce taux d'échec rend compte des difficultés d'identification de l'EZ, région théorique pour laquelle il n'existe pas de définition électro-clinique consensuelle. La zone de départ des crises épileptiques spontanées en icEEG en est considérée comme l'élément le plus localisateur. Cependant, malgré un sevrage en médicaments antiépileptiques et/ou mise en carence de sommeil, certains enregistrements icEEG restent « blancs », ne permettant pas de recueillir de crises épileptiques au cours des deux à trois semaines d'enregistrement. Afin d'améliorer l'efficacité de la chirurgie de l'épilepsie, il est donc nécessaire de poursuivre le développement d'outils fiables de détection de l'EZ et indépendants de l'obtention de crises épileptiques, événement par définition imprévisible.

Tout au long de notre exposé, nous avons rappelé d'une part que l'approche « paired-pulse » *in vitro* et *in vivo*, en DES comme en TMS, chez l'animal comme chez l'homme avait permis de mettre en évidence des modifications de l'excitabilité corticale au sein des structures épileptogènes se traduisant selon les études, par une diminution ou une accentuation de l'ICI et/ou une augmentation de l'ICF. D'autre part, nous avons rappelé l'intérêt majeur des DES intracrâniennes pour mettre en évidence une hyperexcitabilité des régions corticales explorées en icEEG. L'outil « paired-pulse » intracrânien présenté ici, et dont nous souhaitons poursuivre le développement, pourrait contribuer à la meilleure détection de l'EZ via la comparaison des modulations de connexions épileptogènes et non-épileptogènes. Pour les mêmes raisons que pour les questionnements physiologiques, les premières comparaisons entre connexions épileptogènes et non épileptogènes concerneront les régions temporales.

Par rapport aux autres techniques de mesure de l'excitabilité corticale, l'approche « paired-pulse » présente l'intérêt majeur de pouvoir « décomposer » mécanismes excitateurs et inhibiteurs. Or, il est probable que les anomalies de l'excitabilité corticale impliquées dans la physiopathologie de la maladie épileptique diffèrent d'une origine lobaire à l'autre ou d'un type de lésion à l'autre. En témoignent par exemple, les différences cliniques entre les crises à point de départ frontal (courtes, avec un début et une fin brusques, prédominant durant le sommeil et s'organisant fréquemment en salve) et les crises à départ temporal (plus longues, avec une cinétique progressive et survenant préférentiellement durant la veille) [136], les patterns EEG caractéristiques des lésions de dysplasie corticale focale [137] ou encore les différences de réponses pharmacologiques entre cadre syndromique. L'outil « paired-pulse » intracrânien pourrait permettre de mettre en évidence un « profil » type en fonction du cadre syndromique.

## VI. Conclusions



Nom, prénom du candidat : BOULOGNE Sébastien

### CONCLUSIONS

Le paradigme de stimulation double choc ou « paired-pulse » en stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est actuellement la technique de référence pour la mesure *in vivo* de l'excitabilité corticale du cortex moteur primaire. Ce paradigme associe un stimulus conditionnant précédant un stimulus test afin de créer une inhibition ou une facilitation intracorticale en modifiant l'amplitude de la réponse évoquée musculaire (MEP) recueillie en électromyographie (EMG). Cette approche TMS-EMG présente cependant une mauvaise résolution spatiale et est peu adaptée à l'étude des régions corticales non motrices.

Les enregistrements électro-encéphalographiques (EEG) intracérébraux, réalisés au cours de l'évaluation préchirurgicale des épilepsies partielles pharmacorésistantes, permettent d'étudier l'activité de régions corticales, motrices et non motrices, avec une précision temporelle et spatiale élevée que n'autorisent pas les examens non-invasifs. Leur premier objectif est la délimitation de la zone épileptogène. Ils permettent également la réalisation de stimulations électriques corticales directes (DES) au moyen des électrodes d'enregistrement induisant des réponses cliniques ou EEG. Les paradigmes de stimulation à basse fréquence en choc unique ou « single-pulse » ont ainsi permis d'étudier la connectivité intracérébrale en induisant des potentiels évoqués cortico-corticaux (CCEP). Cependant, très peu d'études ont appliqué le paradigme « paired-pulse » aux DES. L'objectif de ce travail de thèse était de vérifier la faisabilité de cette approche et d'en adresser les problématiques méthodologiques.

Trois patients enregistrés en EEG intracérébral dont le schéma d'implantation comprenait une électrode au sein du cortex moteur primaire ont été étudiés. Des DES « single- » et « paired-pulse » ont été réalisées au sein du cortex du moteur primaire afin d'étudier la modulation des CCEPs, induits au sein des autres régions corticales enregistrées, et des MEPs, induits sur les muscles controlatéraux. Après l'ablation des électrodes, une session de TMS-EMG neuro-naviguée a été réalisée chez deux des patients en ciblant la zone stimulée en DES : la modulation des MEPs ainsi obtenue a ensuite été comparée à celle des MEPs induits par DES. Les résultats indiquent que (i) le paradigme « paired-pulse » en DES intracrânienne permet d'induire des modulations de l'excitabilité corticale se traduisant par des modulations des CCEPs et des MEPs ; (ii) que la modulation des MEPs était similaire entre TMS et DES ; (iii) que le pattern de modulation des CCEPs le plus fréquemment observé était similaire à celui des MEPs bien que certaines connexions pouvaient se comporter de manière différente.

L'étude de la modulation des CCEPs par le paradigme des « paired-pulse » en DES semble ainsi consistante avec les mécanismes de régulation de l'excitabilité corticale décrits dans les études TMS ; l'interprétation reste néanmoins complexe car pouvant différer d'une région cérébrale à l'autre.

Le Président de la thèse,  
*Professeur François MAUGUIERE*

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **10 SEP. 2015**

VU :  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Lyon-Est

Professeur Jérôme ETIENNE



VU :  
Pour Le Président de l'Université  
Le Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales

Professeur François-Noël GILLY



## VII. Références bibliographiques

- [1] Badawy RAB, Loetscher T, Macdonell RAL, Brodtmann A. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology. *Funct Neurol* 2012;27:131–45.
- [2] Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2015;126:1071–107.
- [3] Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2015;45:113–9.
- [4] Valentín A, Anderson M, Alarcón G, Seoane JJG, Selway R, Binnie CD, et al. Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain J Neurol* 2002;125:1709–18.
- [5] Kovac S, Kahane P, Diehl B. Seizures induced by direct electrical cortical stimulation - Mechanisms and clinical considerations. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2014.
- [6] David O, Job A-S, De Palma L, Hoffmann D, Minotti L, Kahane P. Probabilistic functional tractography of the human cortex. *NeuroImage* 2013;80:307–17.
- [7] Malenka R. Synaptic plasticity. *Neuropsychopharmacol. Fifth Gener. Prog., American College of Neuropsychopharmacology*; 2002, p. 147–55.
- [8] Ashby P, Reynolds C, Wennberg R, Lozano AM, Rothwell J. On the focal nature of inhibition and facilitation in the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 1999;110:550–5.
- [9] Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, et al. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999;124:520–4.
- [10] Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 1995;37:703–13.
- [11] Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. vol. xv. Oxford, England: Little, Brown & Co.; 1954.
- [12] Borchers S, Himmelbach M, Logothetis N, Karnath H-O. Direct electrical stimulation of human cortex—the gold standard for mapping brain functions? *Nat Rev Neurosci* 2012;13:63–70.
- [13] Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:227.
- [14] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet* 1985;325:1106–7. doi:10.1016/S0140-6736(85)92413-4.
- [15] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and

application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008–39.

[16] Tofts PS, Branston NM. The measurement of electric field, and the influence of surface charge, in magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect* 1991;81:238–9.

[17] Patton HD, Amassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954;17:345–63.

[18] Ranck JB. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 1975;98:417–40.

[19] Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ. Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:401–16.

[20] Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115:255–66.

[21] Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 2002;64:355–405.

[22] Neher E, Sakaba T. Multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitter release. *Neuron* 2008;59:861–72.

[23] Von Gersdorff H, Borst JGG. Short-term plasticity at the calyx of Held. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:53–64.

[24] Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol* 2014.

[25] Rothwell JC. Paired-pulse investigations of short-latency intracortical facilitation using TMS in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;51:113–9.

[26] Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501–19.

[27] Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, Amassian VE, Rothwell JC. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:263–72.

[28] Peurala SH, Müller-Dahlhaus JF, Arai N, Ziemann U. Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clin Neurophysiol* 2008;119:2291–7.

[29] Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 1998;511:181–90.



- [30] Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:355–64.
- [31] Bäumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, et al. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol* 2006;572:857–68.
- [32] Ni Z, Gunraj C, Nelson AJ, Yeh I-J, Castillo G, Hoque T, et al. Two phases of interhemispheric inhibition between motor related cortical areas and the primary motor cortex in human. *Cereb Cortex N Y N 1991* 2009;19:1654–65.
- [33] Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain J Neurol* 2000;123 Pt 3:572–84.
- [34] Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, et al. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol* 2000;523 Pt 2:503–13.
- [35] Chen R, Corwell B, Hallett M. Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res* 1999;129:77–86.
- [36] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014
- [37] Luders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* 2006;8:S1.
- [38] Milgram NW, Michael M, Cammisuli S, Head E, Ferbinteanu J, Reid C, et al. Development of spontaneous seizures over extended electrical kindling. II. Persistence of dentate inhibitory suppression. *Brain Res* 1995;670:112–20.
- [39] King GL, Dingledine R, Giacchino JL, McNamara JO. Abnormal neuronal excitability in hippocampal slices from kindled rats. *J Neurophysiol* 1985;54:1295–304.
- [40] Haas KZ, Sperber EF, Moshé SL, Stanton PK. Kainic acid-induced seizures enhance dentate gyrus inhibition by downregulation of GABA(B) receptors. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1996;16:4250–60.
- [41] Kapur J, Michelson HB, Buterbaugh GG, Lothman EW. Evidence for a chronic loss of inhibition in the hippocampus after kindling: electrophysiological studies. *Epilepsy Res* 1989;4:90–9.
- [42] Uruno K, O'Connor MJ, Masukawa LM. Effects of bicuculline and baclofen on paired-pulse depression in the dentate gyrus of epileptic patients. *Brain Res* 1995;695:163–72.
- [43] Cantello R, Civardi C, Cavalli A, Varrasi C, Tarletti R, Monaco F, et al. Cortical excitability in cryptogenic localization-related epilepsy: interictal transcranial magnetic stimulation studies. *Epilepsia* 2000;41:694–704.

- [44] Badawy RAB, Strigaro G, Cantello R. TMS, cortical excitability and epilepsy: The clinical impact. *Epilepsy Res* 2014;108:153–61.
- [45] Badawy RAB, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RAL. Changes in cortical excitability differentiate generalized and focal epilepsy. *Ann Neurol* 2007;61:324–31.
- [46] Manganotti P, Bongiovanni LG, Zanette G, Fiaschi A. Early and late intracortical inhibition in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1129–38.
- [47] Brodtmann A, Macdonell RA, Gilligan AK, Curatolo J, Berkovic SF. Cortical excitability and recovery curve analysis in generalized epilepsy. *Neurology* 1999;53:1347–9.
- [48] Varrasi C, Civardi C, Boccagni C, Cecchin M, Vicentini R, Monaco F, et al. Cortical excitability in drug-naive patients with partial epilepsy A cross-sectional study. *Neurology* 2004;63:2051–5.
- [49] Badawy RAB, Macdonell RAL, Vogrin SJ, Lai A, Cook MJ. Cortical excitability decreases in Lennox-Gastaut syndrome: Cortical Excitability Decreases in Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia* 2012;53:1546–53.
- [50] Badawy R, Macdonell R, Jackson G, Berkovic S. The peri-ictal state: cortical excitability changes within 24 h of a seizure. *Brain J Neurol* 2009;132:1013–21. doi:10.1093/brain/awp017.
- [51] Wright M -a. SY, Orth M, Patsalos PN, Smith SJM, Richardson MP. Cortical excitability predicts seizures in acutely drug-reduced temporal lobe epilepsy patients. *Neurology* 2006;67:1646–51.
- [52] Brigo F, Bongiovanni LG, Nardone R, Trinka E, Tezzon F, Fiaschi A, et al. Visual cortex hyperexcitability in idiopathic generalized epilepsies with photosensitivity: a TMS pilot study. *Epilepsy Behav EB* 2013;27:301–6.
- [53] Badawy RAB, Vogrin SJ, Lai A, Cook MJ. Capturing the epileptic trait: cortical excitability measures in patients and their unaffected siblings. *Brain J Neurol* 2013;136:1177–91.
- [54] Danner N, Julkunen P, Hyppönen J, Niskanen E, Säisänen L, Könönen M, et al. Alterations of motor cortical excitability and anatomy in Unverricht-Lundborg disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2013;28:1860–7.
- [55] Badawy RAB, Freestone DR, Lai A, Cook MJ. Epilepsy: Ever-changing states of cortical excitability. *Neuroscience* 2012;222:89–99.
- [56] Salih F, Khatami R, Steinheimer S, Hummel O, Kühn A, Grosse P. Inhibitory and excitatory intracortical circuits across the human sleep-wake cycle using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2005;565:695–701.
- [57] Badawy R a. B, Macdonell R a. L, Jackson GD, Berkovic SF. Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning? *Neurology* 2009;73:218–22.
- [58] Badawy R a. B, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell R a. L. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology* 2006;67:1018–

22.

[59] Herzog AG. Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure* 2015;28:18–25.

[60] Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann Neurol* 2002;51:599–603.

[61] Badawy RAB, Macdonell RAL, Berkovic SF, Newton MR, Jackson GD. Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann Neurol* 2010;67:64–73.

[62] Kamida T, Fujiki M, Baba H, Ono T, Abe T, Kobayashi H. The relationship between paired pulse magnetic MEP and surgical prognosis in patients with intractable epilepsy. *Seizure* 2007;16:113–9.

[63] Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Meglio M, et al. Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology* 2004;62:2310–2.

[64] Lang N, Rothkegel H, Peckolt H, Deuschl G. Effects of lacosamide and carbamazepine on human motor cortex excitability: a double-blind, placebo-controlled transcranial magnetic stimulation study. *Seizure* 2013;22:726–30.

[65] Delvendahl I, Lindemann H, Heidegger T, Normann C, Ziemann U, Mall V. Effects of lamotrigine on human motor cortex plasticity. *Clin Neurophysiol* 2013;124:148–53.

[66] Menzler K, Hermsen A, Balkenhol K, Duddek C, Bugiel H, Bauer S, et al. A common SCN1A splice-site polymorphism modifies the effect of carbamazepine on cortical excitability--a pharmacogenetic transcranial magnetic stimulation study. *Epilepsia* 2014;55:362–9.

[67] Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Näätänen R, et al. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 1997;8:3537–40.

[68] Lioumis P, Kičić D, Savolainen P, Mäkelä JP, Kähkönen S. Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses. *Hum Brain Mapp* 2009;30:1387–96.

[69] Casarotto S, Romero Lauro LJ, Bellina V, Casali AG, Rosanova M, Pigorini A, et al. EEG responses to TMS are sensitive to changes in the perturbation parameters and repeatable over time. *PloS One* 2010;5:e10281.

[70] Ferreri F, Rossini PM. TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex. *Rev Neurosci* 2013;24.

[71] Ferreri F, Pasqualetti P, Määttä S, Ponzo D, Ferrarelli F, Tononi G, et al. Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage* 2011;54:90–102.

[72] Paus T, Sipila PK, Strafella AP. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *J Neurophysiol* 2001;86:1983–90.

- [73] Premoli I, Rivolta D, Espenhahn S, Castellanos N, Belardinelli P, Ziemann U, et al. Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG. *NeuroImage* 2014;103:152–62.
- [74] Garcia Dominguez L, Radhu N, Farzan F, Daskalakis ZJ. Characterizing Long Interval Cortical Inhibition over the Time-Frequency Domain. *PLoS ONE* 2014;9:e92354.
- [75] Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Mechanisms underlying long-interval cortical inhibition in the human motor cortex: a TMS-EEG study. *J Neurophysiol* 2013;109:89–98.
- [76] Farzan F, Barr MS, Levinson AJ, Chen R, Wong W, Fitzgerald PB, et al. Reliability of Long-Interval Cortical Inhibition in Healthy Human Subjects: A TMS-EEG Study. *J Neurophysiol* 2010;104:1339–46.
- [77] Fitzgerald PB, Maller JJ, Hoy K, Farzan F, Daskalakis ZJ. GABA and cortical inhibition in motor and non-motor regions using combined TMS-EEG: A time analysis. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1706–10.
- [78] Daskalakis ZJ, Farzan F, Barr MS, Maller JJ, Chen R, Fitzgerald PB. Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2860–9.
- [79] Valentin A, Arunachalam R, Mesquita-Rodrigues A, Garcia Seoane JJ, Richardson MP, Mills KR, et al. Late EEG responses triggered by transcranial magnetic stimulation (TMS) in the evaluation of focal epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:470–80.
- [80] Das A, Dinesh Nayak S. Delayed responses in TMS-EEG are different from SPES. *Epilepsia* 2008;49:1814–5.
- [81] Kugiumtzis D, Kimiskidis VK. Direct Causal Networks for the Study of Transcranial Magnetic Stimulation Effects on Focal Epileptiform Discharges. *Int J Neural Syst* 2015;25:1550006.
- [82] Kimiskidis VK, Koutlis C, Tsimpiris A, Kälviäinen R, Ryvlin P, Kugiumtzis D. Transcranial Magnetic Stimulation Combined with EEG Reveals Covert States of Elevated Excitability in the Human Epileptic Brain. *Int J Neural Syst* 2015;25:1550018.
- [83] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–9.
- [84] Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008;7:514–24.
- [85] Ryvlin P, Rheims S. Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:91–103.
- [86] Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014;13:1114–26.
- [87] Nathan SS, Sinha SR, Gordon B, Lesser RP, Thakor NV. Determination of current density

distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;86:183–92.

[88] Gordon B, Lesser RP, Rance NE, Hart J Jr, Webber R, Uematsu S, et al. Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:371–7.

[89] Munari C, Kahane P, Tassi L, Francione S, Hoffmann D, Lo Russo G, et al. Intracerebral low frequency electrical stimulation: a new tool for the definition of the “epileptogenic area”? *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;58:181–5.

[90] Kahane P, Tassi L, Francione S, Hoffmann D, Lo Russo G, Munari C. [Electroclinical manifestations elicited by intracerebral electric stimulation “shocks” in temporal lobe epilepsy]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 1993;23:305–26.

[91] Blume WT, Jones DC, Pathak P. Properties of after-discharges from cortical electrical stimulation in focal epilepsies. *Clin Neurophysiol* 2004;115:982–9.

[92] Lee HW, Webber WRS, Crone N, Miglioretti DL, Lesser RP. When is electrical cortical stimulation more likely to produce afterdischarges? *Clin Neurophysiol* 2010;121:14–20.

[93] Alarcón G, Valentín A. Cortical stimulation with single electrical pulses in human epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2012;123:223–4.

[94] Wilson CL, Isokawa M, Babb TL, Crandall PH. Functional connections in the human temporal lobe. *Exp Brain Res* 1990;82:279–92.

[95] Matsumoto R. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 2004;127:2316–30.

[96] Entz L, Tóth E, Keller CJ, Bickel S, Groppe DM, Fabó D, et al. Evoked effective connectivity of the human neocortex: Evoked Effective Connectivity of Neocortex. *Hum Brain Mapp* 2014;35:5736–53.

[97] Rockland KS. About connections. *Front Neuroanat* 2015;9.

[98] Friston KJ. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connect* 2011;1:13–36.

[99] Kiebel SJ, Garrido MI, Moran R, Chen C-C, Friston KJ. Dynamic causal modeling for EEG and MEG. *Hum Brain Mapp* 2009;30:1866–76.

[100] Catenoix H, Magnin M, Mauguière F, Ryvlin P. Evoked potential study of hippocampal efferent projections in the human brain. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2488–97.

[101] Almashaikhi T, Rheims S, Ostrowsky-Coste K, Montavont A, Jung J, De Bellescize J, et al. Intra-insular functional connectivity in human. *Hum Brain Mapp* 2013;00:1–10.

[102] Keller CJ, Bickel S, Entz L, Ulbert I, Milham MP, Kelly C, et al. Intrinsic functional architecture predicts electrically evoked responses in the human brain. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:10308–13.

[103] Conner CR, Ellmore TM, DiSano MA, Pieters TA, Potter AW, Tandon N. Anatomic and

electro-physiologic connectivity of the language system: A combined DTI-CCEP study. *Comput Biol Med* 2011;41:1100–9.

[104] Catenoix H, Magnin M, Guénot M, Isnard J, Mauguière F, Ryvlin P. Hippocampal-orbitofrontal connectivity in human: An electrical stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1779–84.

[105] Lacruz ME, García Seoane JJ, Valentin A, Selway R, Alarcón G. Frontal and temporal functional connections of the living human brain: Connections of the human brain. *Eur J Neurosci* 2007;26:1357–70.

[106] Terada K, Umeoka S, Usui N, Baba K, Usui K, Fujitani S, et al. Uneven interhemispheric connections between left and right primary sensori-motor areas. *Hum Brain Mapp* 2012;33:14–26.

[107] Almashaikhi T, Rheims S, Jung J, Ostrowsky-Coste K, Montavont A, De Bellescize J, et al. Functional connectivity of insular efferences. *Hum Brain Mapp* 2014.

[108] Matsumoto R, Nair DR, Ikeda A, Fumuro T, LaPresto E, Mikuni N, et al. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. *Hum Brain Mapp* 2012;33:2856–72.

[109] Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Bingaman W, Shibasaki H, Luders HO. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 2006;130:181–97.

[110] Rosenberg DS, Mauguiere F, Catenoix H, Faillenot I, Magnin M. Reciprocal Thalamocortical Connectivity of the Medial Pulvinar: A Depth Stimulation and Evoked Potential Study in Human Brain. *Cereb Cortex* 2009;19:1462–73.

[111] Enatsu R, Piao Z, O'Connor T, Horning K, Mosher J, Burgess R, et al. Cortical excitability varies upon ictal onset patterns in neocortical epilepsy: A cortico-cortical evoked potential study. *Clin Neurophysiol* 2012;123:252–60.

[112] Iwasaki M, Enatsu R, Matsumoto R, Novak E, Thankappen B, Piao Z, et al. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disord* 2010;12:292–302.

[113] Boido D, Kapetis D, Gnatkovsky V, Pastori C, Galbardi B, Sartori I, et al. Stimulus-evoked potentials contribute to map the epileptogenic zone during stereo-EEG presurgical monitoring: Stimulus-Evoked Potentials. *Hum Brain Mapp* 2014;35:4267–81.

[114] Valentin A, Alarcón G, Garcia-Seoane JJ, Lacruz ME, Nayak SD, Honavar M, et al. Single-pulse electrical stimulation identifies epileptogenic frontal cortex in the human brain. *Neurology* 2005;65:426–35.

[115] Nayak D, Valentín A, Selway RP, Alarcón G. Can single pulse electrical stimulation provoke responses similar to spontaneous interictal epileptiform discharges? *Clin Neurophysiol*

2014;125:1306–11.

[116] Valentín A, Alarcón G, Honavar M, García Seoane JJ, Selway RP, Polkey CE, et al. Single pulse electrical stimulation for identification of structural abnormalities and prediction of seizure outcome after epilepsy surgery: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:718–26.

[117] Flanagan D, Valentín A, García Seoane JJ, Alarcón G, Boyd SG. Single-pulse electrical stimulation helps to identify epileptogenic cortex in children. *Epilepsia* 2009;50:1793–803.

[118] Valentín A, Alarcón G, Barrington SF, García Seoane JJ, Martín-Miguel MC, Selway RP, et al. Interictal estimation of intracranial seizure onset in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2014;125:231–8.

[119] Jacobs J, Staba R, Asano E, Otsubo H, Wu JY, Zijlmans M, et al. High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Prog Neurobiol* 2012;98:302–15.

[120] Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R, Olivier A, Hall J, Gotman J, et al. Value of electrical stimulation and high frequency oscillations (80-500 Hz) in identifying epileptogenic areas during intracranial EEG recordings. *Epilepsia* 2010;51:573–82.

[121] Van 't Klooster MA, Zijlmans M, Leijten FSS, Ferrier CH, van Putten MJAM, Huiskamp GJM. Time-frequency analysis of single pulse electrical stimulation to assist delineation of epileptogenic cortex. *Brain* 2011;134:2855–66.

[122] Oral Sessions. *Eur J Neurol* 2015;22:21–117.

[123] Wilson CL, Khan SU, Engel J, Isokawa M, Babb TL, Behnke EJ. Paired pulse suppression and facilitation in human epileptogenic hippocampal formation. *Epilepsy Res* 1998;31:211–30.

[124] Matsunaga K, Akamatsu N, Uozumi T, Urasaki E, Tsuji S. Early and late inhibition in the human motor cortex studied by paired stimulation through subdural electrodes. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1099–109.

[125] Matsumoto R, Kinoshita M, Taki J, Hitomi T, Mikuni N, Shibasaki H, et al. In vivo epileptogenicity of focal cortical dysplasia: a direct cortical paired stimulation study. *Epilepsia* 2005;46:1744–9.

[126] Kokkinos V, Alarcón G, Selway RP, Valentín A. Role of single pulse electrical stimulation (SPES) to guide electrode implantation under general anaesthesia in presurgical assessment of epilepsy. *Seizure* 2013;22:198–204.

[127] Hamer HM. Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area--a TMS study. *Brain* 2005;128:811–8.

[128] Keller CJ, Honey CJ, Mégevand P, Entz L, Ulbert I, Mehta AD. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369.

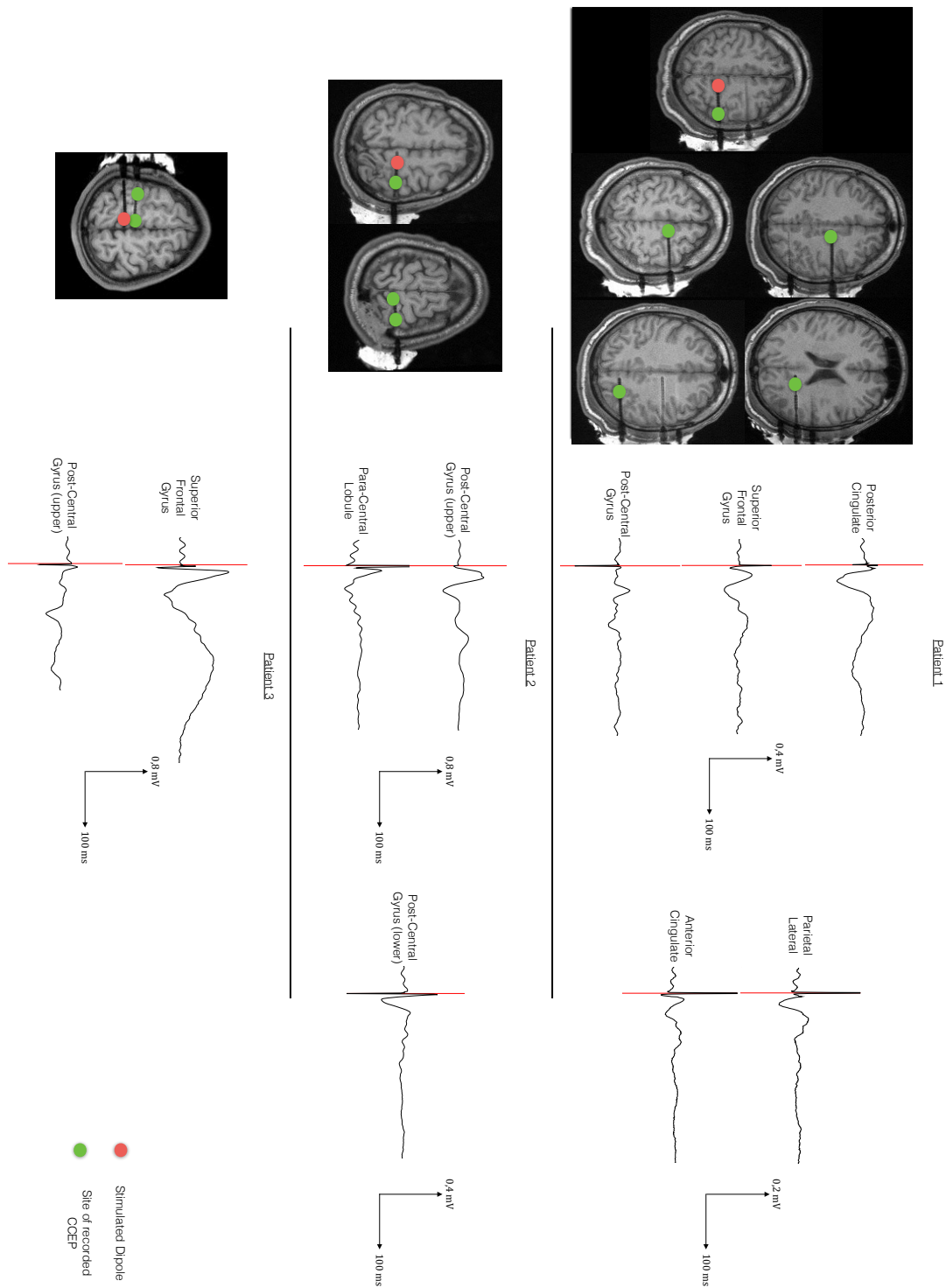
[129] Bancaud J, Angelergues R, Bernouilli C, Bonis A, Bordas-Ferrer M, Bresson M, et al. Functional stereotaxic exploration (SEEG) of epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970;28:85–6.

- [130] Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Mauguiere F, et al. Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. StereoElectroEncephaloGraphy. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77:29–32.
- [131] Komssi S, Kähkönen S, Ilmoniemi RJ. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2004;21:154–64.
- [132] Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:283–96.
- [133] Enatsu R, Matsumoto R, Piao Z, O'Connor T, Horning K, Burgess RC, et al. Cortical negative motor network in comparison with sensorimotor network: A cortico-cortical evoked potential study. *Cortex* 2013;49:2080–96.
- [134] Najm I, Jehi L, Palmieri A, Gonzalez-Martinez J, Paglioli E, Bingaman W. Temporal patterns and mechanisms of epilepsy surgery failure. *Epilepsia* 2013;54:772–82.
- [135] Helmstaedter C. Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape* 2013;15:221–39.
- [136] Chauvel P, McGonigal A. Emergence of semiology in epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2014;38:94–103.
- [137] Chassoux F, Landré E, Mellerio C, Turak B, Mann MW, Daumas-Duport C, et al. Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia* 2012;53:349–58.



## VIII. Annexes

### A. Article 2 - Localisation et morphologie des 10 CCEPs



B. Article 2 - Poster IEC 2015, Istanbul





## C. Article 2 - Communication orale EAN 2015, Berlin

Dear Dr BOULOGNE,

We are pleased to inform you that your paper entitled:

*Abstract #1524 Modulation of cortico-cortical functional connectivity with intracerebral paired-pulses electrical stimulations*

has been accepted for presentation in an oral session "Clinical neurophysiology" at the 1<sup>st</sup> EAN Congress in Berlin, Germany.

Your presentation will take place during one of the Oral sessions Saturday – Monday 14.45 – 18.15.

Detailed information on the exact time and on how to upload your presentation will be communicated within the next weeks.

Please be so kind and advise us immediately and no later than March 20, 2015, if you WILL NOT be able to present your work.

Kindly note that it is mandatory that one of the abstract authors must attend the congress and present his/her work during the relevant session.

The presenting author has to register by 15 April 2015.

Please follow this link for further information:

<http://www.eaneurology.org/berlin2015/Register.1884.0.html>

If the presenting author is not registered by this date, the abstract will not be published in the abstract volume and the presentation will be taken off the programme.

If you do have substantial reasons why you will not be able to register by the above date, please inform us by return.

If you have any queries regarding your scheduling, please contact EAN Head Office by e-mail: [abstracts@eaneurology.org](mailto:abstracts@eaneurology.org).

For any queries related to registration, please contact [registration.ean@congrex-switzerland.com](mailto:registration.ean@congrex-switzerland.com).

Sincerely yours,

Paul Boon, MD, Prof  
Chair of the Programme Committee

Sent via:  
EAN Headoffice  
Breite Gasse 4/7  
1070 Wien  
[abstracts@eaneurology.org](mailto:abstracts@eaneurology.org)

## D. Article 2 - Soumission à la revue « Human Brain Mapping »

### Manuscript submitted to Human Brain Mapping - HBM-15-1074, Co-Author's Copy

onbehalfof+hbm+wiley.com@manuscriptcentral.com [onbehalfof+hbm+wiley.com@manuscriptcentral.com] de la part de hbm@wiley.com [hbm@wiley.com]

Date d'envoi : lundi 14 septembre 2015 12:24

À : BOULOGNE, Sebastien

14-Sep-2015

Manuscript number: HBM-15-1074

Dear Dr. BOULOGNE:

We are pleased to receive your manuscript entitled Cortico-cortical and motor evoked potentials to single and paired-pulse stimuli: an exploratory transcranial magnetic and intracranial electric brain stimulation study by BOULOGNE, Sébastien; ANDRE-OBADIA, Nathalie; KIMISKIDIS, Vassilios; RYVLIN, Philippe; Rheims, Sylvain. We will be sending it out for review shortly.

Please remember in any future correspondence regarding this article to always include its manuscript ID number HBM-15-1074.

If you experience problems associated with the submission web site, please contact the Scholarone support staff directly using the Get Help Now link in the top right corner of the website.

Many thanks for submitting your manuscript,

Human Brain Mapping Editorial Office

Human Brain Mapping is participating in the PEER project. This project, which is supported by the European Union EC eContentplus programme

([http://ec.europa.eu/information\\_society/activities/econtentplus/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/information_society/activities/econtentplus/index_en.htm)) aims to monitor the effects of systematic self-archiving (author deposit in repositories) over time.

If your submission is accepted, and you are based in the EU, your accepted manuscript may be archived by Wiley-Blackwell on your behalf, as part of this project.

The project will develop models to illustrate how traditional publishing systems may coexist with self-archiving. For further information please visit the PEER project website at <http://www.peerproject.eu/>.

---

BOULOGNE Sébastien :

**Etude de l'excitabilité corticale par stimulation « paired-pulse » au cours des explorations électro-encéphalographiques intracérébrales : revue de la littérature et étude de validation méthodologique**

84 f. 14 ill. 5 tab.

Th. Méd : Lyon 2015 n° 235

---

**RESUME :**

*Contexte :* Le paradigme de stimulation « paired-pulse » en stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est actuellement la technique de référence pour la mesure *in vivo* de l'excitabilité du cortex moteur primaire en induisant une modulation des potentiels évoqués moteurs (MEPs). Cette approche n'est cependant pas adaptée à l'étude des régions corticales non motrices. Les stimulations électriques directes (DES) « single pulse » réalisées au cours des enregistrements EEG intracérébraux (icEEG) permettent d'étudier la connectivité entre de multiples régions cérébrales avec une précision temporelle et spatiale élevée, en induisant des potentiels évoqués cortico-corticaux (CCEPs).

*Objectif :* Notre objectif était de mettre au point un outil de mesure *in vivo* de l'excitabilité des connexions cérébrales en appliquant le paradigme des « paired-pulse » à l'étude des CCEP.

*Méthodes :* Trois patients enregistrés en icEEG dont le schéma d'implantation comprenait une électrode au sein de la région centrale ont été étudiés. Des DES « single- » et « paired-pulse » ont été réalisées au sein du cortex du moteur primaire afin d'étudier la modulation des CCEPs, induits au sein des autres régions corticales enregistrées, et des MEPs, induits concomitamment sur les muscles controlatéraux. Après l'ablation des électrodes, une session de TMS neuro-naviguée utilisant des paramètres similaires aux stimulations intracrânienne a été réalisée en ciblant la zone stimulée en DES : la modulation des MEPs ainsi obtenue a ensuite été comparée à celle des MEPs induits par DES.

*Résultats :* Les résultats indiquent que (i) le paradigme « paired-pulse » en DES intracrânienne permet d'enregistrer des modulations de l'excitabilité corticale se traduisant par des modulations des CCEPs et des MEPs ; (ii) que la modulation des MEPs était similaire entre TMS et DES ; (iii) que le pattern de modulation des CCEPs le plus fréquemment observé était similaire à celui des MEPs bien que certaines connexions pouvaient se comporter de manière différente.

*Conclusion :* L'étude de la modulation des CCEPs par le paradigme des « paired-pulse » en DES semble consistante avec les mécanismes de régulation de l'excitabilité corticale décrits dans les études TMS ; l'interprétation reste néanmoins complexe car pouvant différer d'une région cérébrale à l'autre.

---

**MOTS CLES :**

Excitabilité corticale  
Connectivité cérébrale  
Stimulation électrique intracrânienne  
Stimulation magnétique transcrânienne  
Epilepsie

---

**JURY :**

Président :	Monsieur	le Professeur François MAUGUIERE
Membres :	Madame	le Professeur Caroline TILIKETE
	Monsieur	le Professeur Stéphane THOBOIS
	Monsieur	le Professeur Philippe RYVLIN
	Monsieur	le Docteur Sylvain RHEIMS
	Madame	le Docteur Nathalie ANDRE-OBADIA

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 12 octobre 2015

---

Adresse de l'auteur : 87 rue Paul Bert 69003 LYON  
sebastien.boulogne@chu-lyon.fr

---