Magnesium and calcium reduce severity of spatial memory impairments in kainate mouse model of mesial temporal lobe epilepsy.

Journal:	*Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*
Manuscript ID	cjpp-2018-0020.R2
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	11-Jun-2018
Complete List of Authors:	Toffa, Dènahin; Centre Hospitalier de L'Universite de Montreal, Neurologie; Centre de recherche du CHUM, Neuroépilepsie; Universite Cheikh Anta Diop, Laboratoire de physiologie et physiopathologie humaines Kpadonou, Carl; Universite Cheikh Anta Diop, Laboratoire de physiologie et physiopathologie humaines Gams Massi, Daniel; Universite de Douala Faculte de Medecine et Sciences Pharmaceutiques, Neurologie; Centre Hospitalo-Universitaire Fann (Université Cheikh Anta Diop), Neurologie Ouedraogo, Modeste; Universite Cheikh Anta Diop, Laboratoire de physiologie et physiopathologie humaines SOW, Adjaratou; Centre Hospitalo-Universitaire Fann (Université Cheikh Anta Diop), Neurologie NDIAYE, Moustapha; Centre Hospitalo-Universitaire Fann (Université Cheikh Anta Diop), Neurologie Samb, Abdoulaye; Universite Cheikh Anta Diop, Laboratoire de physiologie et physiopathologie humaines
Is the invited manuscript for consideration in a Special Issue:	Not applicable (regular submission)
Keyword:	Magnesium, Calcium, Kainate, Neuroprotection, Epilepsy

LE MAGNESIUM ET LE CALCIUM REDUISENT LA SEVERITE DES TROUBLES DE LA MEMOIRE SPATIALE POUR LE MODELE KAÏNIQUE D'EPILEPSIE MESIALE TEMPORALE CHEZ LA SOURIS

MAGNESIUM AND CALCIUM REDUCE SEVERITY OF SPATIAL MEMORY IMPAIRMENTS IN KAINATE MOUSE MODEL OF MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY

TOFFA Dènahin Hinnoutondji [1,2,3], MD, MSc, CSCN

KPADONOU Carl [3], Pharm. D, MSc

GAMS MASSI Daniel [4,5], MD

OUEDRAOGO Modeste [3], MD, MSc

SOW Adjaratou Dieynabou [5], MD

NDIAYE Moustapha [5], MD

SAMB Abdoulaye [3], MD, PhD

[1] Neurologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada

[2] Neuroépilepsie, Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada

[3] Laboratoire de physiologie et physiopathologie humaines, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

[4] Neurologie, Université de Douala - Faculté de Médecine et de Sciences Pharmaceutiques, Douala, Cameroun

[5] Neurologie, Centre Hospitalo-Universitaire National Fann, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

Auteur correspondant :

TOFFA Dènahin Hinnoutondji, CRCHUM, Local 4292, 1000 Saint-Denis, Montréal, Québec, Canada, H2X 0A9. Téléphone : +1 514 691-1101; Fax: +1 514 412-7554.
Email : denahintoffa@gmail.com, denahin.hinnoutondji.toffa@umontreal.ca.

Draft

Résumé :

Le calcium et le magnésium sont des ions divalents multipotents importants pour le métabolisme, l'excitabilité et la plasticité neurogliale. En raison de leurs multiples propriétés, leurs déficits induisent des processus cérébraux complexes aboutissant à des aberrations aigües voire durables dans l'excitabilité et les réseaux neuronaux. Ils sont habituellement prescrits dans des contextes cliniques d'hyperexcitabilité neuronale tels que la prééclampsie et le stress chronique. Notre objectif était d'évaluer si le magnésium à 20mg/Kg et le calcium à 100mg/Kg pouvaient améliorer le pronostic mnésique dans le modèle kaïnique d'épilepsie mésiale temporale chez les souris. Les animaux furent organisés en six groupes : groupe témoin (pas de kaïnate), groupe de référence non traité (GR), groupes traités dès le troisième jour (G1m, G1c), groupes traités à partir de la troisième semaine (G2m, G2c). Les souris traitées ont toutes présenté de meilleures performances que les souris GR, mais le magnésium était plus efficace. La mémoire (court terme/long terme) était différemment affectée par le kaïnate ou améliorée par le magnésium/calcium. De plus, le magnésium a démontré un effet thérapeutique croissant avec le temps alors que le calcium avait un effet aigu qui semblait se dégrader pour le groupe G1c qui reçut précocement du calcium.

Mots-clés : Magnésium, Calcium, Kaïnate, neuroprotection, épilepsie.

Draft

Abstract :

Calcium and magnesium are divalent multipotent ions playing a major role in metabolism, excitability and neuroglial plasticity. Because of these multiple properties, their deficits induce complex brain processes leading to acute or even lasting disorders in excitability and neural networks. These ions are usually prescribed in clinical contexts of neuronal hyperexcitability such as preeclampsia and chronic stress. Our aim was to evaluate whether magnesium at 20 mg / kg and calcium at 100 mg / kg could improve the memory prognosis in the kainic model of mesial temporal epilepsy in mice. The animals were organized into six groups: control group (no kainate), untreated reference group (GR), groups treated from the third day (G1m, G1c), treated groups from the third week (G2m, G2c). The treated mice performed better than GR mice, but magnesium was more effective. The memory (short term / long term) was differently affected by kainate or improved by magnesium / calcium. In addition, magnesium demonstrated an increasing therapeutic effect over time while calcium had an acute and apparently decreasing action in the G1c group that received calcium early.

Keywords : Magnesium, Calcium, Kainate, Neuroprotection, Epilepsy.

Introduction

Le calcium et le magnésium sont des ions divalents impliqués dans plus de 600 réactions enzymatiques (Allgrove 2009). L'homéostasie de ces ions est capitale pour l'équilibre de l'excitabilité dans le système nerveux central. Ainsi, en conditions expérimentales, des modèles in vitro et in vivo utilisent des préparations de liquide céphalorachidien contenant de faibles concentrations de calcium ou de magnésium pour l'induction de crises épileptiques (Su et al. 2001; Bikson et al. 1999; Feng and Durand 2003). En conditions cliniques, les déficits en ces ions sont responsables de troubles de l'excitabilité et de la survie cellulaires incluant des crises épileptiques, de l'ischémie et/ou de l'œdème cérébral (Ndiaye et al. 2013). En raison de ces propriétés, plusieurs études se sont intéressées au potentiel neuroprotecteur du magnésium et du calcium dans les situations impliquant une hyperexcitabilité (Abdelmalik et al. 2012; Abad et al. 2015; Johnson et al. 2014; Safar et al. 2010; Li et al. 2017). En pratique, l'utilisation du magnésium est assez courante dans la prise en charge des crises associées à la prééclampsie, mais elle l'est nettement moins pour l'épilepsie. Quant à la supplémentation calcique, son indication est habituellement limitée aux crises épileptiques hypocalcémiques. La prévalence moyenne de l'épilepsie dans le monde est estimée à environ 7,60 cas/1000 habitants avec une incidence annuelle moyenne de 67,77 cas/100000 habitants (Fiest et al. 2017). En première intention, les médicaments antiépileptiques (**MAE**) dits « classiques » sont prescrits pour le contrôle de cette condition neurologique. Toutefois, environ 30% des patients, en majorité des cas d'épilepsie focale, présenteront une pharmacorésistance (Kwan et al. 2010). Un tel tableau aboutit souvent à une escalade thérapeutique avec une polymédication dont les effets indésirables et le coût sont élevés, excédant parfois la moyenne de 2000USD par patient par an dans les pays développés (Wijnen et al. 2017). Le risque majeur encouru est la mort subite inattendue des patients épileptiques ou SUDEP (de l'anglais, Sudden Unexpected Death in Epileptic Patients) (DeGiorgio et al. 2017). Quant au pronostic fonctionnel, il est péjoré par l'impact de la maladie et des MAEs sur la qualité de vie et surtout sur la cognition (Micoulaud-Franchi et al. 2017). En considérant ces points, le calcium et le magnésium pourraient représenter pour le clinicien une option thérapeutique intéressante pour le contrôle des crises et des autres troubles liés à l'épilepsie, notamment les troubles cognitifs. Ces ions ont en effet moins d'effets indésirables potentiels et des coûts relativement faibles. Ainsi, pour apprécier l'efficacité du calcium et du magnésium dans la prise en charge de l'épilepsie, nous avons utilisé le modèle kaïnique d'épilepsie mésiotemporale de la souris.

Draft

L'acide kaïnique (**KA**, $C_{10}H_{15}NO_4$), est un neurotoxique, analogue du L-glutamate. A des concentrations relativement faibles, il active préférentiellement les récepteurs de type kaïnique. Mais à des doses plus élevées, les récepteurs glutamatergiques de type AMPA sont aussi activés (Lévesque 2013). Du fait de ses propriétés, cette neurotoxine est capable d'induire une hyperexcitabilité et une dépolarisation soutenue du couple neuroglial. L'hippocampe en est la structure la plus sensible du fait de sa richesse en récepteurs glutamatergiques (Lévesque 2013). Les effets immédiatement induits après l'injection de KA sont une hyperexcitabilité et une dépolarisation soutenue (Lévesque 2013). Il s'ensuit une perte neuronale importante, de la gliose réactionnelle et de la néosynaptogenèse (Lévesque 2013). Les lésions subséquentes à une administration systémique sont similaires à celles induites par une injection intracérébrale mais les dommages neuronaux sont plus diffus (Lévesque et al. 2016). Ces altérations neurogliales vont surtout consister en une perte massive de cellules pyramidales au niveau des régions CA3, CA4 et CA1 de l'hippocampe (Suárez et al. 2012). Dépendamment de la dose utilisée, l'injection systémique de KA peut permettre d'induire des états de mal épileptiques généralisés précoces ou des tableaux critiques plus discrets (Lévesque 2013). Pour le modèle de status epilepticus généralisé, l'injection de doses élevées donne lieu à des crises généralisées subintrantes, très précoces (moins d'1h en général), pouvant aboutir à la mort de l'animal si un traitement n'est pas vite initié (Vermoesen et al. 2010). Le délai de tolérance avant la mort varie selon la dose injectée et selon les espèces animales utilisées (Bertoglio et al. 2017; Suárez et al. 2012). Par la suite, des lésions temporales bilatérales s'installent et s'aggravent sensiblement pendant les 2 à 3 premières semaines (Lévesque et al. 2016). Puis, surviennent des crises partielles tardives plus ou moins sévères (Lévesque 2013). Pour les modèles d'épilepsie partielle obtenus avec des doses relativement plus basses, des crises de sévérité variable peuvent être observées précocement, durant la première heure suivant l'injection chez environ 93% des animaux (Sharma et al. 2008). Ensuite, il s'écoule un intervalle libre avant la réapparition de crises partielles de plus en plus récurrentes. L'intervalle libre est d'autant plus court que la dose de KA utilisée est élevée (Lévesque 2013).

Matériel et méthodes

L'expérimentation fut conduite en considérant les recommandations formulées dans la 8ème édition du Guide pour le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire [National Research Council (US) Committee 2011]. Le protocole expérimental a été préalablement soumis au comité d'éthique de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (SENEGAL) pour validation.

- **Animaux**

https://mc06.manuscriptcentral.com/cjpp-pubs

Notre étude a impliqué des souris BALB/c (fournies par l'Institut Pasteur de Dakar, Sénégal). Sur 135 souris, nous avons ainsi aléatoirement sélectionné 120 individus (60 mâles et 60 femelles) âgés de 10-11 semaines, pesant 32-37g. Les souris mâles d'une part, et les femelles d'autre part, furent aussi aléatoirement réparties en 6 groupes d'expérimentation (n = 20 par groupe). L'organisation des groupes est décrite dans le **Tableau 1.** Pour réduire les biais liés au reconditionnement, les animaux ont eu 3 semaines d'adaptation à l'environnement du laboratoire. L'alimentation et la litière, aussi fournies par l'Institut Pasteur, sont restées identiques à celles des conditions d'élevage. Les souris furent réparties par sexe et protocoles de traitement. Chacune des cages abritait 3-5 animaux afin de favoriser le maintien d'une vie sociale. L'habitat a été maintenu à une température ambiante de 26 ± 4 °C et un cycle normal alternatif de 12h de lumière et 12h d'obscurité. Tous les tests de labyrinthe ont été menés pendant les périodes éclairées. Les souris avaient un accès libre à la nourriture et à l'eau à l'exception des périodes de privation de nourriture de 6-10h précédant les épreuves de labyrinthe. Les injections intrapéritonéales de KA et d'ions ont été réalisées avec des seringues stériles de 0,5 mL de type seringue à insuline et seringue à tuberculine.

Draft

- **Induction du stress glutamatergique**

En remplacement du KA, les souris du groupe contrôle G0 ont reçu une injection de sérum physiologique Ringer Lactate (130 mEq/L de sodium, 110 mEq/L de chlorure, 30 mEq/L de lactate, 4 mEq/L de potassium, 3 mEq/L de calcium).

Pour les autres souris, nous avons utilisé l'acide kaïnique cristallisé produit par Santa Cruz Biotechnology (Dallas, Texas, États-Unis) (Référence catalogue : sc-200454A ; RTECS : UX9665250 ; PubChem CID : 10255 ; densité ≈ 1.2 g/cm3 ; pKa: 2,03 et pKb: 10,70) (Santa Cruz Biotechnology). Chaque souris fut pesée puis la dose adaptée de KA fut rapidement déterminée sur la base d'une fiche « dose/poids corporel » préétablie, à raison de 8mg/Kg de poids corporel. L'animal est alors pris en mains et calmé, puis disposé convenablement pour l'injection intrapéritonéale. Pour les 125 souris traitées (5 souris de réserve ont reçu une injection de kaïnate), trois cas d'état de mal épileptique furent notés au cours de la première heure. Deux furent mortels et l'autre fut résolu par l'injection de diazépam (10 mg/kg i.p.). La souris ayant survécu au status fut exclue lors de la répartition randomisée des souris dans les groupes. Un autre cas de status (résolutif sous diazépam) fut observé après une latence de deux jours et cette souris fut exclue de l'étude.

- **Les traitements**

Les souris ont reçu des injections de gluconate de calcium (100mg/mL dilué au 1/10e), de sulfate de magnésium (150mg/mL dilué à 1/10e) ou d'une solution « placebo » (ringer lactate,

RL). Les doses ont été déterminées sur la base d'une revue de la littérature. La première étape a été de déterminer les doses couramment utilisées dans différentes indications neurologiques (avec hyperexcitabilité) du calcium et du magnésium. Nous avons ensuite considéré les doses utilisées pour les tableaux de sévérité intermédiaire. Puis, ces doses ont été multipliées par 1,5 car les injections avaient été planifiées pour être faites tous les deux jours. L'idée était de réduire le stress lié à des piqûres répétées. Le volume de RL administré a été calculé en faisant la moyenne entre le volume de gluconate de calcium et celui de sulfate de magnésium à poids corporel équivalent. La dose de calcium était de 100mg/Kg et celle de magnésium à la dose de 20mg/Kg. Ces doses étaient très inférieures aux posologies maximales potentiellement non toxiques pour l'humain. Le RL fut administré à la dose de 0,1mL/g de poids corporel.

La voie d'administration choisie était la voie intrapéritonéale pour sa facilité opérationnelle surtout pour un grand nombre d'animaux, pour la pharmacocinétique rapide qu'elle offre (en comparaison avec la voie sous-cutanée ou celle per os) et pour sa relative innocuité (en comparaison avec l'administration intraventriculaire).

- **Labyrinthe radial à huit bras**

Le labyrinthe radial était constitué d'une plate-forme centrale de 30cm de diamètre d'où rayonnaient huit bras de 8cm de large, 10cm de hauteur et 40cm de longueur. Des repères cardinaux (**R1**, **R2**, **R3** et **R4**) et un repère supplémentaire (**Rs**) ont été mis en place autour du dispositif de façon à être clairement visibles par les souris depuis le circuit labyrinthique (**Figure 1**) Quatre bras ont été considérés comme bras de la mémoire de référence : deux voies étaient invariablement récompensées (petite portion d'un assortiment de céréales) et les deux autres étaient toujours assorties d'une punition (tampon d'alcool à 70%). Les quatre autres bras (deux bras récompensés et deux bras vides) ont été aléatoirement garnis d'une session à une autre en excluant cependant la combinaison de la session précédente. Ces derniers étaient ainsi adaptés à l'exploration de la mémoire de travail. Au début du test, la souris est toujours maintenue en regard de Rs pendant environ 3s afin d'avoir un effet de confinement. Les sessions ont été organisées comme suit :

- sessions d'essais libres : cinq sessions de 3-5 min, non notées, ont été faites à J3, J6, J8, J10 et J12 afin de renforcer la mémoire de référence. Par la suite, une session de préparation de 5 min a été systématiquement conduite à la veille de chaque session d'évaluation.

Draft

- sessions d'évaluation : elles furent menées à la troisième semaine ou **S3** (session **RM1**), à la cinquième semaine ou **S5** (session **RM2**) et à la septième semaine ou **S7** (session **RM3**). Ces sessions ont été notées.

Par ailleurs, les traces olfactives sont un problème commun avec les autres types de labyrinthes « à sec », tels les labyrinthes radiaux, le labyrinthe en T, etc. (Vorhees and William 2014). Nous avons donc réduit ce problème en nettoyant systématiquement les trajets (tout le circuit visité et partiellement celui non visité pour faire diversion) avec une solution ayant un fort pouvoir solvant et étant suffisamment volatile pour vite se dissiper, en l'occurrence de l'alcool à 70%. Enfin, il faut préciser qu'à J-3 (trois jours avant l'injection de KA), S3, S5 et S7, les souris ont également été évaluées au labyrinthe « classique » (principes semblables à ceux du labyrinthe en T-multiples). Ce dispositif a été utilisé de sorte à évaluer les capacités d'orientation idiothétique des souris (alors que se sont plutôt les capacités allosthétiques qui sont explorées au labyrinthe radial). Les résultats ne seront pas présentés dans cet article. Toutefois, un délai minimum de 24h était respecté lorsqu'une même souris était tirée au sort pour les deux tests.

Huit souris furent évaluées par groupe lors de chaque session. Quatre de ces souris étaient nouvellement tirées au sort tandis que les quatre autres étaient systématiquement retenues après avoir été tirées au sort depuis la première session.

Draft

- **Les paramètres évalués au labyrinthe radial à huit bras**

Chaque bras du labyrinthe fut virtuellement divisé en deux zones dont celle proximale prend en compte les premiers 25% de l'allée. Au-delà de cette limite, le bras est considéré comme visité. Mais si la souris rebrousse chemin avant la limite, le trajet n'est pas comptabilisé. Le test est considéré bouclé lorsque la souris a visité tous les six bras qui sont potentiellement récompensés (***bras*+**), peu importe qu'elle ait visité ou non les bras punis en mémoire de référence. Les paramètres étudiés ont été définis sur la base de la progression des performances en dehors de tout traitement (ni KA, ni ions). Nous avons ainsi identifié les paramètres les plus sensibles à l'apprentissage. Les performances ont été évaluées sur les détails ci-après :

- **RM-EMTx** : nombre d'erreurs en mémoire de travail = nombre de réentrées dans n'importe quel bras du labyrinthe jusqu'à la fin du test (visite de tous les *bras*+).

- **RM-EMT** : nombre d'erreurs en mémoire de travail **uniquement** dans les quatre bras de la mémoire de travail (bras 1 à 4) jusqu'à la fin du test (visite de tous les *bras*+).

- **RM-CV** : nombre total de bras visités avant de finir le test (visite de tous les *bras*+).

- **RM-EMR** : nombre total de punitions (entrée dans un bras de référence puni) jusqu'au bout du test (tous les six *bras*+ doivent avoir été visités ; les deux bras punis en mémoire de référence peuvent ne pas être visités).

- **RM-*Ref*** : orientation des deux premières visites en bras de référence. Il y a quatre possibilités : *Ref*+ (visite de deux bras de référence récompensés), *Ref*- (visite de deux bras de référence punis) ou *ref*+/- (visite d'un bras de référence récompensé et d'un bras de référence puni dans un ordre ou un autre).

- **RM-RgT1** : rang de la première erreur (réentrée dans un bras de mémoire de travail) en mémoire de travail ; seuls les visites de bras de la mémoire de travail sont prises en compte.

- **RM-RgPu1** : rang de la première punition (équivaut au rang de la première erreur en mémoire de référence, donc l'entrée dans un bras de référence puni).

- **RM-MR4** : nombre de choix récompensés en mémoire de référence à l'issue des quatre premiers choix. Le score minimum est de 0 et le maximum est de 2. Toute réentrée en bras de référence récompensé avant le cinquième choix enlève 1 point à ce score.

- **RM-Pos6** : nombre de réponses correctes au bout des six premiers choix ; sont donc soutirés du total 6 : toute entrée dans un bras de référence qui est puni et les réentrées dans n'importe quel autre bras.

Draft

- **Analyse statistique**

En complément à l'analyse partielle en temps réel, les enregistrements ont été révisés par deux opérateurs pour noter les souris. La collecte, l'analyse et la présentation des données ont été faites à l'aide des logiciels Excel (Microsoft Office 365, 2016-2017) et SPSS (version 24.0, SPSS Inc., Armonk, NY). Une analyse de variances (ANOVA) a été utilisée pour confirmer l'homogénéité des groupes en amont de l'injection de KA sur la base des tests du labyrinthe classique (Annexe, Tableau I). L'ANOVA a également été utilisée pour une analyse générale de la différence d'efficacité des options de supplémentation sur les performances au labyrinthe radial à S3, S5 et S7 (Annexe, Tableaux II-IV). Par la suite, nous avons procédé à une analyse uni- et multivariée des moyennes, médianes et écarts-types des performances des souris. Les moyennes du groupe GR ont été rapportées à celles du groupe G0 pour apprécier l'effet du kaïnate. De même, les moyennes des groupes traités aux ions ont été rapportées à celles du groupe GR pour apprécier l'impact des différentes options de supplémentation. Les comparaisons des moyennes de GR par rapport à la condition témoin (G0) et par rapport à celles des groupes traités (G1m, G1c, G2m, G2c) sont basées sur un test t de Student pour échantillons indépendants avec un intervalle de confiance à 95% (Annexe, Tableaux V-XIII). L'interprétation de la valeur p a été orientée par un test de Levene. Les

comparaisons des performances lors de RM1, RM2, RM3 ont été faites sur la base d'un test t de Student pour échantillons appariés avec un intervalle de confiance à 95%. Pour définir les fonctions explorées par les différents paramètres, des tests de corrélation de Pearson ont été complétés par rapport aux paramètres ''idéaux'' en mémoire de travail (EMT) et en mémoire de référence (EMR). Selon sa plus forte valeur absolue, le coefficient de Pearson **r** a été considéré faible (code + ; si $0,5 \leq r < 0,6$) ou moyen (code ++ ; si $0,6 \leq r < 0,8$) ou fort (code +++ ; si $r \geq 0,8$) (**Tableau 2**).

Résultats

Le **Tableau 2** présente les fonctions qui sont théoriquement explorées par les paramètres évalués lors des tests de labyrinthe.

- **Effets du kaïnate sur le groupe GR**

Les souris G0 (groupe témoin) ont reçu du RL tout au long de l'étude. Celles du groupe GR (groupe de référence) ont reçu du KA puis du RL comme traitement. L'évolution de leurs performances a donc servi de base pour l'analyse de la condition de référence, sans traitement.

Lors de toutes les sessions, le groupe G0 affiche de meilleures performances que le groupe GR. Les performances de G0 se sont globalement améliorées de S3 à S7. A l'inverse, celles de GR se sont dégradées, surtout à S7 (**Figure 2**). Lors de RM1 (à S3), le paramètre le plus déficitaire pour GR est le RM-EMR (nombre d'erreurs en mémoire de référence = nombre d'entrées dans un bras de référence puni). Cette différence par rapport à G0 va augmenter jusqu'à S7 où elle cumulera à 179,2%. Lors de RM2, ce sont plutôt les erreurs en mémoire de travail qui sont au premier plan, notamment RM-EMTx (entrées dans n'importe quel bras déjà visité ; différence de +79,2%) et RM-EMT (réentrées uniquement dans l'un des 4 bras de mémoire travail ; différence de + 97,0%). La qualité du recours à la mémoire de référence s'est sensiblement altérée entre S3 et S7 (différence de RM-MR4 de -9,1% à -50,1% ; RM-MR4 est le nombre de choix récompensés de MR lors des 4 premiers choix). Enfin, les rangs de la première punition en mémoire de référence (RM-RgPu1) et en mémoire de travail (RM-RgT1) ont relativement diminué pour GR (les souris se « trompent » plus vite) en comparaison avec G0. Le rapport pour RM-RgPu1 passe ainsi de -15,0% à 25,0% puis 46,0% respectivement à S3, S5 et S7. Quant au rapport pour RM-RgT1, il passe ainsi de -17,6% à 13,5% puis 30,8% respectivement à S3, S5 et S7. Par ailleurs, on note une différence dans la séquence des deux premiers bras visités en mémoire de référence (RM-Ref+/-). Soient « p » les visites de bras récompensés et « n » les visites de bras punis : les combinaisons positives (pn ou pp) sont clairement plus fréquentes que celles négatives (np et nn) pour G0. A

Draft

l'inverse, pour GR, la différence est moins marquée, ce qui suggère des choix très aléatoires par ces souris (**Figure 3**). De plus, pour G0, il y a une nette progression du nombre de combinaisons pp à S5, puis à S7. Par ailleurs, en analysant les variations d'écarts-types pour G0 et GR, on note qu'avec l'apprentissage, les disparités de performances de G0 diminuent globalement de S3 à S7. A l'opposé, celles de GR s'accentuent sensiblement à S7 surtout pour RM-EMTx (+++), RM-EMT et RM-EMR (**Annexe, Figure I**).

- **Efficacité relative des ions sur l'évolution après administration de kaïnate**

Globalement, en considérant l'amélioration moyenne de tous les paramètres par rapport à GR, G1m affiche les meilleurs résultats (**Figures 4-6**). L'efficacité moyenne $fx_{(GR)}$ des autres options thérapeutiques a augmenté jusqu'à S7, mais plus pour G2m que G1c qui a présenté une meilleure amélioration moyenne que G2c. Toutefois, à S5, on peut remarquer que G2m affiche de moins bons scores que G1c pour plusieurs paramètres malgré que le magnésium ait été démarré deux semaines plus tôt pour G2m. De façon surprenante à S5, pour RM-EMR (nombre de visites de bras de référence punis), G1m affiche les mêmes performances que GR alors que les autres groupes font moins d'erreurs que GR (6,7-13,3% ; $p > 0,05$) (**Annexe, Figure II**). A S7, exceptionnellement pour RM-CV (nombre total de choix nécessaires pour visiter les 6 bras potentiellement récompensés), G2m affiche un meilleur score que G1m ($p > 0,05$) (**Annexe, Figure III**). Par ailleurs, pour le paramètre RM-MR4 (nombre de choix corrects de bras de référence récompensés pendant les 4 premières visites), on peut remarquer qu'à S7, G2c affiche le même score que GR tandis que G1c affiche une amélioration relative de 14,3%, G2m 28,6% et G1m 57,1%. Pourtant, pour ce paramètre, à S3, il y a peu de différence entre GR et les autres groupes ayant reçu du kaïnate (**Figure 7**). Seul G1m affiche un meilleur score, mais non significatif ($p = 0,59$). La différence va se marquer à S5 pour tous les groupes. Le groupe G2c affiche un meilleur score que G2m. Mais l'amélioration est de courte durée car, ses performances sont similaires aux valeurs de GR à S7. Le Groupe G1c aura aussi régressé, mais moins que le groupe G2c. Aussi, le rang de la première erreur s'est globalement dégradé pour tous les groupes traités par le KA (**Annexe, Figure IV**). Cette régression est maximale pour le groupe GR (**Figure 6**). La progression est mineure en mémoire de travail (RM-RgT1). Par contre, en mémoire de référence (RM-RgPu1), l'impact de l'apprentissage est visible sur le groupe G0. G1m a progressé entre S3 et S5, mais n'a pas progressé par la suite. G2m a régressé entre S3 et S5, mais s'est amélioré entre S5 et S7 même si le score final reste inférieur à son score initial. Aussi, le nombre d'erreurs a diminué pour le groupe G0 au fil des tests. A l'inverse, les groupes traités par le KA ont globalement affiché des scores plus élevés. Seul le groupe G2m s'est peut-être amélioré, mais la variation est

Draft

faible (de 6,38 à 5,88 ; $p > 0,05$). On peut remarquer que G1m était relativement mieux protégé entre S3 et S5. Puis à S7, son score s'est dégradé. Enfin, les combinaisons de choix réalisées pour les deux premières visites en mémoire de référence (RM-*Ref*) sont moins orientées pour les groupes ayant reçu du kaïnate (**Annexe, Figure V**). Les choix de G1c et G2c sont les moins bien orientés des groupes traités alors que G1m a la meilleure orientation vers les bras récompensés.

Discussion

Au total, les performances des souris ont été sensiblement dégradées par le kainate et cette altération présente une aggravation exponentielle entre S5 et S7. Le magnésium et le calcium ont tous deux présenté un effet positif sur l'évolution des scores en comparaison au groupe GR qui n'a pas reçu de traitement. Toutefois, G0 demeure plus performant que les groupes intoxiqués au kainate qu'ils soient traités ou non. L'amélioration relative par rapport à GR sous calcium était moins soutenue dans le temps que celle sous magnésium. Le tableau 3 résume les observations.

En recherche avec des modèles animaux de rongeurs, le labyrinthe radial (surtout le modèle à huit bras) et le labyrinthe de Morris sont les plus utilisés (Crusio 1999; Crusio and Schwegler 2005; Terry 2009). Durant la présente étude, nous avons pris en compte des paramètres couramment étudiés, mais aussi des détails de performance que nous avons spécialement adaptés aux objectifs de notre étude. Cette définition opérationnelle a été faite sur la base de la phase préliminaire. En pratique, nous avons opté pour une motivation mixte (récompense alimentaire ou punition avec un tampon d'alcool) dans les bras de référence afin d'optimiser la discrimination des niveaux de performance pour les épreuves en mémoire de référence (Crusio 1999; Guitar and Roberts 2015; Terry 2009; Vorhees and Williams 2014). La distinction de la mémoire de référence et de la mémoire de travail ne doit cependant pas faire perdre de vue qu'en pratique, ces fonctions cérébrales sont plutôt intriquées pour l'accomplissement des tâches autant chez le rongeur que chez l'humain (Guitar and Roberts 2015; Dubreuil et al. 2003). Par ailleurs, il convient de souligner que l'intérêt surajouté du recours au labyrinthe radial est qu'il impose l'intégrité de la mémoire visuelle. En effet, les repères visuels sont essentiels pour l'encodage mnésique au labyrinthe radial (Guitar and Roberts 2015). Or, cette modalité mnésique serait très affectée par l'administration de kaïnate (Stackman et al. 2016). Le labyrinthe radial constitue donc un outil avec un fort potentiel de discrimination pour évaluer les performances mnésiques après administration de kaïnate.

L'effet attendu chez les rongeurs après l'injection de kaïnate est une épilepsie souvent **pharmacorésistante** (Bressand and Roucard 2009; Klein et al. 2015). Cette caractéristique a

Draft

un double intérêt majeur dans notre étude. D'une part, l'utilisation du modèle kaïnique pour tester l'efficacité du magnésium et du calcium offre un modèle de stress neuronal optimal, reproduisant de surcroit une condition clinique habituellement pharmacorésistante : l'épilepsie mésiotemporale. Toutefois, à l'heure actuelle, il semble plus pertinent d'envisager une supplémentation magnésique ou calcique en traitement adjuvant plutôt qu'en monothérapie pour les épilepsies pharmacorésistantes (Abdelmalik et al. 2012; Safar et al. 2010; Zou et al. 2010). D'autre part, avec la voie systémique du KA ici, les effets de l'injection sont globalement plus diffus (Lévesque et al. 2016) et les crises potentiellement plus fréquentes (Rattka et al. 2013) que dans le cas d'une injection intracérébrale unilatérale (amygdalienne ou hippocampique). Ce fait limite les biais liés au fait que la traduction de lésions unilatérales puisse être atténuée par l'activité des structures controlatérales intactes. A l'échelle cellulaire, en règle, les lésions excitotoxiques directement liées au kaïnate et celles subséquentes à la récurrence des crises prédominent au niveau des neurones pyramidaux de CA3 et CA4 de l'hippocampe (Lévesque 2013). Lorsque l'atteinte est plus sévère, l'aire CA1 et le gyrus denté sont atteints (Lévesque 2013; Sarkisian et al. 1997). L'acide kaïnique affecterait aussi la perméabilité de la BHE (Noé et al. 2016). Or l'altération de la BHE jouerait un rôle déterminant dans l'ictogenèse sur terrain prédisposé ou non (Friedman 2011). A ce propos, certains auteurs suggèrent même que sur fond d'épilepsie, les périodes actives correspondraient à des dysfonctions de la barrière (Marchi et al. 2011). Ces concepts physiopathologiques permettent de mieux discuter certains mécanismes probables de l'action bénéfique du magnésium dans notre étude.

Ainsi, l'analyse des données de GR montre une régression des performances en mémoire de travail, mais elle révèle surtout que ces souris étaient de plus en plus incapables d'acquérir de nouvelles informations pour la mémoire de référence. Cette déficience a été notée de façon très marquée après S5 alors qu'elle était relativement plus modérée à S3 et S5. La sévérité des troubles de GR pourrait être corrélée au degré d'atteinte de certaines aires limbiques qui sont relativement protégées par la supplémentation ionique, notamment CA1 et le gyrus denté (Lévesque 2013; Schouten et al. 2016). En effet, le blocage des neurones GABAergiques du gyrus denté par la picrotoxine (un antagoniste du GABA sur les récepteurs GABA-A) inhiberait la consolidation mnésique mais pas la récupération des informations mnésiques (Shahidia et al. 2008). De même, selon Stackman et *al*., le blocage des neurones dorsaux de CA1 par du muscimol entraverait l'apprentissage des souris au labyrinthe de Morris et pour la reconnaissance d'objets (Stackman et al. 2016). Rappelons que la reconnaissance des objets est une fonction essentielle au labyrinthe radial pour l'orientation spatiale.

https://mc06.manuscriptcentral.com/cjpp-pubs

Pour les groupes traités, globalement, le groupe G1m affiche les meilleurs résultats. Cette protection était plus remarquable à S5 et S7. Le groupe G2m affiche de moins bons scores que G1m à S5 et S7 mais présente une amélioration significative semblable à celle de G1m entre S3 et S5. Ces observations suggèrent que l'effet du magnésium mettrait un délai à être optimal. L'explication la plus plausible pour expliquer un tel délai est que des processus plastiques et/ou d'autres processus lents soient en jeu. Ainsi donc, l'effet du magnésium ne se résumerait pas à la seule stabilisation aigue du potentiel de repos membranaire. Il pourrait aussi impliquer une promotion ou au contraire une inhibition de la néosynaptogenèse voire de la neurogenèse. Par ailleurs, on peut noter que les performances de G2m à S7 (5ème semaine après le début de la supplémentation) ne présentent pas de différence significative par rapport à celles de G1m à S5 (5ème semaine après le début de la supplémentation) (**Annexe, Figure VI**). L'efficacité semblable du recours au magnésium dès J3 ou à partir de S3 démontre que son action demeure efficace même après l'installation des lésions. Toutefois, si nous avions eu recours à un groupe G3m avec des délais de 5 et/ou 7 semaines, nous aurions probablement eu une meilleure appréciation de l'efficacité du magnésium à des phases plus chroniques. En effet, lorsque la supplémentation a débuté pour G2m, la phase récurrente des crises était atteinte pour moins de 30% des souris. En considérant que les déficits sont liés d'une part aux lésions cérébrales KA-induites et d'autre part à la récurrence des crises, nous pouvons proposer deux hypothèses pour expliquer l'action bénéfique du magnésium sur G2m malgré le délai. Ainsi, l'amélioration de G2m à S7 pourrait être liée à un effet antiépileptique. La réduction des crises serait dans ce cas le facteur qui affecte indirectement les performances des souris. En effet, il est connu que la récurrence des crises peut affecter les performances mnésiques et décisionnelles (Lugo et al. 2014; Drexel et al. 2012; Cornejo et al. 2008). En cause, il peut s'agir de la quiescence neuronale post-ictale liée à une prolongation de la période réfractaire relative en conditions d'épuisement neuroglial. Dans ce registre, l'activation de flux calciques via les canaux glutamatergiques de type NMDA joue un rôle important dans l'hyperactivité et l'excitotoxicité neurogliales ictales (Baldy-Moulinier et Crespel 2001). Le magnésium, en limitant l'activation de ces canaux-récepteurs de type NMDA pourrait ainsi réduire la fatigue du couple neuroglial et les conséquences qui en découlent. Toujours en cause de l'altération mnésique liée aux crises récurrentes, il peut aussi s'agir de remaniements histofonctionnels induits par ces crises. L'amélioration de G2m pourrait alors impliquer une action directe du magnésium sur les anomalies histo-fonctionnelles qui affectent les performances des souris lors des tests. Nous pensons que les deux mécanismes sont intriqués dans l'action du magnésium pour G2m. Par ailleurs, si G2m

Draft

semble rattraper son retard de score par rapport à G1m au fil des semaines, il importe de signaler que pour certains paramètres, le groupe G2m a peu progressé ou a régressé entre S3 et S5 alors que la supplémentation avait déjà été débutée à S3 (3-4 jours avant RM1). En comparaison, de S1 à S7, les performances de G1m ont régulièrement progressé. Ceci laisse penser que les lésions supplémentaires liées au délai du recours au magnésium en réduisent l'efficacité ou, tout au moins en péjorent la rapidité d'efficacité. De même, il faut souligner que les doses de magnésium que nous avons utilisées étaient fixes et ne prenaient pas en compte les différences interindividuelles de sensibilité à cet ion. En effet, contrairement à notre protocole animal, en pratique clinique, un réajustement de doses se fait selon la réponse spécifique qu'affiche chaque patient à l'introduction d'un médicament, mais aussi selon la dynamique de cette réponse au fil de l'évolution de la maladie. Ce biais laisse entière l'hypothèse qu'un réajustement des doses pour G2m aurait pu être plus bénéfique. D'ailleurs, une dose-dépendance fut rapportée par l'équipe d'Oliveira qui décrivit que les doses faibles à modérées étaient très efficaces dans la prévention des crises induites par le pentylène-tétrazole chez les rats, mais pas les fortes doses (Oliveira et al. 2011).

Outre ces mécanismes d'action du magnésium qui ciblent directement l'excitotoxicité directe du KA, l'excitotoxicité liée aux crises ainsi que la neuroplasticité pathologique, l'effet neuroprotecteur de cet ion pourrait mettre en jeu des phénomènes plus complexes. En effet, le magnésium peut réduire les altérations de la barrière hémato-encéphalique (**BHE**) ainsi que la neuroinflammation induites par le KA.

Pour la BHE, il est considéré que le magnésium diminue la perméabilité de la barrière par un antagonisme compétitif avec le calcium au niveau des jonctions serrées (Lin et al. 2010) même si cet effet n'est pas toujours retrouvé (Johnson et al. 2014). A la base, plusieurs études se sont intéressées à l'importance de l'intégrité de la BHE dans l'excitabilité corticale (Marchi et al. 2012; Marchi et al. 2011a; Janigro 2012). L'extravasation d'albumine à travers une BHE défectueuse serait en effet associée à une dérégulation des courants de rectification entrants potassiques (Kir4.1) transmembranaires astrocytaires (Ivens et al. 2007; David et al. 2009). Ce processus semble dépendre d'une cascade de signalisation suivant l'activation du récepteur du facteur de croissance transformant beta (TGF-β) (Ivens et al. 2007). Il aboutirait ainsi à une dyshoméostasie neurogliale ictogène. Outre l'albumine, le passage massif d'immunoglobuline G (IgG), mais pas la présence extravasculaire de globules blancs, serait aussi un facteur épileptogène majeur en cas d'altération de la BHE (Marchi et al. 2010). Sur ce point cependant, il convient de souligner que l'administration intraparenchymateuse d'un neurotoxique convulsivant (exemple du KA intrahippocampique) serait associée à un

Draft

important recrutement leucocytaire probablement plus déterminant dans l'ictogenèse (Zattoni et al. 2011). Comme Park et *al*., nous pensons que l'altération de la BHE et l'inflammation sont intriquées dans l'épileptogenèse, notamment ici celle induite par le KA (Park et al. 2015). Plus spécifiquement à la thèse de la neuroinflammation épileptogène, en conditions cliniques, Farhang et *al*. ont retrouvé chez 40 patients vivant avec l'épilepsie une augmentation significative des niveaux plasmatiques de la protéine C-réactive, du facteur d'adhésion intercellulaire (ICAM) et de la molécule d'adhésion vasculaire (VCAM) (Farhang et al. 2016). Dans ce sens, les résultats de plusieurs travaux proposent des mécanismes antiinflammatoires du magnésium en conditions d'hyperexcitabilité neurogliale. Ainsi, Johnson et *al*. prouvèrent que le sulfate de magnésium réduisait la susceptibilité à l'ictogenèse en réduisant sensiblement la neuroinflammation et l'activation microgliale sous-jacente (Johnson et al. 2014). Leurs travaux furent conduits sur des modèles animaux de prééclampsie sévère (régime hypocholestérolémiant combiné à une ischémie placentaire). Ils recoururent pour cela à des injections répétées de PTZ (modèle de crises généralisées) afin de déterminer le seuil de déclenchement des crises. Avec une approche plus systémique, Lin et *al*. ont démontré que le sulfate de magnésium réduisait sensiblement l'activité proinflammatoire de macrophages immortels en culture (Lin et al. 2010). De plus, ils notèrent que l'adjonction de calcium et de BAY-K8644 (un activateur des canaux calciques de type L -ou canaux calciques lents-) contrait fortement cet effet antiinflammatoire du magnésium. Les auteurs conclurent que l'effet antiinflammatoire systémique du magnésium impliquait un antagonisme compétitif avec le calcium et/ou un blocage des canaux calciques lents. Leur hypothèse est confortée par les travaux des équipes de Libako qui démontrèrent que le blocage des influx de calcium extracellulaire vers le cytoplasme par du vérapamil (un bloqueur des canaux calciques), combiné à un blocage de la libération des stocks intracellulaires de calcium par du TMB-8, inhibait fortement la prolifération de lymphocytes T et de macrophages en culture (Libako et al. 2012). Toutefois, Das et *al*. suggérèrent que cette inhibition par le vérapamil et l'amlodipine serait plutôt liée à la réduction de l'expression des récepteurs du plasminogène (une molécule indispensable au recrutement des macrophages) (Das et al. 2009). Rappelons que l'impact de la réaction immunitaire systémique est tel qu'une splénectomie réduirait sensiblement l'ictogenèse dans les modèles animaux de pilocarpine (Marchi et al. 2011b).

Pour les groupes traités par le calcium (G1c et G2c), de façon globale, jusqu'à S7, on note que les performances sont globalement supérieures à celles du groupe de référence. Toutefois, l'amélioration est variable avec le temps et selon les paramètres. On note ainsi qu'à S7, les erreurs en mémoire de référence ont largement augmenté par rapport à S5. En comparaison,

Draft

les erreurs en mémoire de travail ont moindrement augmenté pendant la même période. Ceci suggère une protection partielle de certaines facultés des souris. En cohérence avec cette hypothèse, le calcium aurait probablement un mécanisme d'action qui cible peu ou pas la cause commune des troubles. De fait, on pourrait comprendre que son efficacité affecte seulement l'une des conséquences plutôt que toutes les conséquences comme c'est le cas pour le magnésium. L'action du calcium peut être ainsi liée à son effet stabilisateur des membranes (Isaev et al. 2012). De plus, le calcium peut permettre de réduire le stress limbique soit directement, soit par le biais de son effet anti-ictogène. En effet, le stress limbique est réputé affecter la sévérité des crises, lesquelles le renforcent (Karst and Joëls 2003; den Heijer et al. 2017; Olijslagers et al. 2008). Il est aussi connu que ce stress impacte différemment la mémoire de travail et la mémoire à long terme (de Quervain et al. 1998; Yuen et al. 2009; Yuen et al. 2011). On peut donc comprendre que l'évolution de la mémoire de travail et de la mémoire de référence diffère sensiblement pour ces deux groupes. Toutefois, la relation de cause à effet est difficile à établir en raison des fluctuations observées. La compréhension des phénomènes en cause nécessite des études plus approfondies pour déterminer l'impact anatomo-fonctionnel du recours au calcium. Enfin, en analysant de façon comparative l'évolution des deux groupes, on remarque que les performances sont du même ordre et que les différences observées sont non significatives (**Annexe, Figure VII**). Ceci suggère que l'efficacité du calcium repose sur une action aigüe, probablement la stabilisation du potentiel de membrane. Sur ce point, Isaev et *al*. avaient trouvé sur des neurones hippocampiques *in vitro* que l'effet du calcium sur l'excitabilité neuronale était 1,4 fois supérieur à celui du magnésium (Isaev et al. 2012). Nos résultats suggèrent plutôt un effet supérieur du magnésium sur l'épilepsie, du moins en partie. Toutefois, contrairement à l'équipe d'Isaev qui utilisait des modèles de déprivation en magnésium *in vitro* (peu ou pas de lésion), nous avons utilisé des modèles d'induction de crises avec le KA (entraîne des lésions en plus de l'hyperexcitabilité neurogliale) *in vivo*. Les interactions complexes dans les modèles kaïniques lésionnels *in vivo* pourraient donc expliquer les différences observées. De plus, soulignons que Isaev et *al*. ont déterminé ces puissances relatives uniquement en conditions aigues. Dans notre étude, l'analyse du nombre de choix de référence corrects pendant les quatre premières visites conforte leurs observations. En effet, pour ce paramètre RM-MR4 (nombre de choix corrects de bras de référence récompensés pendant les 4 premières visites), on peut remarquer qu'à S7, G2c affiche le même score que GR (amélioration de 0%) tandis que G1c reste relativement sensiblement amélioré (-14,3%) ; G2m et G1m présentaient alors respectivement des améliorations relatives de -28,6% et -57,1%. Rappelons aussi qu'à S5,

Draft

G2c présentait un meilleur score que G2m (-12,5%) et était semblable à G1c (-25%). Cette observation suggère fortement que l'action du calcium est plus limitée dans le temps que celle du magnésium quand les lésions s'installent. Cette propriété pourrait être en lien avec son mécanisme d'action qui consisterait surtout à stabiliser le potentiel de membrane. Ainsi, une telle action, même si elle est puissante en contexte aigue, devient vite insuffisante au fil du renforcement des circuits aberrants épileptogènes. En somme, le magnésium aurait un impact lent et soutenu tant sur l'excitabilité membranaire que sur les réorganisations neuroplastiques ; au contraire, le calcium aurait une action aigue supérieure à celle du magnésium, mais cette action serait limitée dans le temps et moins efficace en contexte lésionnel.

Conclusion

Les multiples relations que le magnésium et le calcium entretiennent avec les cellules et les circuits nerveux font toute la complexité de leur utilisation à visée antiépileptique. La supplémentation en ces ions pour des modèles kaïniques d'épilepsie temporale montre que le magnésium a un effet à la fois aigu et durable tandis que le calcium semble avoir un effet surtout aigu. De plus, certaines observations laissent penser que le calcium pourrait devenir délétère. Il semble donc inopportun de recourir à la supplémentation calcique car son bénéfice parait inférieur à celui du magnésium en plus du fait que, selon plusieurs travaux, il antagonise les effets du magnésium de façon compétitive. Des études utilisant différentes doses de ces ions et s'étalant sur un plus long terme pourraient apporter des informations supplémentaires sur leur efficacité et leur innocuité. Néanmoins, nous pensons que le magnésium constitue une bonne option thérapeutique, tout au moins en association avec les MAEs classiques.

Enfin, parallèlement à tous ces points, au-delà de l'intérêt que peut représenter le magnésium dans la prise en charge des épilepsies, cet ion pourrait aider à ralentir la progression du processus excitotoxique dans nombre d'affections dégénératives.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt relatif à la production de cet article.

Remerciements

Nous remercions IBRO pour avoir partiellement financé le fellowship pour les travaux via le IBRO-ARC Bursary 2015. Nous remercions l'Institut Pasteur de Dakar qui a fourni les souris et leur alimentation pour l'étude. Nous remercions le Laboratoire de Physiologie, le

Draft

Laboratoire d'Anatomie Pathologique ainsi que le Département de Pharmacologie de l'École Inter-États des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar pour leurs soutiens technique et logistique durant l'étude.

Draft

Références

Abad, C., Vargas, F.R., Zoltan, T., Proverbio, T., Piñero, S., Proverbio, F., et al. 2015. Magnesium sulfate affords protection against oxidative damage during severe preeclampsia. Placenta. 36(2): 179-85. doi: 10.1016/j.placenta.2014.11.00.

Abdelmalik, P.A., Politzer, N., and Carlen, P.L. 2012. Magnesium as an effective adjunct therapy for drug resistant seizures. Can J Neurol Sci. 39(3): 323-7. doi:10.1017/S0317167100013457.

Allgrove, J. 2009. Physiology of calcium, phosphate and magnesium. Endocr Dev. 16: 8-31. doi:10.1159/000223685.

Baldy-Moulinier, M., and Crespel, A. 2001. Physiopathologie des crises et de l'état de mal épileptique. Ann Fr Anesth Reanim. 20: 97-107.

Bertoglio, D., Amhaoul, H., Van Eetveldt, A., Houbrechts, R., Van De Vijver, S., Ali, I., et al. 2017. Kainic acid-induced post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy with diverging seizure phenotype and neuropathology. Front Neurol. 8: 588. doi: 10.3389/fneur.2017.00588.

Bikson, M., Ghai, R.S., Baraban, S.C., and Durand, D.M. 1999. Modulation of burst frequency, duration, and amplitude in the zero-Ca2+ model of epileptiform activity. J Neurophysiol. 82: 2262-70.

Bressand, K., and Roucard, C. 2009. La souris MTLE : un modèle validé pour l'évaluation de molécules anti-épileptiques pour le traitement de l'épilepsie mésiotemporale. Épilepsies. 21(2): 184-92.

Cornejo, B.J., Mesches, M.H., and Benke, T.A. 2008. A single early-life seizure impairs short-term memory but does not alter spatial learning, recognition memory, or anxiety. Epilepsy Behav. 13(4): 585-92. doi:10.1016/j.yebeh.2008.07.002.

Draft

Crusio, W.E., and Schwegler, H. 2005. Learning spatial orientation tasks in the radial-maze and structural variation in the hippocampus in inbred mice. Behav Brain Funct. 1(1): 3. doi:10.1186/1744-9081-1-3.

Crusio, W.E. 1999. Methodological considerations for testing learning in mice. In: Crusio WE, Gerlai RT, editor. Handbook of Molecular-Genetic Techniques for Brain and Behavior Research. 13: 638-651.

Das, R., Burke, T., Van Wagoner, D.R., and Plow, E.F. 2009. L-type calcium channel blockers exert an antiinflammatory effect by suppressing expression of plasminogen receptors on macrophages. Circ Res. 105(2): 167-75. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.200311.

David, Y., Cacheaux, L.P., Ivens, S., Lapilover, E., Heinemann, U., Kaufer, D., et al. 2009. Astrocytic dysfunction in epileptogenesis: consequence of altered potassium and glutamate homeostasis? J Neurosci. 29(34): 10588-99. doi:10.1523/JNEUROSCI.2323-09.2009.

de Quervain, D.J., Roozendaal, B., and McGaugh, J.L. 1998. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. Nature. 394(6695): 787-90. doi:10.1038/29542.

DeGiorgio, C.M., Markovic, D., Mazumder, R., and Moseley, B.D. 2017. Ranking the Leading Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. Front Neurol. 8: 473. doi: 10.3389/fneur.2017.00473.

den Heijer, J.M., Otte, W.M., van Diessen, E., van Campen, J.S., Lorraine Hompe, E., Jansen, F.E., et al. 2017. The relation between cortisol and functional connectivity in people with and without stress-sensitive epilepsy. Epilepsia. 59(1): 179-189. doi:10.1111/epi.13947.

Drexel, M., Preidt, A.P., and Sperk, G. 2012. Sequel of spontaneous seizures after kainic acid-induced status epilepticus and associated neuropathological changes in the subiculum and entorhinal cortex. Neuropharmacology. 63(5): 806-17. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.06.009.

Draft

Dubreuil, D., Tixier, C., Dutrieux, G., and Edeline, J.M.. 2003. Does the radial arm maze necessarily test spatial memory? Neurobiol Learn Mem. 79(1): 109-17. doi.org/10.1016/S1074-7427(02)00023-0.

Farhang, A., Javanmard, S.H., Mehvari, J., Zare, M., and Saadatnia, M. 2016. Inflammation and endothelium response in epileptic patients: A case-control study. Adv Biomed Res. 5: 131. doi:10.4103/2277-9175.187370.

Feng, Z., and Durand, D.M. 2003. Low-calcium epileptiform activity in the hippocampus in vivo. J Neurophysiol. 90: 2253–60. doi:10.1152/jn.00241.2003.

Fiest, K.M., Sauro, K.M., Wiebe, S., Patten, S.B., Kwon, C.S., Dykeman, J., et al. 2017. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 88(3): 296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509.

Friedman, A. 2011. Blood-brain barrier dysfunction, status epilepticus, seizures, and epilepsy: a puzzle of a chicken and egg? Epilepsia. 52 Suppl 8:19-20. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03227.x.

Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th edition. **National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 2011.** s.l. : Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.

Guitar, N.A., and Roberts, W.A. 2015. The interaction between working and reference spatial memories in rats on a radial maze. Behav Processes. 112: 100-7. doi:10.1016/j.beproc.2014.10.007.

Isaev, D., Ivanchick, G., Khmyz, V., Isaeva, E., Savrasova, A., Krishtal, O., et al. 2012. Surface charge impact in low-magnesium model of seizure in rat hippocampus. J Neurophysiol. 107(1): 417-23. doi:10.1152/jn.00574.2011.

Draft

Ivens, S., Kaufer, D., Flores, L.P., Bechmann, I., Zumsteg, D., Tomkins, O., et al. 2007. TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. Brain. 130(Pt 2): 535-47. doi:10.1093/brain/awl317.

Janigro, D. 2012. Are you in or out? Leukocyte, ion, and neurotransmitter permeability across the epileptic blood-brain barrier. Epilepsia. 53 Suppl 1: 26-34. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03472.x.

Johnson, A.C., Tremble, S.M., Chan, S.L., Moseley, J., LaMarca, B., Nagle, K.J., et al. 2014. Magnesium sulfate treatment reverses seizure susceptibility and decreases neuroinflammation in a rat model of severe preeclampsia. PLoS One. 9(11): e113670. doi:10.1371/journal.pone.0113670.

Karst, H., and Joëls, M. 2003. Effect of chronic stress on synaptic currents in rat hippocampal dentate gyrus neurons. J Neurophysiol. 89(1): 625-33. doi:10.1152/jn.00691.2002.

Klein, S., Bankstahl, M., and Löscher, W. 2015. Inter-individual variation in the effect of antiepileptic drugs in the intrahippocampal kainate model of mesial temporal lobe epilepsy in mice. Neuropharmacology. 90: 53-62. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.11.008.

Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Allen Hauser, W., Mathern, G., et al. 2010. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 51(6): 1069-77. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.

Lévesque, M., and Avoli, M. 2013. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. Neurosci Biobehav Rev. 37(10 Pt 2): 2887-99. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.10.011.

Lévesque, M., Avoli, M., and Bernard, C. 2016. Animal models of temporal lobe epilepsy following systemic chemoconvulsant administration. J Neurosci Methods. 260: 45-52. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.03.009.

Draft

Li, X., Han, X., Yang, J., Bao, J., Di, X., Zhang, G., et al. 2017. Magnesium Sulfate Provides Neuroprotection in Eclampsia-Like Seizure Model by Ameliorating Neuroinflammation and Brain Edema. Mol Neurobiol. 54(10): 7938-7948. doi:10.1007/s12035-016-0278-4.

Libako, P., Castiglioni, S., Baldoli, E., Mazur, A., Nowacki, W., and Maier, J.A.M. 2012. Blocking the rise of intracellular calcium inhibits the growth of cells cultured in different concentrations of magnesium. Magnesium Research. 25(1): 12-20. doi:10.1684/mrh.2012.0302.

Lin, C.Y., Tsai, P.S., Hung, Y.C., and Huang, C.J. 2010. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. Br J Anaesth. 104(1): 44-51. doi:10.1093/bja/aep336.

Lugo, J.N., Swann, J.W., and Anderson, A.E. 2014. Early-life seizures result in deficits in social behavior and learning. Exp Neurol. 256: 74-80. doi:10.1016/j.expneurol.2014.03.014.

Marchi, N., Teng, Q., Ghosh, C., Fan, Q., Nguyen, M.T., Desai, N.K., et al. 2010. Blood-brain barrier damage, but not parenchymal white blood cells, is a hallmark of seizure activity. Brain Res. 1353: 176-86. doi:10.1016/j.brainres.2010.06.051.

Marchi, N., Tierney, W., Alexopoulos, A.V., Puvenna, V., Granata, T., and Janigro, D. 2011a. The Etiological Role of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Seizure Disorders. Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2011: 482415. doi:10.1155/2011/482415.

Marchi, N., Johnson, A.J., Puvenna, V., Johnson, H.L., Tierney, W., Ghosh, C., et al. 2011b. Modulation of peripheral cytotoxic cells and ictogenesis in a model of seizures. Epilepsia. 52(9): 1627-34. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03080.x.

Marchi, N., Granata, T., Ghosh, C., and Janigro, D. 2012. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. Epilepsia. 53(11): 1877-86. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03637.x.

Draft

Micoulaud-Franchi, J.A., Bartolomei, F., Duncan, R., and McGonigal, A. 2017. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. Epilepsy Behav. 75: 18-24. doi:10.1016/j.yebeh.2017.07.016.

Ndiaye, M., Toffa, D., Sow, A.D., Sène, M.S., Basse, A.M., Fall, A.L., et al. 2013. Familial congenital hypomagnesemia revealed by neonatal convulsions. Arch de Péd. 20: 1212-8. doi:10.1016/j.arcped.2013.08.019.

Noé, F.M., Bellistri, E., Colciaghi, F., Cipelletti, B., Battaglia, G., de Curtis, M., et al. 2016. Kainic acid-induced albumin leak across the blood-brain barrier facilitates epileptiform hyperexcitability in limbic regions. Epilepsia. 57(6): 967-76. doi:10.1111/epi.13394.

Olijslagers, J.E., de Kloet, E.R., Elgersma, Y., van Woerden, G.M., Joëls, M., and Karst, H. 2008. Rapid changes in hippocampal CA1 pyramidal cell function via pre- as well as postsynaptic membrane mineralocorticoid receptors. Eur J Neurosci. 27(10): 2542-50. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06220.x.

Oliveira, L.D., Oliveira, R.W., Futuro Neto Hde, A., and Nakamura-Palacios, E.M. 2011. The role of magnesium sulfate in prevention of seizures induced by pentylenetetrazole in rats. Arq Neuropsiquiatr. 69(2B): 349-55. doi.org/10.1590/S0004-282X2011000300016 .

Park, K.I., Dzhala, V., Saponjian, Y., and Staley, K.J. 2015. What Elements of the Inflammatory System Are Necessary for Epileptogenesis In Vitro. eNeuro. 2(2). pii: ENEURO.0027-14.2015. doi:10.1523/ENEURO.0027-14.2015.

Rattka, M., Brandt, C., and Löscher, W. 2013. The intrahippocampal kainate model of temporal lobe epilepsy revisited: epileptogenesis, behavioral and cognitive alterations, pharmacological response, and hippoccampal damage in epileptic rats. Epilepsy Res. 103(2-3): 135-52. doi:10.1016/j.eplepsyres.2012.09.015.

Draft

Safar, M.M., Abdallah, D.M., Arafa, N.M., and Abdel-Aziz, M.T. 2010. Magnesium supplementation enhances the anticonvulsant potential of valproate in pentylenetetrazol-treated rats. Brain Res. 1334:58-64. doi: 10.1016/j.brainres.2010.03.076.

Santa Cruz Biotechnology. Kainic acid (CAS 487-79-6). [Online] [Cited: Nov 19, 2017.] https://www.scbt.com/scbt/product/kainic-acid-487-79-6?requestFrom=search.

Sarkisian, M.R., Tandon, P., Liu, Z., Yang, Y., Hori, A., Holmes, G.L., et al. 1997. Multiple kainic acid seizures in the immature and adult brain: ictal manifestations and long-term effects on learning and memory. Epilepsia. 38(11): 1157-66. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb01211.x.

Schouten, M., Bielefeld, P., Fratantoni, S.A., Hubens, C.J., Piersma, SR, Pham, T.V., et al. 2016. Multi-omics profile of the mouse dentate gyrus after kainic acid-induced status epilepticus. Sci Data. 3: 160068. doi:10.1038/sdata.2016.68.

Shahidia, S., Komakia, A., Mahmoodib, M., and Lashgari, R. 2008. The role of GABAergic transmission in the dentate gyrus on acquisition, consolidation and retrieval of an inhibitory avoidance learning and memory task in the rat. Brain res. 1204: 87-93. doi:10.1016/j.brainres.2008.02.008.

Sharma, A.K., Jordan, W.H., Reams, R.Y., Hall, D.G., and Snyder, P.W. 2008. Temporal profile of clinical signs and histopathologic changes in an F-344 rat model of kainic acid-induced mesial temporal lobe epilepsy. Toxicol Pathol. 36(7): 932-43. doi:10.1177/0192623308326093.

Stackman, R.W. Jr, Cohen, S.J., Lora, J.C., and Rios, L.M. 2016. Temporary inactivation reveals that the CA1 region of the mouse dorsal hippocampus plays an equivalent role in the retrieval of long-term object memory and spatial memory. Neurobiol Learn Mem. 133: 118-128. doi:10.1016/j.nlm.2016.06.016.

Draft

Su, H., Alroy, G., Kirson, E.D., and Yaari, Y. 2001. Extracellular calcium modulates persistent sodium current-dependent burst-firing in hippocampal pyramidal neurons. J of Neurosci. 21(12): 4173-82.

Suárez, L.M., Cid, E., Gal, B., Inostroza, M., Brotons-Mas, J.R., Gómez-Domínguez, D., et al. 2012. Systemic injection of kainic acid differently affects LTP magnitude depending on its epileptogenic efficiency. PLoS One. 7(10): e48128. doi:10.1371/journal.pone.0048128.

Terry, A.V. Jr. 2009. Spatial Navigation (Water Maze) Tasks. In Source Methods of Behavior Analysis in Neuroscience. 2nd edition. Edited by Buccafusco JJ. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL). Chapter 13.

Vermoesen, K., Smolders, I., Massie, A., Michotte, Y., and Clinckers, R. 2010. The control of kainic acid-induced status epilepticus. Epilepsy Res. 90(1-2): 164-6. doi:10.1016/j.eplepsyres.2010.04.001.

Vorhees, C.V., and Williams, M.T. 2014. Value of water mazes for assessing spatial and egocentric learning and memory in rodent basic research and regulatory studies. Neurotoxicol Teratol. 45: 75-90. doi:10.1016/j.ntt.2014.07.003.

Wijnen, B.F.M., van Mastrigt, G.A.P.G., Evers, S.M.A.A., Gershuni, O., Lambrechts, D.A.J.E., Majoie, M.H.J.M., et al. 2017. A systematic review of economic evaluations of treatments for patients with epilepsy. Epilepsia. 58(5): 706-726. doi: 10.1111/epi.13655.

Yuen, E.Y., Liu, W., Karatsoreos, I.N., Feng, J., McEwen, B.S., and Yan, Z. 2009. Acute stress enhances glutamatergic transmission in prefrontal cortex and facilitates working memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 106(33): 14075-9. doi: 10.1073/pnas.0906791106.

Yuen, E.Y., Liu, W., Karatsoreos, I.N., Ren, Y., Feng, J., McEwen, B.S., et al. 2011. Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory. Mol Psychiatry. 16(2): 156-70. doi:10.1038/mp.2010.50.

Draft

Zattoni, M., Mura, M.L., Deprez, F., Schwendener, R.A., Engelhardt, B., Frei, K., et al. 2011. Brain infiltration of leukocytes contributes to the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. J Neurosci. 31(11): 4037-50. doi:10.1523/JNEUROSCI.6210-10.2011.

Zou, L-P., Wang, X., Dong, C-H., Chen, C-H., Zhao, W., and Zhao, R-Y. 2010. Three-week combination treatment with ACTH + magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: A 24-week randomized, open-label, follow-up study in China. Clin Ther. 32(4): 692-700. doi:10.1016/j.clinthera.2010.04.008.

Draft

Tableau 1 : Répartition des groupes expérimentaux de souris.

RL = Ringer Lactate ; i.p. = intrapéritonéal ; **J0** = début de l'expérimentation ; **S3** (ou S5, ou S7) = troisième semaine d'expérimentation (ou cinquième semaine, ou septième semaine) ; **RM1**/**RM2**/**RM3** = première, deuxième ou troisième série de tests de labyrinthe radial (**RM**).

	Traitement et tests								
Groupes	J0	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	Résumé
G0 (n = 20)	RL i.p.	Pas de supplémentation (RL i.p.)							Pas de kaïnate Pas de Mg/Ca L/R : S3, S5, S7
				RM1		RM2		RM3	
GR (n = 20)	Kainate intrapéritonéal (i.p.)	Pas de supplémentation (RL i.p.)							Injection de kaïnate Pas de Mg/Ca L/R : S3, S5, S7
				RM1		RM2		RM3	
G1m (n = 20)		Supplémentation en magnésium i.p.							Injection de kaïnate Magnésium dès J3 L/R : S3, S5, S7
				RM1		RM2		RM3	
G1c (n = 20)		Supplémentation en calcium i.p.							Injection de kaïnate Calcium dès J3 L/R : S3, S5, S7
				RM1		RM2		RM3	
G2m (n = 20)		RL i.p.		Supplémentation en magnésium i.p.					Injection de kaïnate Magnésium dès S3 L/R : S3, S5, S7
				RM1		RM2		RM3	
G2c (n = 20)		RL i.p.		Supplémentation en calcium i.p.					Injection de kaïnate Calcium dès S3 L/R : S3, S5, S7
				RM1		RM2		RM3	

Draft

Tableau 2 : Valeur opérationnelle théorique des paramètres étudiés au labyrinthe radial.

MT = mémoire de travail ; MR = mémoire de référence.

Paramètre	**Fonction testée théoriquement**	**Observations**
RM-EMTx	MT +++, MR +	Sensibilité supérieure ou égale à RM-EMT pour les troubles sévères
RM-EMT	MT +++	Sensibilité supérieure à RM-EMTx pour les troubles mineurs/modérés
RM-EMR	MR +++	Très sensible. Sensibilité réduite pour les troubles modérés ?
RM-RgPu1	MR ++, MT +	Sensibilité faible pour les troubles mineurs/modérés
RM-RgT1	MT ++	Discriminations de faibles ampleurs, mais efficacité stable
RM-Pos6	MR ++, MT +	Discrimination modeste sauf pour les troubles sévères
RM-CV	MT ++, MR ++	Sensibilité relativement moyenne, mais équilibrée
RM-*Ref*	Stratégie	Bon indicateur de la stratégie, mais hiérarchisation compliquée à définir
RM-MR4	Stratégie	Bonne discrimination et hiérarchisation possible

Draft

Tableau 3 : Résumé de l'évolution des performances des différents groupes de souris.

Les ordres de grandeur sont arbitraires et donnent un simple aperçu global de la variation (↗ = amélioration ; ↘ = détérioration). Les évolutions résumées dans le tableau prennent en compte la courbe d'évolution absolue des différents paramètres, la courbe d'évolution par rapport à G0/GR ainsi les significativités relatives avec un risque d'erreur à 5%. Les valeurs opérationnelles de ces différents paramètres sont présentées dans le tableau 2. Une tendance est suggérée entre parenthèses lorsque même non significatives, plus de 2/3 des paramètres évolue dans le sens indiqué entre parenthèses. L'évolution à S3 prend en compte les données d'évaluation au labyrinthe classique (non détaillées ici ; graphique présenté en annexe).

	S3		**S5**		**S7**	
Groupes	**MR**	**MT**	**MR**	**MT**	**MR**	**MT**
G0	↗	↗↗	↗	↗	↗	≈ (ou ↗)
GR	↘	↘	≈ (ou ↗)	↘	↘↘	↘
G1m	↗	≈	≈ (ou ↗)	≈ (ou ↗)	↗	≈ (ou ↘)
G1c	≈	≈	≈	≈	↘↘	↘
G2m	↘	↘	≈	↗	↘ (ou ≈)	≈ (ou ↗)
G2c	↘	↘	≈	≈ (ou ↗)	↘↘	≈

Draft

Figure 1 : Plan du labyrinthe radial et configuration pendant un test.

Des repères spatiaux cardinaux sont disposés autour du labyrinthe (R1, R2, R3, R4) et un repère supplémentaire (Rs) est utilisé pour l'orientation des repères cardinaux. Deux récompenses (mini-plateaux de céréales, cases 5 et 7) et deux punitions (tampons d'alcool, cases 6 et 8) sont disposées dans quatre bras de mémoire de référence. Au bout des 4 autres bras, on retrouve deux cases avec des mini-plateaux (cases 1 et 4) tandis que les dernières qui sont vides (cases 2 et 3). Les 2 mini-plateaux des cases 1 et 4 ont été aléatoirement déplacés d'une session à une autre avec une combinaison randomisée récompense/punition/rien chaque fois. Les bras 1, 2, 3 et 4 ont été dédiés à la mémoire de travail car la souris n'a pas la possibilité de définir des repères stables pour ces bras. A l'opposé, les bras de mémoire de référence sont invariables dans leur configuration par rapport à l'environnement.

Draft

Figure 2 : Différence relative des performances des groupes GR par rapport à G0.

Les performances du groupe GR sont globalement moins bonnes que celles du groupe G0. Lors de RM1 (à S3), on peut remarquer que le paramètre le plus déficitaire est le RM-EMR (nombre d'erreurs en mémoire de référence = nombre d'entrées dans un bras de référence puni). Cette différence par rapport à G0 va augmenter jusqu'à S7 où elle cumulera à 179,2%. Il faut noter que lors de L2, ce sont plutôt les erreurs en mémoire de travail qui sont au premier plan, notamment EMTx (entrées dans n'importe quel bras déjà visité) et EMT (réentrées uniquement dans l'un des 4 bras de mémoire travail). La qualité du recours à la mémoire de référence s'est sensiblement altérée entre S3 et S7 (différence de RM-MR4 de -9,1% à -50,1%). RM-MR4 est le nombre de choix récompensant de MR lors des 4 premiers choix). Enfin, les rangs de la première punition en mémoire de référence (RM-Pu1) et en mémoire de travail (RM-T1) ont relativement diminué pour GR (les souris se « trompent » plus vite).

Draft

Figure 3 : Comparaison des deux premiers choix de référence des souris G0 et GR.

La lettre « p » désigne un choix positif (récompensé) en bras de référence et la lettre « n », un choix négatif (puni). La combinaison idéale est « pp ». Les combinaisons positives (P = pn et pp) sont clairement plus fréquentes que celles négatives (N = np et nn) pour G0. A l'inverse, pour GR, la différence est moins marquée, ce qui suggère des choix très aléatoires par ces souris. De plus, on remarque que pour G0, il y a une nette progression du nombre de pp à S5, puis à S7.

Draft

Figure 4 : Evolution relative *fx*(GR) des performances selon le traitement.

A S7, les groupes G1m et G2m affichent les meilleures améliorations par rapport à GR, mais G1m démontre clairement de meilleures dispositions. Toutefois, à S5, on peut remarquer que G2m affiche de moins bons scores que G1c pour plusieurs paramètres malgré que le magnésium ait été démarré deux semaines plus tôt pour G2m. De plus, de façon surprenante à S5, pour RM-EMR (nombre de visite de bras de référence punis), G1m affiche les mêmes performances que GR alors que les autres groupes font légèrement moins d'erreurs que GR (6,7-13,3% ; $p > 0,05$). Noter qu'à S7, exceptionnellement pour RM-CV (nombre total de choix nécessaires pour visiter les 6 bras potentiellement récompensés), G2m affiche un meilleur score que G1m ($p > 0,05$).

Draft

Figure 5 : Amélioration relative *fx*(GR) moyenne selon le traitement.

G1m affiche les meilleurs résultats. L'efficacité relative *fx*(GR) des autres options a augmenté jusqu'à S7, mais beaucoup plus pour G2m que G1c ou G2c. Noter toutefois que GR n'étant pas un repère fixe, l'efficacité relative peut augmenter parce que GR se dégrade plus rapidement que G1c ou G2c. Dans les calculs, les valeurs de certains paramètres ont été multipliées par (-1) pour la cohérence. La valeur (RM1 + RM2 + RM3) désigne l'amélioration moyenne pour les trois sessions de tests faites à S3, S5 et S7.

Draft

Figure 6 : Evolution relative *fx*(GR) du rang de la première erreur.

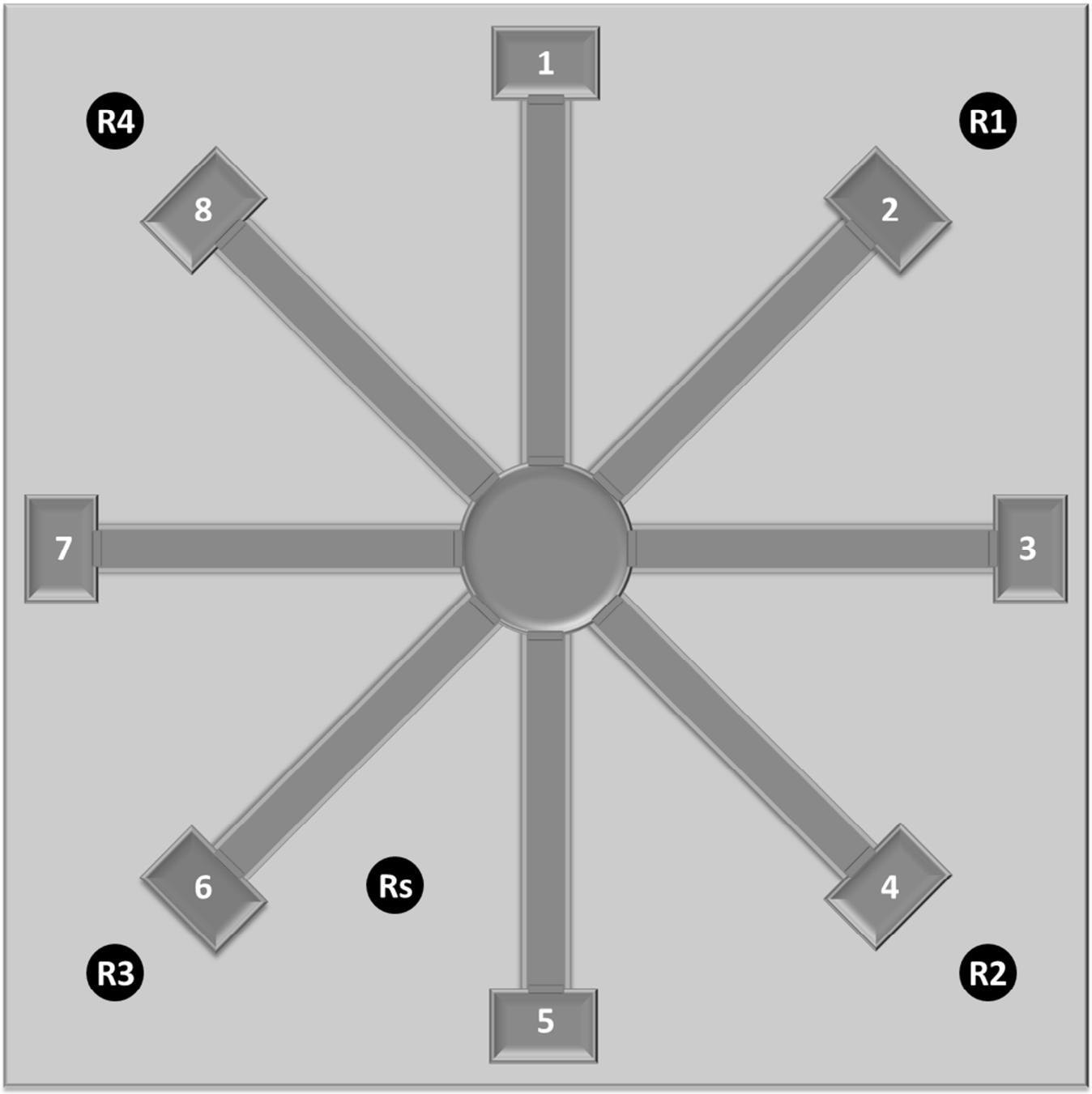
En raison de la formule (GR-Gi/GR) (Gi désigne l'un des groupes traités par les ions), les valeurs négatives indiquent que le rang de la première erreur est plus grand que celui de GR, ce qui constitue une amélioration. Ces rangs ont été différemment affectés par les traitements au fil des sessions. A S3, ce sont les rangs des erreurs en mémoire de travail (RM-RgT1) qui ont surtout été impactés. A l'inverse, à S7, les rangs des erreurs en mémoire de référence (RM-RgPu1) ont été plus impactés que ceux en mémoire de travail. A S5, l'impact des traitements sur les deux paramètres était approximativement semblable. Le groupe G1m affiche les meilleurs progrès sauf en mémoire de référence à S3. Pour les autres plans thérapeutiques, on peut noter que l'évolution est très variable selon la période et le paramètre considérés. G1c affiche les meilleurs progrès en mémoire de référence à S3 et S5. A l'inverse, en mémoire de travail, ses améliorations sont les moins bonnes avec celles de G2c (qui est toutefois pire). Quant à G2m, on peut remarquer une amélioration équilibrée à S3 et S7 pour la mémoire de travail et celle de référence. Toutefois, à S5, ce groupe affiche la moins bonne amélioration de la mémoire de référence. Le groupe G2c aura eu les moins bons scores pour en mémoire de travail que ce soit à S3, S5 ou S7.

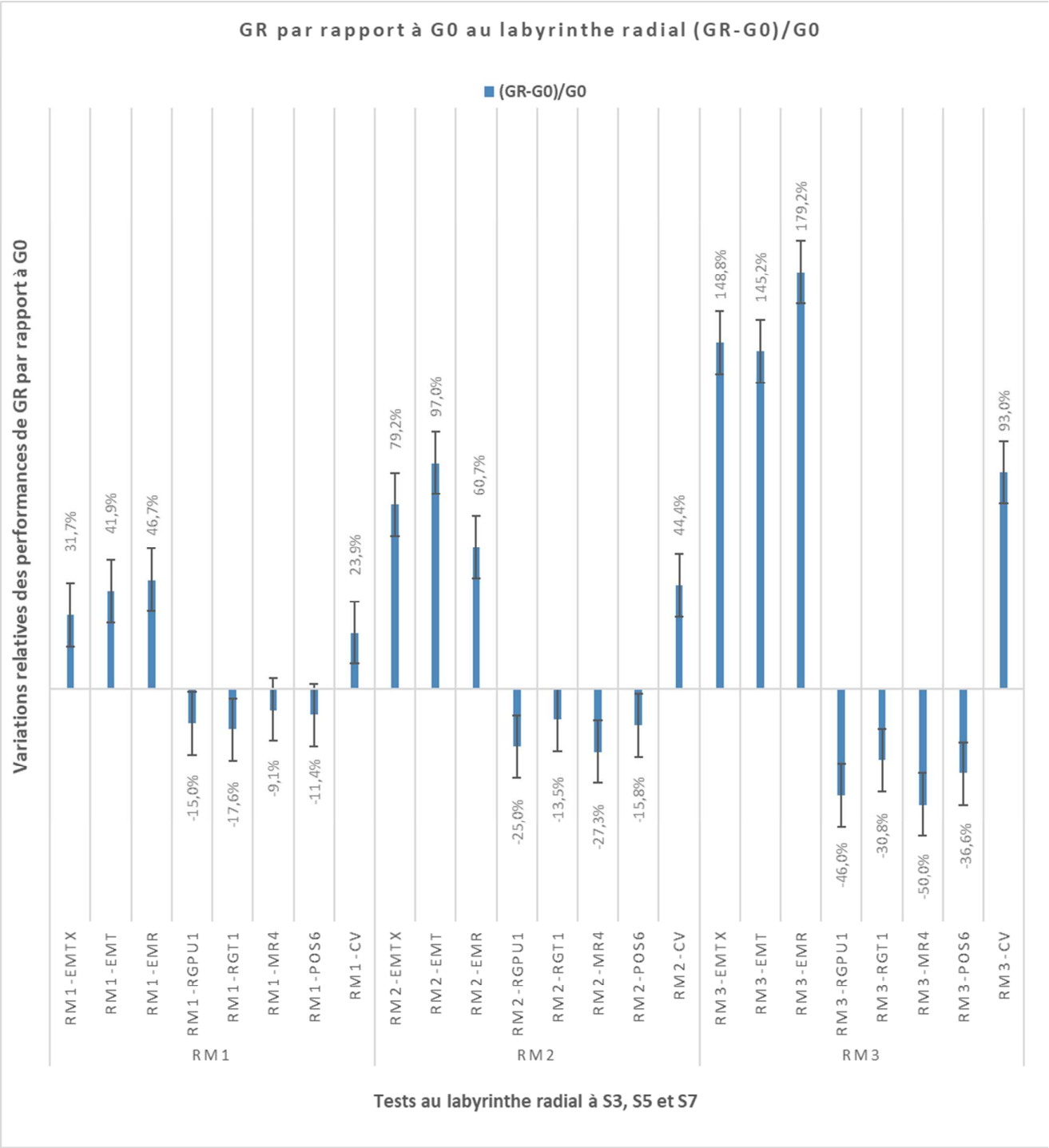
Draft

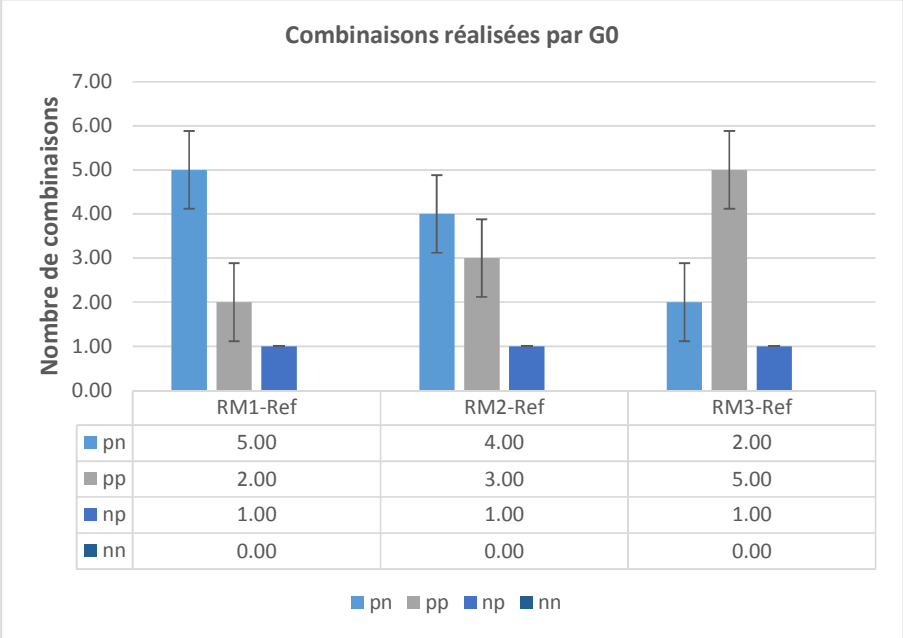
Figure 7 : Evolution du nombre de *Ref*+ pour les quatre premiers choix.

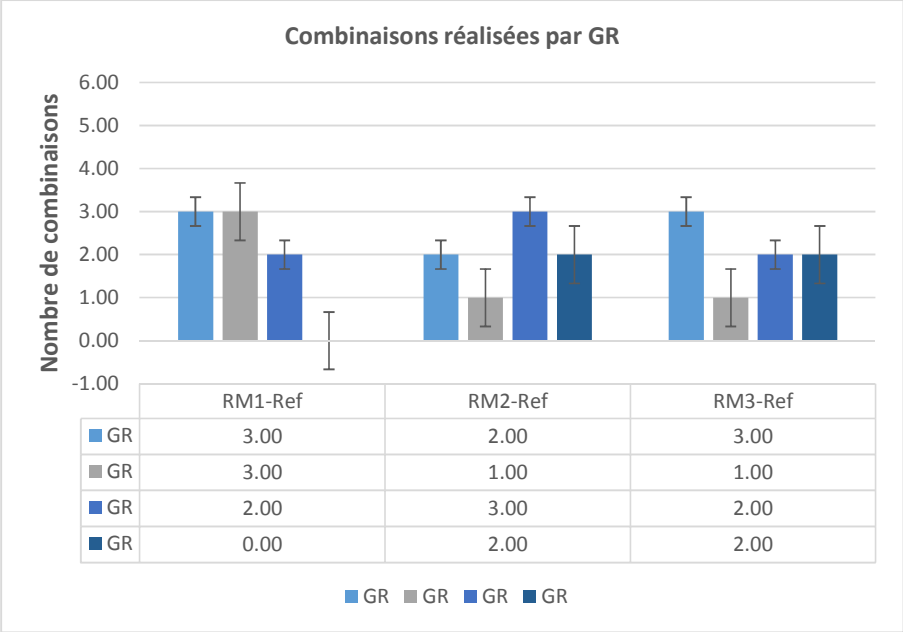
A S3, il y a peu de différence entre GR et les autres groupes ayant reçu du kaïnate. Seul G1m affiche un meilleur score, mais non significatif (p = 0,59). La différence va se marquer à S5 pour tous les groupes. Le groupe G2c affiche un meilleur score que G2m. Mais l'amélioration est de courte durée car, ses performances sont similaires aux valeurs de GR à S7. Le Groupe G1c aura aussi régressé, mais beaucoup moins que le groupe G2c.

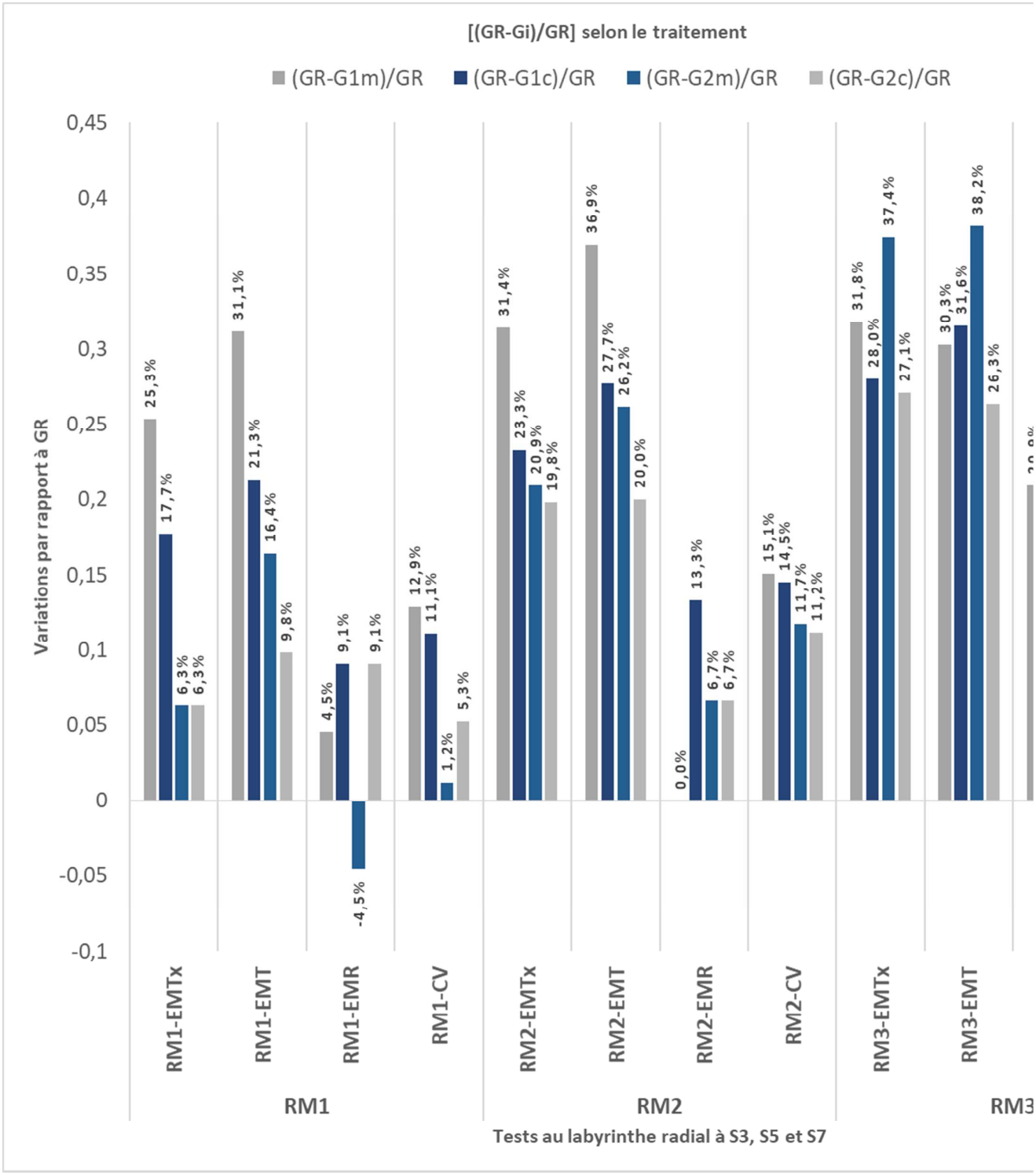
Draft

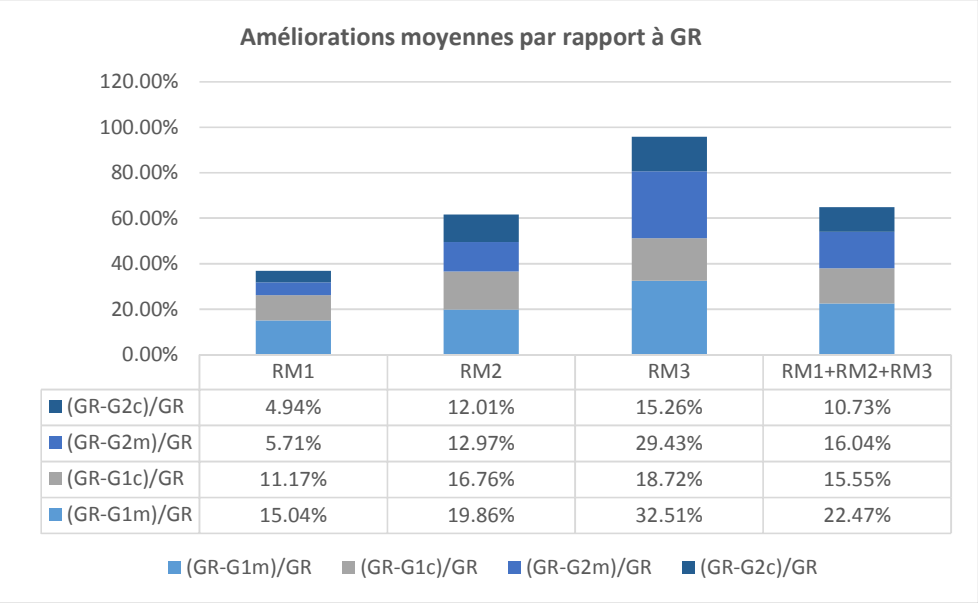

1
R4
R1
8
2
7
3
6
Rs
4
R3
R2
5


GR par rapport à G0 au labyrinthe radial (GR-G0)/G0
(GR-G0)/G0
Variations relatives des performances de GR par rapport à G0
31,7%
41,9%
46,7%
-15,0%
-17,6%
-9,1%
-11,4%
23,9%
79,2%
97,0%
60,7%
-25,0%
-13,5%
-27,3%
-15,8%
44,4%
148,8%
145,2%
179,2%
-46,0%
-30,8%
-50,0%
-36,6%
93,0%
RM1-EMTX
RM1-EMT
RM1-EMR
RM1-RGPU1
RM1-RGT1
RM1-MR4
RM1-POS6
RM1-CV
RM2-EMTX
RM2-EMT
RM2-EMR
RM2-RGPU1
RM2-RGT1
RM2-MR4
RM2-POS6
RM2-CV
RM3-EMTX
RM3-EMT
RM3-EMR
RM3-RGPU1
RM3-RGT1
RM3-MR4
RM3-POS6
RM3-CV
RM1
RM2
RM3
Tests au labyrinthe radial à S3, S5 et S7


Combinaisons réalisées par G0
Nombre de combinaisons
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
RM1-Ref RM2-Ref RM3-Ref
pn 5.00 4.00 2.00
pp 2.00 3.00 5.00
np 1.00 1.00 1.00
nn 0.00 0.00 0.00
pn pp np nn

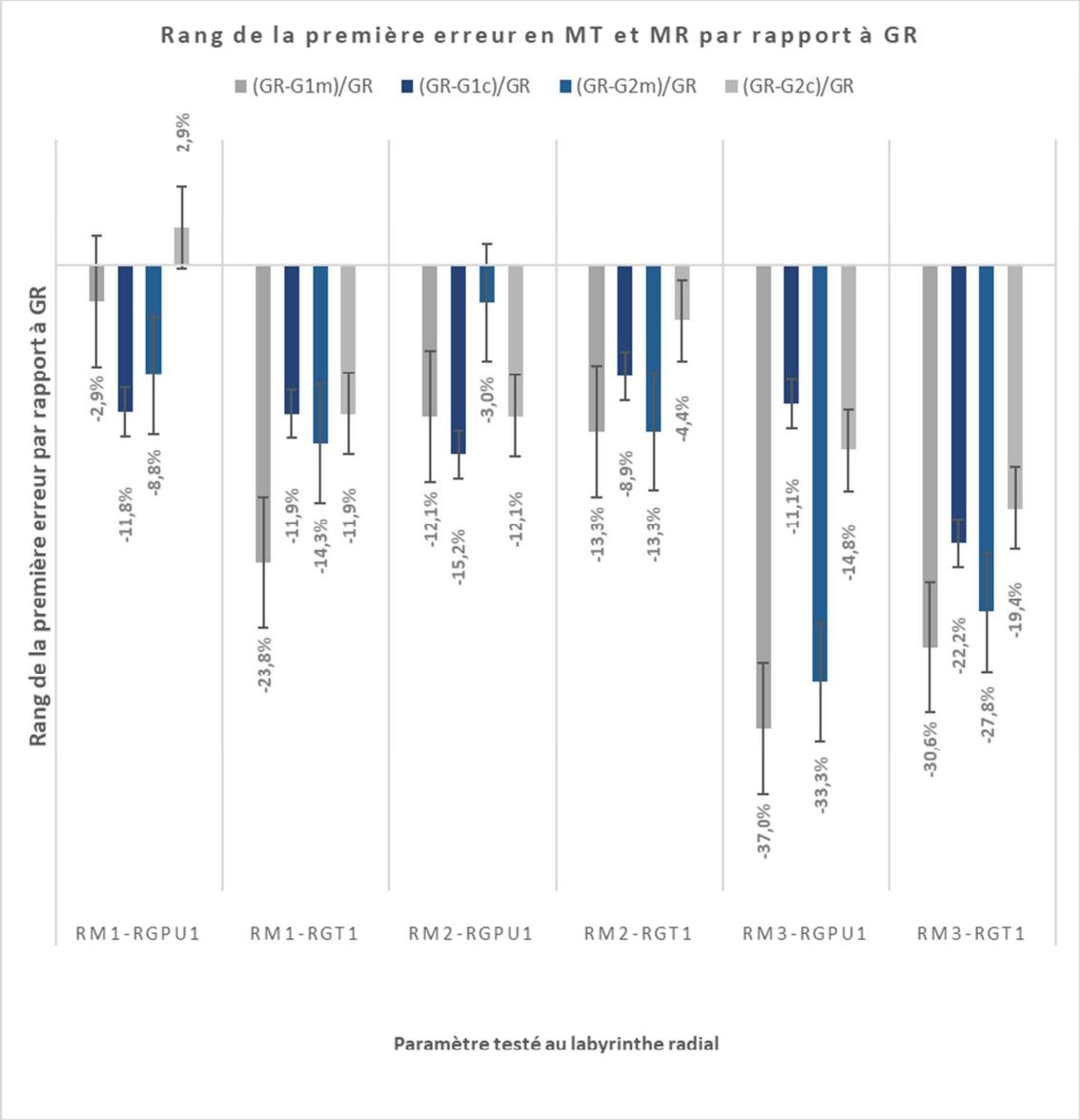

Combinaisons réalisées par GR
Nombre de combinaisons
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
-1.00
RM1-Ref RM2-Ref RM3-Ref
GR 3.00 2.00 3.00
GR 3.00 1.00 1.00
GR 2.00 3.00 2.00
GR 0.00 2.00 2.00
GR GR GR GR

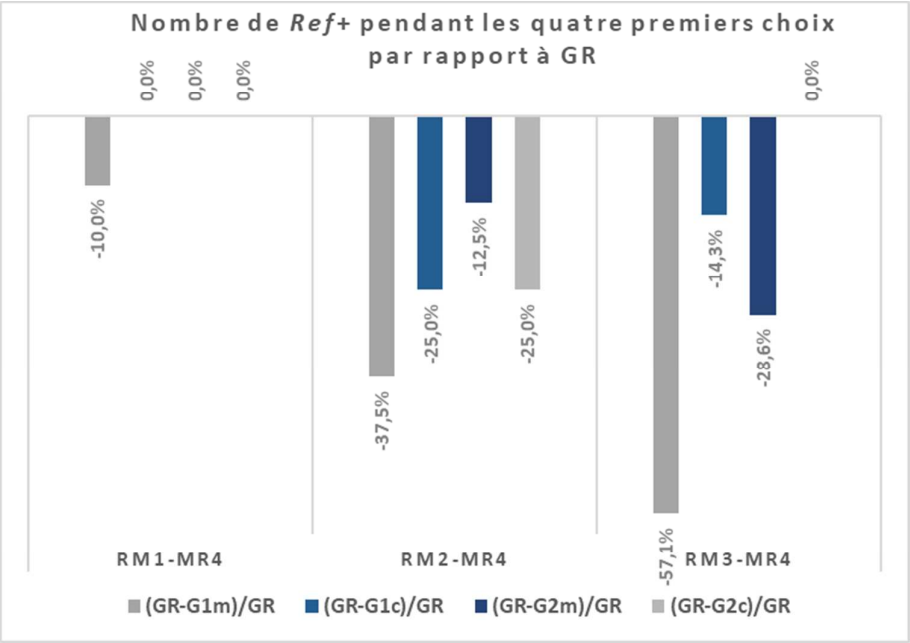

[(GR-Gi)/GR] selon le traitement
(GR-G1m)/GR
(GR-G1c)/GR
(GR-G2m)/GR
(GR-G2c)/GR
Variations par rapport à GR
0,45
0,4
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
-0,05
-0,1
25,3%
17,7%
6,3%
6,3%
31,1%
21,3%
16,4%
9,8%
4,5%
9,1%
-4,5%
9,1%
12,9%
11,1%
1,2%
5,3%
31,4%
23,3%
20,9%
19,8%
36,9%
27,7%
26,2%
20,0%
0,0%
13,3%
6,7%
6,7%
15,1%
14,5%
11,7%
11,2%
31,8%
28,0%
37,4%
27,1%
30,3%
31,6%
38,2%
26,3%
RM1-EMTx
RM1-EMT
RM1-EMR
RM1-CV
RM2-EMTx
RM2-EMT
RM2-EMR
RM2-CV
RM3-EMTx
RM3-EMT
RM1
RM2
RM3
Tests au labyrinthe radial à S3, S5 et S7



	RM1	RM2	RM3	RM1+RM2+RM3
(GR-G2c)/GR	4.94%	12.01%	15.26%	10.73%
(GR-G2m)/GR	5.71%	12.97%	29.43%	16.04%
(GR-G1c)/GR	11.17%	16.76%	18.72%	15.55%
(GR-G1m)/GR	15.04%	19.86%	32.51%	22.47%

Draft


Rang de la première erreur en MT et MR par rapport à GR
(GR-G1m)/GR
(GR-G1c)/GR
(GR-G2m)/GR
(GR-G2c)/GR
Rang de la première erreur par rapport à GR
-2,9%
-11,8%
-8,8%
2,9%
-23,8%
-11,9%
-14,3%
-11,9%
-12,1%
-15,2%
-3,0%
-12,1%
-13,3%
-8,9%
-13,3%
-4,4%
-37,0%
-11,1%
-33,3%
-14,8%
-30,6%
-22,2%
-27,8%
-19,4%
RM1-RGPU1
RM1-RGT1
RM2-RGPU1
RM2-RGT1
RM3-RGPU1
RM3-RGT1
Paramètre testé au labyrinthe radial


Nombre de *Ref*+ pendant les quatre premiers choix par rapport à GR
0,0%
0,0%
0,0%
0,0%
-10,0%
-37,5%
-25,0%
-12,5%
-25,0%
-57,1%
-14,3%
-28,6%
RM1-MR4
RM2-MR4
RM3-MR4
(GR-G1m)/GR
(GR-G1c)/GR
(GR-G2m)/GR
(GR-G2c)/GR

Draft