Rôle du noyau parafasciculaire dans le contrôle des activités synchrones oscillatoires pathologiques.

Mélanie Langlois

▶ **To cite this version:**

Mélanie Langlois. Rôle du noyau parafasciculaire dans le contrôle des activités synchrones oscillatoires pathologiques.. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009. Français. NNT : . tel-00462942

HAL Id: tel-00462942

https://theses.hal.science/tel-00462942

Submitted on 10 Mar 2010

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

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

Ecole Doctorale Chimie
et Sciences du Vivant

Université Joseph Fourier Grenoble I

Thèse

Neurosciences – Neurobiologie

Mélanie LANGLOIS

Rôle du noyau parafasciculaire du thalamus dans le contrôle des activités synchrones oscillatoires pathologiques

Soutenue publiquement le 21 décembre 2009

Membres du jury :
Dr. Pascal Salin, Rapporteur
Dr. Laurent Aniksztejn, Rapporteur
Dr. Gilles Huberfeld
Pr. Stéphane Charpier
Pr. Rémy Sadoul
Dr. Antoine Depaulis, co-directeur de thèse
Dr. Colin Deransart, co-directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Avant tout, je tiens à remercier tous les membres du jury : les Drs. Pascal Salin et Laurent Aniksztejn qui me font l'honneur d'être rapporteurs ce travail, ainsi que le Pr. Stéphane Charpier et le Dr Gilles Huberfeld de faire partie de ce jury et enfin le Pr Rémy Sadoul de présider cette soutenance.

Cette thèse est le fruit de 4 années de rencontres, et je tiens à remercier toutes les personnes que j'ai côtoyé, ou tout simplement croisé durant cette période, et qui ont contribué à transformer ce challenge professionnel en une inoubliable aventure humaine (pour ne garder que les bons cotés…).

Je tiens tout d'abord à remercier **Colin**, mon directeur de thèse, pour l'ensemble de son œuvre… ! Merci de m'avoir fait confiance à nos débuts sur, si je ne m'abuse, une vague histoire de PF et de rongeurs, non ? 4 ans et XXX souris plus tard, on y est arrivé! Plus encore, j'ai trouvé mon maître en terme d'entêtement et de persévérance. Ta soif de connaissances et ta rigueur ont fait de cette aventure une source d'enrichissement quotidien. Enfin, merci de m'avoir permis de réaliser qu'il y une vie après la thèse mais avant la science et que ça serait dommage de passer à coté…

Je tiens ensuite à remercier **Antoine Depaulis**, directeur du laboratoire et co-directeur de ma thèse de m'avoir accueillie au sein de son équipe. Merci d'avoir été présent et à l'écoute malgré un emploi du temps souvent peu coopérant… Merci également de m'avoir fait confiance et permis de présenter mes résultats à de nombreuses reprises. Merci enfin pour ton investissement permanent pour le labo, qui en fait un lieu ou il fait bon travailler. Ah, j'allais oublier un dernier merci pour la découverte des spécialités Alsaciennes ☺.

Merci également à **Isabelle Guillemain**, collègue puis voisine puis… pour son esprit critique très affûté mais toujours constructif, ses bons conseils pratiques et les spécialités culinaires de sa région !

Je tiens ensuite à remercier tout particulièrement l'équipe des *« Parisiens »* du collège de France qui m'a accueillie durant une partie un peu morose de ma thèse. Merci au **Pr Stéphane Charpier** d'avoir accepté le projet un peu fou d'aller enregistrer des neurones de souris (peu nombreux et difficiles à attraper en outre) et de m'avoir fait découvrir la planète électrophy. A bien y réfléchir, ce projet était tout de même en phase avec le culte de l'anticonformisme (raisonné) qui pourrait caractériser cette équipe… Merci pour cette aventure inoubliable.
Un merci tout particulier à **P.O** Polack, mon compagnon de « galère neuronale », avec qui j'ai passé des nuits à chercher des neurones en écoutant France Culture (autre découverte…). Un immense merci pour ton investissement dans ce projet. Merci également à Séverine et Morgane pour leur gentillesse et leurs petits conseils.

Merci aux membres présents et passés de l'U836.9 : Anne-Marie, Sabine, Sandrine, Johan, ainsi que les cliniciens.
Un immense merci à mes amis **Hélène, Elodie, Benoît et Tanguy** pour leur bonne humeur sans faille, leur soutien et les innombrables apéritifs à la maison. Que de belles rencontres.

Je tiens à remercier tous les membres de l'ex équipe U704, avec qui mon aventure a commencé et continue, en particulier **Marc Savasta**, sans qui je serais sans doute encore au Canada.
Merci à **Céline**, amie et compagne de thèse, soutien inconditionnel durant les moments de doute et maintenant collègue de travail.
Merci à Mireille, Carole, Annie, Anne, Guillaume, Adrien, Isabelle et tous les autres pour tous ces moments partagés et pou l'addiction au chocolat à ajouter à mon CV…

Merci à toute l'équipe de **SynapCell**, en particulier Corinne Roucard, Yann Roche et **Karine Bressand**, qui m'ont permis de terminer ce travail sereinement.

Enfin, merci à **ma famille** et à **Gab** qui m'ont toujours soutenu dans mes choix. Merci de m'apporter cet équilibre.

SOMMAIRE

ABBREVIATIONS **9**

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX **10**

RESUMES **12**

INTRODUCTION

I. Les épilepsies **17**

1. Définition 17

2. Classification des crises et syndromes épileptiques 17

3. Traitement des épilepsies 22

3.1. Traitement pharmacologique 22

3.2. Traitement chirurgical 26

II. Le syndrome d'épilepsie mésio-temporale (EMLT) **28**

1. Définition 28

2. Historique clinique 28

3. Sémiologie 29

3.1. Aspect clinique : symptômes ictaux 29

3.2. Enregistrements électroencéphalographiques (EEG) 30

4. Histopathologie 34

4.1. Neuroimagerie structurale et sclérose de l'hippocampe 34

4.2. Sclérose hippocampique : anomalies histopathologiques 35

5. Aspects fonctionnels de l'EMLT 40

6. Modélisation animale : pourquoi la souris EMLT ? 42

6.1. Les modèles d'EMLT développés chez le rat 44

6.2. La souris EMLT 49

6.2.1. La souris EMLT : approche méthodologique 50

6.2.2. Anomalies EEG et comportements associés 51

6.2.3. Anomalies histopathologiques : la sclérose de l'hippocampe 54

6.2.4. Réactivité aux médicaments antiépileptiques 56

III. Thalamus et rythmes oscillatoires synchrones 59

1. Anatomie topographique du thalamus 59

2. Anatomie fonctionnelle du thalamus 61

2.1. Les noyaux relais 61

2.2. Les noyaux non spécifiques 62

3. Thalamus et rythmes oscillatoires 66

3.1. Intégration : boucle intrathalamique et boucle thalamo-corticale 66

3.2. De la physiologie à la pathologie : du sommeil aux paroxysmes épileptiformes 68

IV. Thalamus « non spécifique » et noyau parafasciculaire 72

A. Physiologie des noyaux médians et intralaminaires 72

B. Le noyau parafasciculaire du thalamus 75

1. Organisation anatomique 75

2. Physiologie du PF 78

2.1. Le PF et son influence sur les structures des ganglions de la base 78

2.2. PF et modulation attentionnelle 83

2.3. PF et modulation de la douleur 84

3. Implication du PF dans des processus pathologiques 86

3.1. PF et troubles du mouvement : exemple de la maladie de Parkinson 86

3.2. PF et épilepsie 88

V. Contrôle des crises d'épilepsie 91

1. Du contrôle nigral au contrôle par les GGB des crises d'épilepsie généralisées 91
2. Contrôle nigral des épilepsies partielles 94

OBJECTIFS DE L'ETUDE 96

1. Le PF est-il informé de la survenue d'une crise hippocampique ? 98
2. Une modulation de l'activité du PF peut-elle avoir une incidence sur la survenue des crises hippocampiques ? 98
3. Le PF : cible thérapeutique potentielle dans le traitement de l'EMLT 99

APPROCHES METHODOLOGIQUES 100

Animaux 101
La souris EMLT : chirurgie stéréotaxique 101
Enregistrements électroencéphalographiques (EEG) 103
Enregistrement des potentiels de champ locaux et analyses temps/fréquence des signaux 103
Electrophysiologie in vivo 104
Stimulations électriques intracérébrales 106
Injections pharmacologiques intra-parafasciculaires 107
Histologie 108
Statistiques 108

PRINCIPAUX RESULTATS 110

1. M. Langlois, P. O. Polack, H. Bernard, O. David, S. Charpier, A. Depaulis, C. Deransart, Involvement of the thalamic parafascicular 111

nucleus in mesial temporal lobe epilepsy. *Soumis à Journal of Neuroscience.*

2. M. Langlois, S. Saillet, B. Feddersen, L. Minotti, L. Vercueil, S. Chabardès, O. David, A. Depaulis, P. Kahane, C. Deransart, Deep brain stimulation in epilepsy: experimental and clinical data. *Paru dans : Deep Brain Stimulation. Mark H. Rogers and Paul B. Anderson. Eds. Nova Science Publishers, Inc. 2009, sous presse.* 113

DISCUSSION **114**

1. Existe-t-il des interactions entre le noyau parafasciculaire et l'hippocampe lors des crises focales mésiotemporales ? 115

2. Quels sont les effets de la neuromodulation fonctionnelle du PF sur la survenue des crises hippocampiques ? 121

2.1. Modulation fonctionnelle du PF et synchronisation neuronale 121

2.2. Voies de médiation des effets modulateurs du PF sur les crises 124

a. Rôle du relais cortical 124

b. Rôle du relais thalamique 126

c. Rôle des ganglions de la base 129

3. Le PF : une cible thérapeutique potentielle dans le traitement de l'EMLT ? 131

3.1. Choix du modèle animal, avantages et limites de l'étude 132

3.2. Stimulation cérébrale profonde et épilepsies limbiques chez le rongeur 134

3.3. Stimulation cérébrale profonde et épilepsies pharmacorésistantes chez l'homme 140

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES **146**

Le PF à l'interface entre oscillations physiologiques et pathologiques ? 148

EMLT, tonus dopaminergique et voie habénulo-interpédonculaire 149

Le PF, structure modulatrice des crises d'EMLT : pourquoi, comment ? 151

REFERENCES **154**

ARTICLES SCIENTIFIQUES **185**

1. M. Langlois, P. O. Polack, H. Bernard, O. David, S. Charpier, A. Depaulis, C. Deransart, Involvement of the thalamic parafascicular nucleus in mesial temporal lobe epilepsy. *Soumis à Journal of Neuroscience.* 186
2. M. Langlois, S. Saillet, B. Feddersen, L. Minotti, L. Vercueil, S. Chabardès, O. David, A. Depaulis, P. Kahane, C. Deransart, Deep brain stimulation in epilepsy: experimental and clinical data. 231

Paru dans : Deep Brain Stimulation. Mark H. Rogers and Paul B. Anderson. Eds. Nova Science Publishers, Inc. 2009, sous presse.

ANNEXES **263**

Publications 264

Communications orales 264

Communications affichées 265

ABBREVIATIONS

AMPA	—	α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
CA	—	Corne d'Ammon
CM	—	Noyau centre-médian du thalamus
EEG	—	Eléctroencéphalographie
EMLT	—	Epilepsie mésiale du lobe temporal
FDG-TEP	—	Tomographie à émission de positons couplée au fluoro-désoxyglucose
GABA	—	Acide Gamma-Amino-Butyrique
GAERS	—	Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg
GGB	—	Ganglions de la base
ILAE	—	Ligue internationale contre l'épilepsie
IRM	—	Imagerie par résonance magnétique
KA	—	Acide kaïnique, kaïnate
NMDA	—	Acide N-méthyl-D-aspartate
nRT	—	Noyau réticulaire du thalamus
NST	—	Noyau sous-thalamique
PF	—	Noyau parafasciculaire du thalamus
SHF	—	Stimulation haute fréquence
SN*r*, SN*c*	—	Substance noire *réticulée, compacte*
TEMP	—	Tomographie d'émission monophotonique

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures

Figure 1 :	Décours temporal de la mise en place progressive d'un syndrome d'EMLT	**29**
Figure 2 :	EEG de scalp lors d'une crise	**31**
Figure 3 :	Enregistrements en stéréo-EEG de crises spontanées mésiotemporales	**33**
Figure 4 :	Sclérose hippocampique objectivée par IRM	**34**
Figure 5 :	Sclérose hippocampique chez un patient atteint d'EMLT	**36**
Figure 6 :	Mise en évidence du bourgeonnement des fibres moussues d'un hippocampe sclérotique	**38**
Figure 7 :	Dispersion des cellules granulaires du gyrus denté	**39**
Figure 8 :	Métabolisme interictal en FDG-TEP de patients atteints d'EMLT avec sclérose hippocampique	**40**
Figure 9 :	Hyperperfusion ictale du lobe temporal objectivée par TEMP	**41**
Figure 10 :	Approche méthodologique de la souris EMLT	**51**
Figure 11 :	Crises spontanées hippocampiques enregistrées après injection intrahippocampique de KA	**53**
Figure 12 :	Perte cellulaire induite par l'injection intrahippocampique de KA	**55**
Figure 13 :	Anatomie topographique du thalamus	**60**
Figure 14 :	Anatomie topographique des noyaux thalamiques	**61**
Figure 15 :	Mécanismes physiologiques de la transition veille/sommeil	**68**
Figure 16 :	Relations des neurones corticaux et thalamiques pendant une crise de type pointe-onde	**70**
Figure 17 :	Transformation de l'activité électrique du sommeil à ondes lentes vers une activité paroxystique de type Lennox-Gastaut	**71**
Figure 18 :	Localisation du noyau parafasciculaire chez la souris	**76**
Figure 19 :	Principales connexions afférentes et efférentes du noyau parafasciculaire du thalamus	**78**
Figure 20 :	Boucles sensorimotrices corticales et sous corticales relayées par les ganglions de la base	**80**

Figure 21 : Exemple de boucle fonctionnelle sous corticale **82**
Figure 22 : Interactions possibles entre hippocampe et PF lors des crises : implication des noyaux réticulaire et réuniens du thalamus **121**
Figure 23 : Interactions entre PF et hippocampe lors des crises : projections vers la formation hippocampique **126**
Figure 24 : Interactions entre PF et hippocampe lors des crises : rôle du relais thalamique **128**
Figure 25 : Interactions entre PF et hippocampe lors des crises : rôle des ganglions de la base **130**
Figure 26 : Relations anatomiques entre la voie habénulo-interpédonculaire, les ganglions de la base et le système limbique **151**

Tableaux

Tableau 1 : Classification des crises épileptiques **20**
Tableau 2 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques **21**
Tableau 3 : Indications et contre-indications des principaux médicaments antiépileptiques **24**
Tableau 4 : Molécules antiépileptiques et leurs cibles moléculaires **25**
Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques de l'EMLT chez le patients et dans divers modèles animaux **58**
Tableau 6 : Principales connexions et fonctions des noyaux relais du thalamus chez le rat **62**
Tableau 7 : Principales connexions et fonctions des noyaux thalamiques non spécifiques **65**
Tableau 8 : Stimulation cérébrale profonde et épilepsies limbiques chez le rongeur **139**
Tableau 9 : Stimulation cérébrale profonde et épilepsies pharmacorésistantes chez l'homme **144**

RESUME

Le syndrome d'épilepsie mésio-temporale (EMLT) est la forme d'épilepsie focale la plus fréquente chez l'adulte. L'EMLT est associée à des changements histologiques au niveau de la formation hippocampique, plus connus sous le terme de sclérose hippocampique, notamment une perte cellulaire importante dans les régions de CA1, CA3 et du hile du gyrus denté, ainsi qu'une dispersion des cellules granulaires et une réorganisation des fibres moussues. La pharmacorésistance de ce syndrome et l'expression des crises récurrentes et spontanées, confinée aux régions temporales, font de la chirurgie résective la seule alternative thérapeutique connue à ce jour pour supprimer les crises dans 80 à 90% des cas. Néanmoins, une telle chirurgie n'est pas toujours envisageable (dans 30% des cas), en particulier quand la zone épileptogène comprend une portion de cortex éloquent.

Le noyau parafasciculaire (PF) chez le rongeur fait partie des noyaux intralaminaires du thalamus. Longtemps considéré comme une structure appartenant aux noyaux « non spécifiques », exerçant son influence sur des structures aussi bien corticales que sous-corticales, le PF est aujourd'hui considéré comme une structure importante qui sous-tendent des fonctions distinctes, incluant à la fois des processus cognitifs, sensoriels (cycle veille sommeil, modulation de la douleur) et moteurs. Le PF est étroitement connecté de façon réciproque d'une part avec différentes régions corticales, et d'autre part avec l'ensemble des structures des ganglions de la base. Cette connectivité particulière lui permet de participer aux fonctions physiologiques sous-tendues par ces systèmes. Récemment, une étude a montré que l'inhibition de la SNr, structure de sortie principale des ganglions de la base, pouvait bloquer les crises focales hippocampiques dans un modèle d'EMLT chez la souris.

L'objectif de ce travail a donc été d'étudier l'implication du PF dans le contrôle des crises focales dans un modèle d'EMLT chez la souris, développé au laboratoire et présentant à la fois des caractéristiques électrocliniques, histopathologiques et pharmacologiques similaires à celles de l'EMLT humaine.

Afin d'évaluer la capacité du PF à moduler les crises focales hippocampiques, nous avons réalisé *in vivo* des enregistrements de potentiels de champ locaux, des enregistrements extra et intracellulaires de l'activité neuronale, des stimulations électriques à 130 Hz ainsi que des manipulations pharmacologiques du PF.

Nous avons montré que l'activité oscillatoire synchrone du PF augmentait dans la bande de fréquence 10-20 Hz dans la seconde qui précède la fin des crises hippocampiques, suggérant une communication entre ces deux structures. Ces données ont été corroborées par l'étude de l'activité unitaire des neurones du PF *in vivo* chez la souris EMLT, montrant une diminution de leur fréquence de décharge pendant la crise et au niveau unitaire un rebond d'activité concomitant à la fin de crise au sein de l'hippocampe. Au regard des connexions que le PF établit avec le cortex et des structures sous-corticales telles que les ganglions de la base ou le noyau réticulaire du thalamus, nous avons ensuite montré que la modulation pharmacologique de l'activité du PF avait une incidence sur la survenue des crises hippocampiques. Ainsi, une inhibition fonctionnelle des neurones du PF aboutit à une suppression des crises alors qu'une activation provoque leur aggravation. Ces données suggèrent un rôle du PF sur la survenue des évènements paroxystiques hippocampiques dans le modèle étudié.

Dans la littérature, plusieurs études cliniques ont rapporté un effet bénéfique de la stimulation haute fréquence du CM/PF chez des patients épileptiques. Cependant, toutes ces études ont été effectuées chez des patients souffrant de syndromes épileptiques sévères et généralisés. Dans le modèle utilisé dans ce travail, la stimulation aiguë à 130 Hz du PF s'avère efficace dans le blocage des crises déjà initiées dans l'hippocampe, à des seuils d'intensité relativement faibles, permettant de dissocier les effets antiépileptiques des effets comportementaux et moteurs ; et ce de façon plus efficace quand la stimulation est appliquée du côté ipsilatéral au foyer épileptique.

Tous ces arguments corroborent de nombreuses données de la littérature en faveur de l'implication de structures sous-corticales dans le contrôle à distance des crises d'épilepsie. De ce fait, nous avons pu mettre en évidence l'implication du thalamus intralaminaire dans le contrôle à distance des crises focales mésio-temporales, chez la souris EMLT.

ABSTRACT

The mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) syndrome is the most common form of focal epilepsy in adults. MTLE is associated with histological changes within the hippocampal formation, better known as hippocampal sclerosis, including a significant cell loss in the CA1, CA3 and hilus regions of the dentate gyrus, a dispersion of granule cells and a reorganization of mossy fibers. Because of its resistance to antiepileptic drugs and the recurrence of spontaneous seizures confined to temporal regions, the only alternative treatment to MTLE known to date to suppress seizures (in 80-90% of patients) remains resective surgery. However, such surgery is not always possible (in 30% of cases), especially when the epileptogenic zone includes a portion of eloquent cortex.

The parafascicular nucleus (PF) in rodents is part of the intralaminar nuclei of the thalamus. Far considered as a "nonspecific" nucleus exerting its influence on cortical as well as subcortical structures, the PF is now considered as an important structure underlying distinct functions, including both cognitive, sensory (sleep cycles, pain modulation) and motor processes. The PF is closely and reciprocally connected with different cortical regions and with all the basal ganglia structures. This connectivity allows him to participate in physiological functions underlain by these systems. Recently, a study showed that inhibition of the SNr, the main output structure of basal ganglia, could block focal hippocampal seizures in a mouse model of MTLE.

The aim of this work was therefore to study the involvement of PF in controlling hippocampal focal seizures in a mouse model of MTLE, developed in the laboratory and with both electroclinical, histopathological and pharmacological features reminiscent of human MTLE.

To assess the ability of PF to modulate hippocampal partial seizures, we performed *in vivo* recordings of local field potentials, extra and intracellular recordings of neuronal activity, electrical 130-Hz stimulation and pharmacological manipulations of the PF. We have shown that the synchronous oscillatory activity of PF increases in the 10-20 Hz frequency band during the second preceding the end of hippocampal seizures, suggesting a communication between these two structures. These data were corroborated by studying the activity of single PF neurons *in vivo* in MTLE mice,

showing a decrease in their firing rate during the seizure and a rebound of activity concomitant with the end of the hippocampal paroxysmal events. Given the connections that the PF establishes with the cortex and subcortical structures such as basal ganglia or the thalamic reticular nucleus, we then showed that the pharmacological modulation of PF activity had an impact on the occurrence of hippocampal seizures. Thus, functional inhibition of PF neurons leads to the suppression of seizures while activation leads to an aggravation. These data suggest a role of PF on the occurrence and modulation of hippocampal paroxysmal events in the present model.

Several clinical studies have reported a beneficial effect of CM/PF high-frequency stimulation in patients with epilepsy. However, these studies have been conducted in patients suffering from severe generalized epileptic syndromes. In the model used in this work, the acute stimulation of the PF (130 Hz) is effective in blocking seizures already initiated in the hippocampus at threshold intensities relatively low, but sufficient to separate the antiepileptic effects from behavioral and motor effects, and this more efficiently when the stimulus is applied on the ipsilateral (epileptic focus) side.

All together, our data corroborate many data in the literature for the involvement of subcortical structures in the remote control of seizures. Thus, we could highlight the involvement of the intralaminar thalamus in the remote control of focal mesial-temporal seizures, in the MTLE mouse model.

INTRODUCTION

I. Les épilepsies

1. Définition

L'épilepsie est une des affections neurologiques les plus fréquentes, constituant de ce fait un problème majeur de santé publique. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, la prévalence moyenne de l'épilepsie se situerait à environ 8.2 pour 1000 dans l'ensemble de la population et son incidence à 50 nouveaux cas par an et pour 100 000 habitants dans les pays développés (www.who.int/fr). Par le passé, il était commun de penser qu'une personne souffrant d'épilepsie était la proie d'une force ou d'une puissance surnaturelle. En effet, le terme "épilepsie", apparu dans la langue française en 1503, vient du grec "epilepsia", qui signifie "attaque". Il dérive du mot grec «epilambanein » qui signifie « saisir ou attaquer par surprise». Une définition actuelle et consensuelle de l'épilepsie est l'apparition de crises spontanées récurrentes qui résultent de l'hypersynchronisation et de l'hyperactivation soudaine et transitoire d'une population de neurones. Les crises d'épilepsie ont un déroulement stéréotypé et s'accompagnent généralement d'anomalies électroencéphalographiques (EEG).

2. Classification des crises et syndromes épileptiques

La classification des épilepsies est d'autant plus complexe qu'un même type de crise peut appartenir à différents syndromes. Au milieu du XX^{ème} siècle, Penfield et Jasper proposent une classification à valeur localisatrice en 3 types de crises, comprenant les épilepsies focales, considérées comme corticales, les épilepsies centrencéphaliques ou sous corticales et les épilepsies atypiques non classées (Penfield et Jasper, 1954). Publiée en 1981, la classification internationale des crises épileptiques (Tableau 1) permet de distinguer, sur la concordance des signes cliniques et EEG, les crises partielles (ou focales) des crises généralisées. Les crises partielles impliquent initialement un nombre limité de neurones corticaux et sous-corticaux d'un seul hémisphère, constituant le foyer épileptogène. Elles se caractérisent par l'aspect focal des symptômes (moteurs, sensitifs ou psychiques) et

des anomalies EEG. Dans certains cas, elles peuvent s'accompagner d'une altération de la conscience - on parle alors de crises partielles complexes - ou s'étendre à l'autre hémisphère à travers les fibres commissurales, donnant lieu à des manifestations tonico-cloniques bilatérales. On parle alors de crises partielles secondairement généralisées. Les crises généralisées concernent d'emblée et de façon diffuse les neurones corticaux et sous-corticaux des deux hémisphères. Les anomalies EEG sont bilatérales, synchrones et caractérisées par des décharges de pointes, pointes-ondes ou poly-pointes-ondes. Ces crises sont toujours caractérisées par une altération de la conscience accompagnée de phénomènes moteurs bilatéraux qui peuvent être convulsifs (mouvements toniques et/ou cloniques) ou non convulsifs (inhibition motrice avec arrêt comportemental comme dans le cas des crises d'épilepsie absence).

Pour rendre compte des différentes caractéristiques propres à une forme d'épilepsie donnée, une classification syndromique a été adoptée en 1989 (Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy, 1989) (Tableau 2).

Un syndrome est défini comme « le groupement d'un certain nombre de symptômes et signes apparaissant ensemble d'une manière constante et non fortuite ». L'identification d'un syndrome épileptique repose donc sur la conjonction de plusieurs signes élémentaires : type, sévérité et récurrence des crises, étiologie, données anatomiques, facteurs déclenchants, âge d'apparition et évolution de la maladie.

Les bases de la classification des syndromes épileptiques reposent sur deux axes : un axe symptomatologique et un axe étiopathogénique (intégrant les causes et/ou les mécanismes sous-jacents).

L'axe symptomatologique distingue, comme pour la classification des crises, les épilepsies généralisées des épilepsies partielles.

L'axe étiopathogénique distingue :

- Les épilepsies *idiopatiques*, qui surviennent indépendamment de toute lésion cérébrale. Le facteur étiologique principal est représenté par une prédisposition génétique, réelle ou présumée ;
- Les épilepsies *symptomatiques*, qui résultent d'une lésion structurelle diffuse ou locale, évolutive ou fixée, du système nerveux central. Cette lésion peut être

objectivée directement par les explorations neuroradiologiques. Le cas échéant, un déficit neurologique ou une anomalie biologique témoigne de sa présence ;

- Les épilepsies *cryptogéniques* (dont la cause est inconnue), qui sont présumées symptomatiques d'une cause occulte qui échappe aux moyens d'investigation clinique. (Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures).

Tableau 1 : Classification des Crises Epileptiques *

1. Crises partielles

1. 1. Crises partielles simples (sans perte de conscience)
   - accompagnées de symptômes moteurs
   - accompagnées de symptômes somatosensoriels ou sensoriels
   - accompagnées de symptômes végétatifs
   - accompagnées de symptômes psychiques

1. 2. Crises partielles complexes (avec perte de conscience)
   - débutant comme une crise partielle simple, suivie d'une perte de conscience
     - accompagnées de symptômes psychiques
     - accompagnées d'automatismes
   - accompagnées d'une perte de conscience
     - accompagnées de symptômes psychiques
     - accompagnées d'automatismes

1. 3. Crises partielles secondairement généralisées

2. Crises généralisées convulsives ou non-convulsives

2. 1. Crises de type absences
   - Absences typiques
   - Absences atypiques

2. 2. Crises myocloniques

2. 3. Crises cloniques

2. 4. Crises toniques

2. 5. Crises tonico-cloniques

2. 6. Crises atoniques

3. Crises d'épilepsie non-classées

Incluent toutes les crises qui ne peuvent être classées dans les catégories citées ci-dessus, par des données incomplètes ou inadéquates.

* D'après Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981, *22*, 489-501

Tableau 2 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques *

1. Epilepsies et syndromes épileptiques focaux

1.1. Idiopathiques, liés à l'âge
- Epilepsie bégnine de l'enfance à paroxysmes rolandiques
- Epilepsie bégnine de l'enfance à paroxysmes occipitaux
- Epilepsie primaire de la lecture

1.2. Symptomatiques
- Syndromes variés en fonction de la localisation et de l'étiologie

1.3. Cryptogéniques
- Syndromes d'étiologie inconnue

2. Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés

2.1. Idiopathiques, liés à l'âge, avec par ordre chronologique
- Convulsions familiales néonatales bénignes
- Convulsions néonatales bénignes
- Epilepsie myoclonique bénigne de l'enfance
- Epilepsie-absences de l'enfance
- Epilepsie-absences de l'adolescence
- Epilepsie myoclonique juvénile
- Epilepsie à crises Grand Mal du réveil

(d'autres épilepsies peuvent être classées comme généralisées idiopathiques sans faire partie de ces syndromes)

2.2. Cryptogéniques et/ou symptomatiques, avec en particulier
- Spasmes infantiles (syndrome de West)
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsie avec crises myoclono-astatiques
- Epilepsie avec absences myocloniques

2.3. Symptomatiques

2.3.1. Sans étiologie spécifique
- Encéphalopathie myoclonique précoce
- Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-bursts (Sd d'Ohtahara)
- Autres

2.3.2. Syndromes spécifiques
- De nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives peuvent entrer dans ce cadre

3. Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

3.1. Avec association de crises généralisées et partielles, avec en particulier
- Epilepsie myoclonique sévère
- Epilepsie avec pointe-ondes continues pendant le sommeil lent
- Epilepsie avec aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)

3.2. Sans caractères généralisés ou focaux certains

4. Syndromes spéciaux

4.1. Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire
- convulsions fébriles
- crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique

4.2. Crise isolée, état de mal isolé

* D'après Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989, *30*, 389-399.

3. Traitement des épilepsies

Traitement pharmacologique

Les choix thérapeutiques dépendent d'une évaluation diagnostique précise du type de crise et, si possible, du syndrome épileptique en cause. Chaque forme de crise réagit en effet de façon différente aux médicaments antiépileptiques (Tableau 3). Les traitements pharmacologiques ne sont que symptomatiques et obligent souvent les patients à prendre des médicaments durant de nombreuses années.

Parmi les différents médicaments antiépileptiques, on peut distinguer des médicaments majeurs, dont les propriétés antiépileptiques sont connues depuis longtemps, et les nouvelles molécules développées principalement pour le traitement des formes d'épilepsies mal contrôlées.

Cinq composés majeurs sont utilisés en thérapeutique clinique.

Le **phénobarbital** présente un effet antiépileptique sur toutes les formes d'épilepsies hormis les absences typiques. C'est un des plus anciens antiépileptiques utilisé. Il fait partie de la famille des barbituriques et sa fixation sur des sous-unités du récepteur GABA-A, modifie sa conformation allostérique, potentialisant son activité (Macdonald, 1988 ; Macdonald, 1989).

Le **valproate** est un antiépileptique à très large spectre. Les effets secondaires sont peu importants et sa très bonne tolérance en fait un des principaux médicaments de première intention (Brodie et Dichter, 1996 ; Rogawski et Loscher, 2004). C'est un inhibiteur d'une enzyme responsable de la dégradation du GABA, la semialdéhyde succinyldéshydrogénase. A l'inverse, il active l'enzyme de synthèse du GABA, la L-Glutamic-acid-decarboxylase, et module également des canaux calciques à bas seuil.

La **phénytoïne** présente également un large spectre d'efficacité, sauf sur les crises d'absence typiques qu'elle aggrave. Ce composé se lie aux canaux sodiques voltage-dépendants dans leur état inactivé, elle ralentit alors leur réactivation et diminue la capacité du neurone à produire des décharges à haute fréquence (McLean et Macdonald, 1983 ; Rogawski et Loscher, 2004). Elle touche également les courants sodiques persistants (Niespodziany et al., 2004).

La **carbamazépine** est surtout prescrite dans les crises partielles ou secondairement généralisées (Brodie et French, 2000). Sa structure est proche des composés tricycliques prescrits dans les désordres psychiatriques et son administration est de plus en plus étendue à ces pathologies. La carbamazépine présente le même mécanisme d'action sur les canaux sodiques que la phénytoïne (Schmidt et Elger, 2004). Elle interagit également avec les récepteurs à l'adénosine et présente une sélectivité pour le système limbique.

L'**éthosuximide** est prescrit uniquement dans les épilepsies de type absence (Brodie et Dichter, 1997). Son effet antiépileptique s'exerce à travers la réduction des courants calciques de type T situés sur les neurones relais thalamo-corticaux, bloquant leur décharge synchronisée (typiquement à 3 Hz dans les absences) (Coulter et al., 1989b, a, c ; Rogawski et Loscher, 2004) ainsi qu'en réduisant légèrement les courants sodiques persistants (Niespodziany et al., 2004).

Les épilepsies du lobe temporal, ainsi que certains syndromes sévères chez l'enfant sont souvent pharmacorésistants et le développement de nouveaux composés antiépileptiques est ciblé sur ces formes d'épilepsies (Loiseau et Jallon, 1995). Outre les cinq composés dits « majeurs » ou de première génération, ces quinze dernières années ont permis une explosion dans l'introduction de nouvelles molécules antiépileptiques sur le marché. Les caractéristiques, modes d'action, et cibles de l'ensemble des molécules antiépileptiques sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 3 : Indications et contre-indications des principaux médicaments antiépileptiques *

Profil thérapeutique	Dénomination internationale	Dénomination commerciale	Absences et myoclonies	Crises tonico-cloniques	Crises focales
Large spectre	Valproate	Dépakine®	+++	+++	+++ à + [(a)]
	Lamotrigine	Lamictal®	++	++	+
	Felbamate [(b)]	Taloxa®	+	+	+
	Topiramate	Topamax®	+ ?	+ ?	+ ?
Anti-absences pur	Ethosuximide	Zarontin®	++	−−	−−
Spécifiques des crises focales et convulsives	Carbamazépine	Tégrétol®	−−	+	+++
	Phénobarbital	Gardénal®, Alepsal®	−−	+++ à + [(c)]	+
	Phénytoïne	Dihydan®	−−	+ [(d)]	++
	Vigabatrin	Sabril®	−−	+ [(d)]	++
	Gabapentine	Neurontin®	−−	+ [(d)]	+
Large spectre en situation d'urgence [(e)]	Benzodiazépines	Valium®, Rivotril®, Urbanyl®, Témesta®, Mogadon®	+	+	+

+++ : première intention ; ++ : deuxième intention ; + : toisième intention ; −− : contre-indiqué car aggravant.
(a) : première intention dans les épilepsies focales idiopathiques, troisième intention dans les épilepsies focales symptomatiques
(b) : toxicité importante, réservé au syndrome de Lennox-Gastaut
(c) : première intention dans les épilepsies généralisées ou secondairement généralisées symptomatiques de l'adulte, troisième intention dans les autres épilepsies généralisées
(d) : uniquement si les crises tonico-cloniques ne s'accompagnent ni d'absences ni de myoclonies
(e) : réservé aux états de mal ou aux décompensations transitoires, en raison d'une accoutumance avec perte d'efficacité rapide

* D'après Marescaux, C (1997) Les epilepsies. *In :* Les maladies du système nerveux central et leur modélisation animale. Stage DEPULP, Strasbourg.

Tableau 4 : Molécules antiépileptiques et leurs cibles moléculaires *

Molécules	Canaux sodiques	Canaux calciques	Système GABAergique	Récepteurs au Glutamate	Crises partielles	GTC	Absences	Crises myocloniques	Spasmes infantiles	Lennox Gastaut
Activité prédominante sur les canaux sodiques (et calciques)										
Phénitoïne	I_{NaF}, I_{NaP}				+	+	–	–		
Carbamazépine	I_{NaF}				+	+	–	–		
Oxcarbazépine	I_{NaF}				+	+	–	–		
Lamotrigine	I_{NaF}	HVA			+	+	+	(+/–)		+
Zonisamide	I_{NaF}	Type T			+	+	(+)	(+)	(+)	(+)
Actions multiples, complexes, ou peu comprises										
Valproate	I_{NaF} ? I_{NaP} ?	Type T ?	⇑ le turnover du GABA		+	+	+	+		(+)
Felbamate	I_{NaF}	HVA	$GABA_AR$	NMDA	+	+	(+)			+
Topiramate	I_{NaF}, I_{NaP}	HVA	$GABA_AR$	KA/AMPA	+	+	(+)	(+)	(+)	+
Ethosuximide	I_{NaP} ?	Type T			–	–	+			
Gabapentin		HVA	⇑ le turnover du GABA		+	+	–	–		
Levetiracetam		HVA	Reverse le DMCM		+	(+)	(+)	(+)		
Phenobarbital		HVA	$GABA_AR$	AMPA	+	+	–			
Mécanismes d'actions médiés par le GABA										
Benzodiazépines			$GABA_AR$		+	+	+	+		(+)
Vigabatrin			GABAT		+	+	–	–	+	(+)
Tiagabine			Transporteur du GABA		+	+	–			

AMPA, acid α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionique ; **GABA,** acid γ-aminobutyrique; **$GABA_AR$** : récepteur GAB_AA ; **GTC** : crises généralisées tonico-cloniques ; **HVA** : canal calcique activé à haut voltage ; **I_{NaF}** : courant sodique rapide ; **I_{NaP}** : courant sodique persistant ; **KA** : kainate; **NMDA** : N-methyl-D-aspartate ; **DMCM** : methyl-6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate, modulateur alostérique négatif des récepteurs $GABA_A$.

Efficacité clinique sur les symptômes : « + » : efficacité prouvée de la molécule ; **« – » :** manque d'efficacité ou effet aggavant sur les crises ; **()** : incertitude

* D'après Rogawsky et Löscher, 2004

Traitement chirurgical

Malgré les progrès de la pharmacologie réalisés au cours des dernières années, les crises persistent dans environ 30% des cas, en dépit d'un traitement bien conduit. Le traitement neurochirurgical est normalement réservé aux patients présentant une épilepsie grave et pharmacorésistante, principalement partielle dont le foyer peut être clairement identifié et à condition qu'il ne soit pas situé dans une région fonctionnelle (dont la résection risque d'entraîner un déficit neurologique définitif).
Deux grands types d'indications sont reconnues : les interventions palliatives et les interventions curatives.
Les **interventions palliatives** visent à améliorer la condition du patient sans chercher à guérir totalement l'épilepsie. C'est le cas des callosotomies qui consistent à interrompre les voies de connexion participant à la bilatéralisation des décharges. La callosotomie des deux tiers antérieurs est par exemple indiquée dans certaines épilepsies partielles bifrontales ou dans certaines épilepsies généralisées symptomatiques graves lorsque la sémiologie des crises comporte des chutes brutales et traumatisantes. Une autre alternative palliative est la transsection sous piale qui consiste à sectionner au niveau du cortex les fibres courtes cortico-corticales support de l'épileptogénicité tout en respectant la vascularisation piale et les fibres longues cortico-sous-corticales vectrices de la fonction. Cette technique est utilisée dans les régions hautement fonctionnelles (motrices, régions du langage) (Engel, 1996b ; Thomas et Arzimanoglou, 2003).
Les **interventions curatives** s'adressent électivement aux patients qui présentent une épilepsie partielle réfractaire au traitement pharmacologique, évoluant depuis au moins deux ans, dont la zone épileptogène siège dans une région dont l'exérèse ne provoquera pas de déficit neurologique ou neuropsychologique significatif. Elles peuvent consister en une cortectomie (résection limitée à la zone du cortex cérébral où le foyer épileptogène a été identifié) ; une hémisphérotomie ou hémisphérectomie fonctionnelle (déconnexion d'un hémisphère entier tout en laissant en place le tissu et la vascularisation) ; ou encore en une lobectomie (résection d'un lobe cérébral) (Engel, 1996b ; Thomas et Arzimanoglu, 2003 ; Turak et al., 2008).

Conclusion

Du fait des conséquences directes ou indirectes des crises, les épilepsies peuvent avoir un important retentissement personnel, familial et scolaire, réduisant ainsi les chances d'insertion socio-économique des patients. De ce fait, la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à cette pathologie constitue un des enjeux majeurs de la neurologie clinique. Il existe de nombreux types de crises et d'épilepsies, ayant des caractéristiques EEG propres, et faisant intervenir des mécanismes physiopathologiques distincts et complexes. Il est important de distinguer les épilepsies partielles (focales), qui prennent naissance et s'expriment dans une zone limitée appelée zone épileptogène ou foyer, des épilepsies généralisées qui s'étendent à l'ensemble du cortex cérébral. On admet généralement que 30% des épilepsies sont résistantes aux médicaments antiépileptiques, malgré un traitement bien conduit. L'épilepsie mésiale du lobe temporal (EMLT) est un syndrome d'épilepsies des plus pharmacorésistants, et dans 70% des cas, les patients ne peuvent pas prétendre à une chirurgie de résection (Adam et al., 1997) ; (Kwan et Brodie, 2005).

II. Le syndrome d'épilepsie mésio-temporale (EMLT)

1. Définition

Le syndrome d'EMLT est de loin la forme d'épilepsie focale la plus fréquente chez l'adulte, représentant près de 70% des épilepsies temporales réfractaires aux médicaments (Engel, 2001 ; Cendes et al., 2002). Il est caractérisé en terme de symptômes cliniques, d'anomalies EEG au niveau des structures limbiques mésiotemporales (Engel et al., 1997; Engel, 1998, 2001), d'imagerie, de profil évolutif et de réactivité thérapeutique, constituant une des formes les mieux définies d'épilepsies symptomatiques (Wieser, 2004). La signature histopathologique associée à ce syndrome dans près de 70% des cas est la sclérose hippocampique, caractérisée par des pertes cellulaires importantes ainsi qu'une gliose au sein de l'hippocampe (Mathern et al., 1997). D'un point de vue électrophysiologique, le diagnostic est basé sur un examen électroencéphalographique révélant des décharges épileptiformes intericales temporo-inférieures et des crises partielles simples ou complexes, débutant dans la partie mésiale du lobe temporal (Cendes et al., 2002).

2. Historique clinique

L'histoire des patients atteints d'EMLT révèle très souvent la survenue dans la petite enfance (entre 0 et 5 ans) d'un événement précipitant, majoritairement un épisode de crises fébriles complexes ou encore suite à une anoxie, une ischémie, un traumatisme crânien ou une maladie infectieuse. Ceci suggère que durant une étape critique du développement, le dommage initial joue un rôle crucial dans l'établissement des lésions hippocampiques ultérieurement épileptogènes (Engel, 1998). Les premières crises ne surviennent que 8 à 10 ans plus tard, avec une fréquence et une sévérité très variables (Cendes et al., 1993; Engel, 2001). La période au cours de laquelle aucune crise clinique ne survient est appelée « période de latence » ou « période silencieuse » et correspond à la mise en place progressive de processus pathologiques initiés par l'événement précipitant et conduisant à

l'apparition de la première crise épileptique spontanée. On appelle l'ensemble de ces processus l'épileptogenèse. Ce n'est qu'au moment de l'adolescence que premières crises vont apparaître. Ces crises sont généralement sensibles aux médicaments antiépileptiques, permettant un traitement efficace et la disparition des crises cliniques. Les crises partielles surviennent ensuite et deviennent pharmacorésistantes (Engel et al., 1997 ; Semah et al., 1998 ; Engel, 2001). Les généralisations secondaires sont exceptionnelles, en dehors de celles ayant conduit au diagnostic initial. Il existe une forte variabilité interindividuelle quant à la fréquence des crises, pouvant aller de quelques crises par mois à plusieurs par semaine (Cendes et al., 2002).

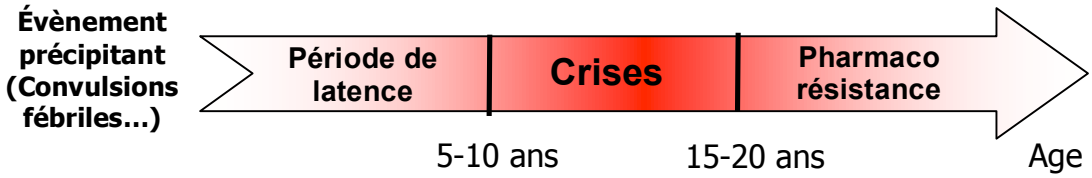


Figure 1 : décours temporel de mise en place progressive d'un syndrome d'EMLT

3. Sémiologie

3.1. Aspect clinique : symptômes ictaux

Les crises débutent habituellement par une *aura*. Il s'agit le plus souvent de manifestations viscéro-sensitives comme une pesanteur épigastrique localisée ou ascendante, une constriction thoracique, gène respiratoire ou encore une sensation de chaud ou froid…. Cette aura est parfois associée à des manifestations émotionnelles ou affectives (angoisse, peur) ou à des troubles perceptuels et sensoriels (déjà-vu, déjà-vécu, réminiscences) (Engel, 2001 ; Cendes et al., 2002 ; Thomas et Arzimanoglou, 2003). L'altération de la conscience, le plus souvent secondaire, peut être partielle, fluctuante voire absente. En parallèle, des

automatismes oro-alimentaires apparaissent (mâchonnements) accompagnés d'un arrêt psychomoteur avec fixité du regard, puis des automatismes gestuels plus tardivement dans le déroulement de la crise. Par exemple, des automatismes du membre supérieur ipsilatéral au foyer épileptique sont fréquents et à ce stade, la perte de conscience est commune.

La phase post-ictale se caractérise classiquement par une confusion prolongée avec désorientation temporo-spaciale parfois accompagnée de déambulation. Des troubles aphasiques peuvent également survenir. L'amnésie de l'épisode peut être totale, même en l'absence d'altération claire du contact au cours de la phase critique, alors que l'aura est toutefois le plus souvent mémorisée.

Enregistrements électroencéphalographiques (EEG)

EEG intercritique

L'EEG de surface est caractérisé par l'apparition de pointes, pointes-ondes à front raide ou d'ondes lentes, de projection le plus souvent mésio-temporale antérieure, avec des épisodes d'activité delta rythmique. Ces anomalies peuvent survenir de manière isolée ou groupées en brèves décharges épileptiformes (Engel, 1996a), sont habituellement ipsilatérales au foyer épileptique et à l'hippocampe sclérotique (Cendes et al., 2002). Cependant, des anomalies intercritiques bilatérales peuvent être observées au niveau des deux régions mésiotemporales, même si les crises sont initiées par un foyer unilatéral (Engel, 1996a ; Cendes et al., 2002). La localisation précise du foyer épileptique nécessite souvent des enregistrements avec des électrodes profondes (stéréo-EEG, SEEG). Au cours de ces enregistrements, des activités paroxystiques intercritiques sont mises en évidence, sous forme de pointes enregistrées dans les structures temporales mésiales, majoritairement dans l'hippocampe (So et al., 1991).

EEG critique

L'EEG de scalp critique montre typiquement une interruption unilatérale ou bilatérale de l'activité de fond, avec activité rapide et de bas voltage très localisée, précédant la survenue des premiers signes cliniques (Cendes et al., 2002). Le patron d'activité

typique d'une crise consiste en une activité rythmique à 5-7 Hz, latéralisée et débutant dans la région mésiotemporale antérieure du côté de l'hippocampe lésé (Engel, 1996a ; 2001) (Fig. 2).

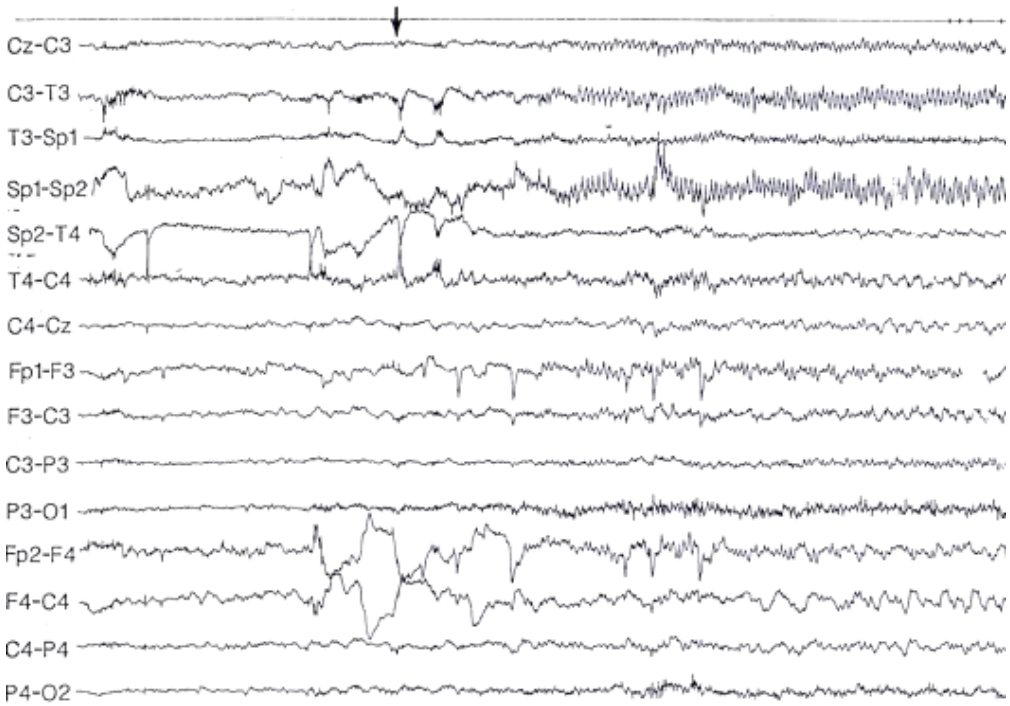


Figure 2 : EEG de scalp lors d'une crise. Enregistrement d'une crise partielle chez un patient présentant une sclérose hippocampique gauche. On note la survenue d'une activité rapide et rythmique latéralisée, débutant dans la partie mésiotemporale de l'hippocampe lésé (entre les dérivations T3 et Sp2) précédant la survenue des premiers signes cliniques (flèche verticale), suivie d'une activité rythmique à 5-7 Hz. D'après Cendès et al., 2002.

Cependant, même si les crises peuvent être confinées aux structures mésiotemporales pendant quelques secondes sans changements évidents sur l'enregistrement de scalp, des enregistrements profonds sont très souvent nécessaires pour localiser avec précision le foyer épileptique. L'enregistrement en SEEG montre que les structures impliquées en début de crise sont principalement l'hippocampe, l'amygdale et le gyrus parahippocampique (So et al., 1991). La décharge débute par un aplatissement du rythme de fond et l'apparition d'un rythme de recrutement, puis une propagation restreinte aux dérivations correspondant aux structures mésiales. On peut alors discerner 2 grands types

d'activités paroxystiques caractéristiques des épilepsies temporales. Le premier consiste en une hypersynchronisation focale, débutant dans l'hippocampe lésé la plupart du temps par des décharges de pointes lentes et rythmiques (Spencer et al., 1992 ; Engel, 2001 ; Chabardes et al., 2005) (Fig. 3a).

Ces décharges sont suivies par des pointes rythmiques ou des ondes lentes qui vont progressivement évoluer vers des activités d'amplitude croissante et de fréquence décroissante puis vers l'activité critique proprement dite, à haute fréquence et bas voltage, témoignant de la propagation de la décharge et résultant en l'apparition des symptômes cliniques. Les décharges se propagent généralement au néocortex ipsilatéral, mais peuvent également atteindre la région mésiotemporale controlatérale, parallèlement à la perte de conscience (Engel, 1996a). Le deuxième type d'activités paroxystiques débute lui par des décharges rapides à bas voltage (Fig. 3b), localisées très souvent dans le néocortex (Velasco et al., 2000a ; Engel, 2001 ; Chabardes et al., 2005).

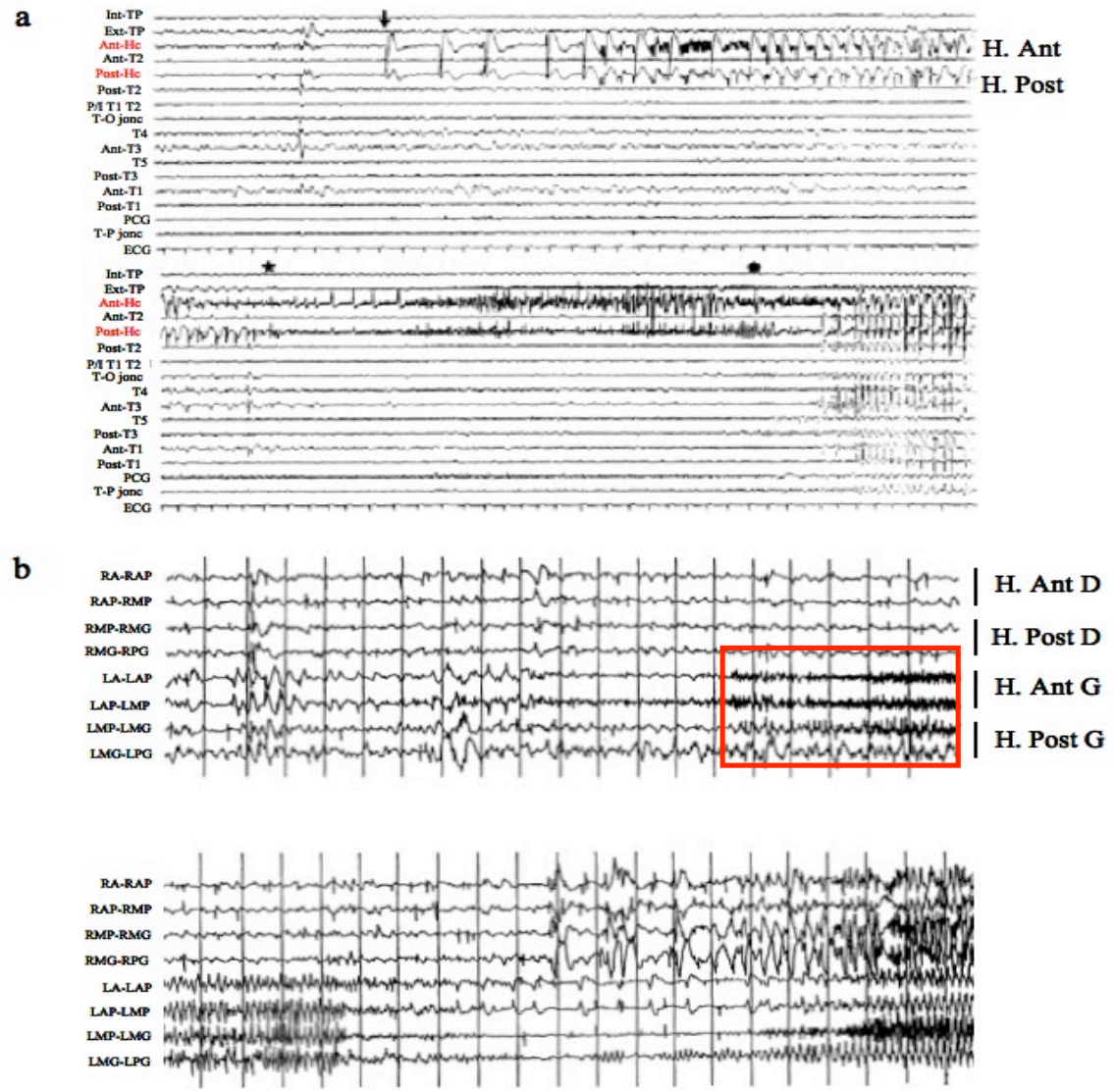


Figure 3 : Enregistrements en stéréo-EEG de crises spontanées mésiotemporales.

(a) activités focales hypersynchrones dans l'hippocampe lésé, débutant par des décharges de pointes lentes et rythmiques (flèche verticale) suivies par des décharges rythmiques à haute fréquence et bas voltage (étoiles). D'après Chabardes et al., 2005. (b) crise débutant par des activités rapides à bas voltage (encadré). D'après Velasco et al., 2000a.

Néanmoins, la localisation précise du foyer épileptique reste largement débattue. Des études en stéréoEEG montrent notamment que les crises mésiotemporales ne sont pas toujours reistreintes à l'hippocampe lésé et peuvent mettre en jeu d'autres structures comme l'amygdale (Munari et al., 1994 ; Spanedda et al., 1997), la région temporo-polaire (Chabardes et al., 2005), l'insula (Isnard et al., 2000) ou même le cortex périsylvien (Kahane et al., 2001).

L'approche diagnostique par enregistrements intracérébraux profonds (SEEG) est un prérequis indispensable à la localisation précise du foyer épileptogène en vue d'une intervention chirurgicale ultérieure. En effet, le diagnostic de syndrome d'épilepsie mésiotemporale associée à une sclérose de l'hippocampe unilatérale débouche généralement sur une alternative thérapeutique de nature chirurgicale consistant à pratiquer un amygdalo-hippocampectomie sélective ou une lobectomie du lobe temporal antérieur, permettant la guérison dans 70% des cas (Cendes et al., 2002).

4. Histopathologie

Le développement des techniques d'imagerie médicale ainsi que l'analyse des pièces de résection (structures citées précédemment) provenant des patients opérés d'une épilepsie mésiotemporale a permis de caractériser des modifications histopathologiques particulières à ce syndrome.

4.1. Neuroimagerie structurale et sclérose de l'hippocampe

Les techniques d'explorations morphologiques comme l'imagerie en résonance magnétique (IRM) ou fonctionnelles (tomographie à émission de positons couplée au fluorodéoxyglucose : FDG-TEP) a simplifié les explorations paracliniques des épilepsies, qui nécessitaient auparavant des explorations neuroradiologiques agressives. Aujourd'hui, les techniques de neuroimagerie sont largement utilisées pour identifier une sclérose de l'hippocampe ou toute autre lésion des structures mésiotemporales caractéristiques d'un syndrome d'EMLT. La sclérose hippocampique peut être directement objectivée par IRM, montrant une atrophie en séquence T1 et un hypersignal hippocampique en séquence T2 (Fig. 4) (Jackson, 1995 ; Rodrigo et al., 2008).

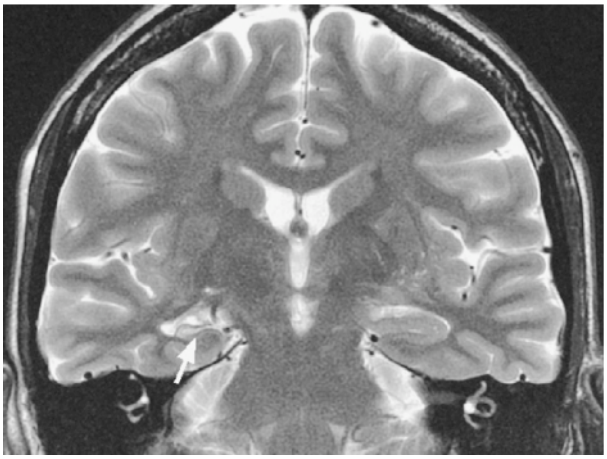


Figure 4 : Sclérose hippocampique objectivée par IRM. Coupe coronale observée en pondération T2**.** Atrophie et hypersignal au niveau de l'hippocampe sclérotique droit (flèche) (Rodrigo et al., 2008).

L'atrophie hippocampique est la traduction de la lésion histologique de sclérose de l'hippocampe. Sa sémiologie caractéristique en IRM associe une perte de substance et un hypersignal T2 inconstant de l'hippocampe (Bronen et al., 1991 ; Oppenheim et al., 1999), un élargissement focal de la corne temporale, une réduction de volume de substance blanche de l'ensemble des gyrus temporaux, une atrophie du corps mamillaire homolatéral (Rodrigo et al., 2008).

4.2. Sclérose hippocampique : anomalies histopathologiques

La sclérose hippocampique caractéristique du syndrome d'EMLT correspond à une perte cellulaire importante au niveau de la corne d'Ammon et du hile du gyrus denté accompagnée d'une gliose astrocytaire, d'un bourgeonnement des fibres moussues et d'une dispersion cellulaire au sein du gyrus denté.

Perte neuronale

La perte cellulaire caractéristique de la sclérose hippocampique touche majoritairement deux régions : la corne d'Ammon et le hile, et s'accompagne d'une prolifération astrocytaire secondaire. Les zones les plus touchées par la mort neuronale se situent au niveau de la corne d'Ammon, parmi les neurones pyramidaux

de CA1 et CA3a,b (CA4) (Mathern et al., 1997; Blumcke et al., 1999) , ainsi que les neurones pyramidaux de CA3c et du hile, situés à proximité de la couche de cellules granulaire (Fig. 5). De façon intéressante, les neurones des régions CA2, du subiculum, les cellules granulaires du gyrus denté et certaines cellules pyramidales de CA3a,b ne semblent pas, ou peu atteints par la perte cellulaire (Margerison and Corsellis, 1966 ; Mathern et al., 1997).

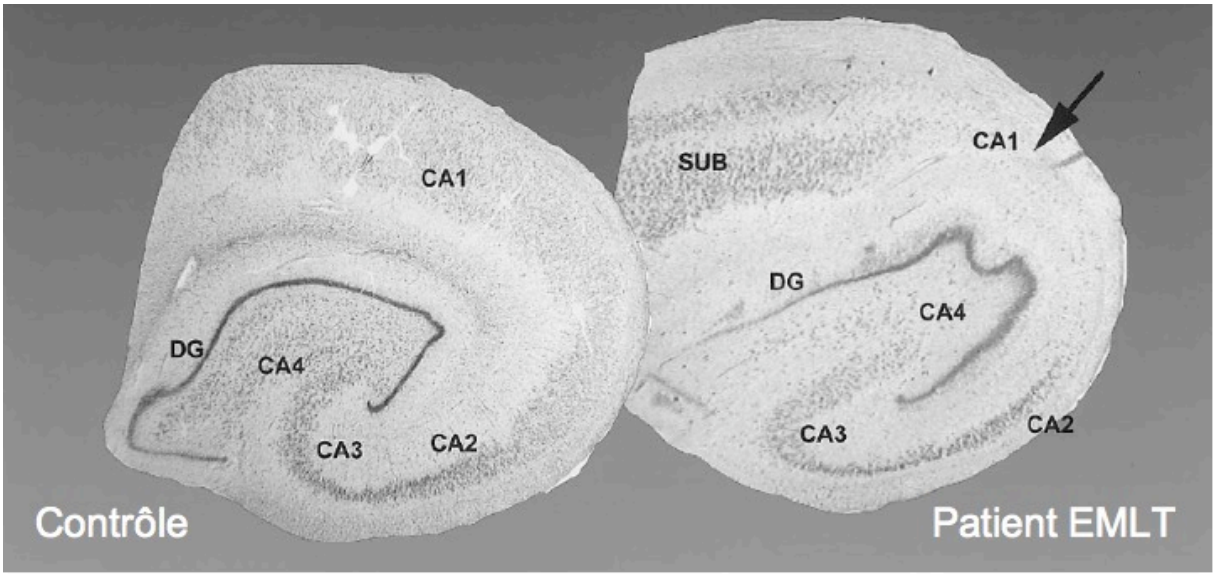


Figure 5 : Sclérose hippocampique chez un patient atteint d'EMLT. Coupes frontales de la formation hippocampique d'un sujet contrôle non-épileptique et d'un patient atteint d'EMLT présentant une perte cellulaire importante dans les régions CA1 et CA4. (d'après Blumcke et al., 1999).

L'hippocampe controlatéral, ainsi que l'amygdale ou le gyrus parahippocampique, peuvent présenter des pertes cellulaires dans 10 à 20% des patients atteints d'EMLT (observations post-mortem sur pièces d'autopsies) (Guerreiro et al., 1999 ; Cendes et al., 2002).

Bourgeonnement des fibres moussues et réorganisations synaptiques

Dans un hippocampe sain, les cellules granulaires du gyrus denté sont des neurones bipolaires possédant des dendrites dans la couche moléculaire et un axone (fibre moussue) qui pénètre dans la région du hile. En conditions normales, très peu de ces

fibres se situent dans la couche moléculaire du gyrus denté. Les fibres moussues projettent sur les neurones pyramidaux de CA3, sur les cellules moussues du hile et sur des interneurones GABAergiques présents dans ces deux régions et impliqués dans des circuits de rétrocontrôle de l'activité neuronale (Frotscher et al., 1994).

Lors d'une sclérose de l'hippocampe, il existe un remodelage des circuits intra-hippocampiques. On peut observer une dispersion des cellules granulaires du gyrus denté ainsi qu'un bourgeonnement des fibres moussues.

Il a été montré que les fibres moussues, qui ont une influence excitatrices sur les cellules granulaires, bourgeonnent et forment de nouvelles collatérales qui projettent dans la couche moléculaire interne du gyrus denté (couche supragranulaire) (Fig. 6) (Represa et al., 1989a ; Babb et al., 1991 ; Mathern et al., 1997 ; Proper et al., 2000). La proportion de fibres moussues bourgeonnant semble être corrélée à la fréquence des crises (Sutula et al., 1989) et à la sévérité de la perte neuronale au niveau du hile (Houser, 1999). En conclusion, la perte des neurones du hile provoqueraient le bourgeonnement des fibres moussues qui permettrait d'augmenter l'excitabilité des cellules granulaires en formant un circuit récurrent excitateur aberrant entre ces cellules (Franck et al., 1995).

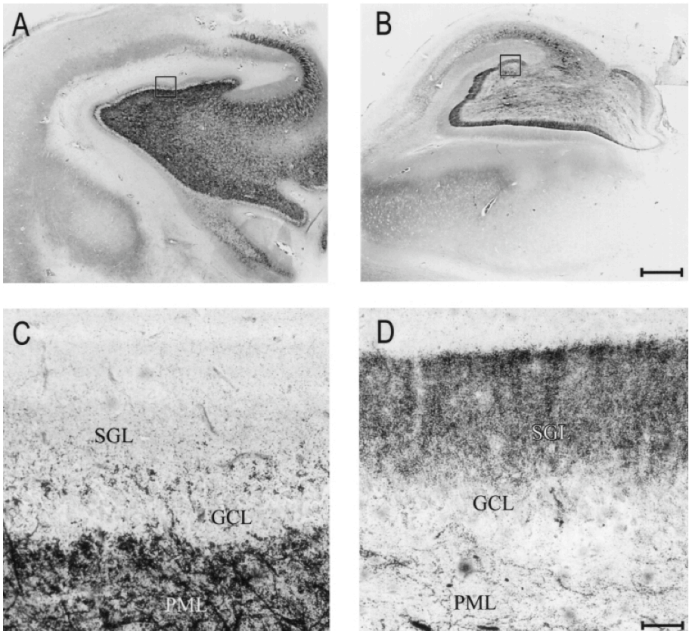


Figure 6 : Mise en évidence du bourgeonnement des fibres moussues d'un hippocampe sclérotique (B, D), en comparaison d'un hippocampe normal (A, C) par coloration de Timm. SGL = couche supragranulaire du gyrus denté ; PML = couche polymorphique ; GCL = couche des cellules granulaires. (d'après Proper et al., 2000).

Dispersion des cellules granulaires

La dispersion des cellules granulaires est une caractéristique neuropathologique unique associée au syndrome d'EMLT avec sclérose de l'hippocampe, et observée sur 45 à 75% des pièces de résection issues de patients traités chirurgicalement d'une épilepsie mésiotemporale (Lurton et al., 1997 ; Mathern et al., 1997 ; Lurton et al., 1998). Dans un gyrus denté sain, les cellules granulaires forment une couche dense et compacte, clairement dissociée de la couche moléculaire adjacente dépourvue de cellules granulaires (Houser, 1990 ; Mathern et al., 1997). Au contraire, lors d'une sclérose hippocampique, la couche granulaire présente un épaississement et une modification de la morphologie des cellules qui présentent une forme allongée, hypertrophiée dont les prolongements diffusent verticalement dans la couche moléculaire, avec un espace intercellulaire augmenté (Houser, 1990) (Fig. 7). Aucune différence significative concernant le nombre de cellules granulaires n'a été observée entre les sujets contrôles et les patients atteints d'EMLT, confirmant ainsi que ces cellules sont relativement préservées au sein d'un hippocampe sclérotique (Houser, 1990).

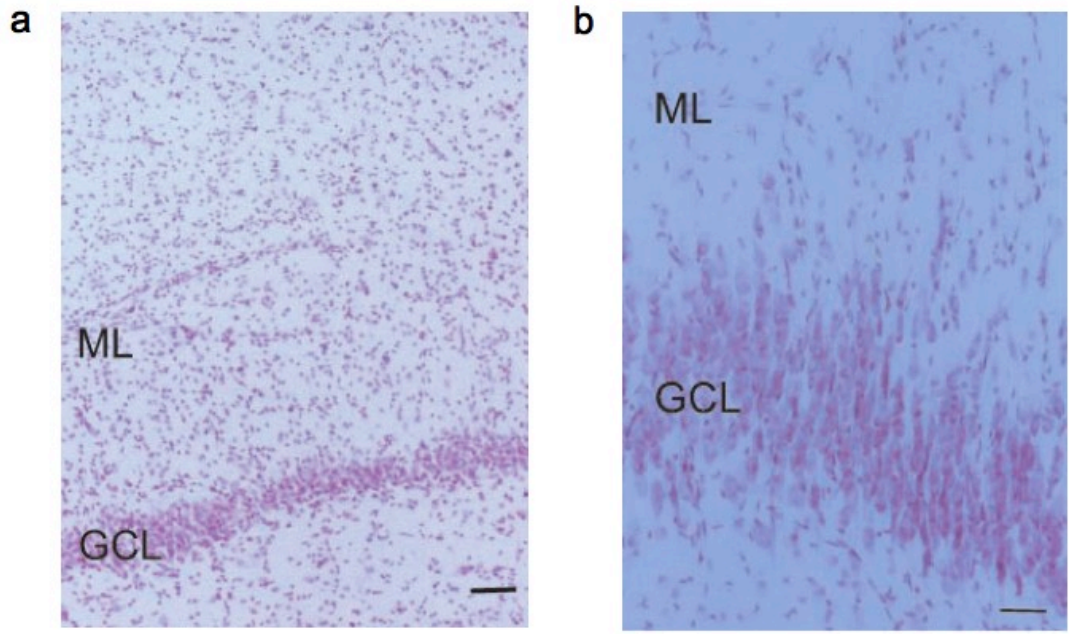


Figure 7 : Dispersion des cellules granulaires du gyrus denté. (a) Coloration par Crésyl violet d'un hippocampe sain. Les cellules de la couche granulaire (GCL) forment une lame dense et compacte. Echelle : 100 μm. **(b)** Coloration par Crésyl violet d'un hippocampe sclérotique montrant la dispersion des cellules de la couche granulaire vers la couche moléculaire (ML). Echelle : 50 μm. (d'après Haas et al., 2002).

Une déficience en *Reelin*, protéine importante dans le maintien de la lamination dans l'hippocampe, ou une méthylation de son promoteur, pourrait participer à la dispersion des cellules granulaires du gyrus denté chez les patients atteints d'EMLT (Haas et al., 2002 ; Kobow et al., 2009). Cette dispersion ne semble pas être associée à une augmentation de la neurogenèse dans l'hippocampe épileptique adulte (Fahrner et al., 2007).

5. Aspects fonctionnels de l'EMLT

Imagerie

Hypométobolisme interictal

La technique de FDG-TEP permet de mettre en évidence une diminution de volume ainsi qu'un hypométabolisme interictal du lobe temporal atteint (Fig. 8) (Diehl et al., 2003 ; Nelissen et al., 2006).

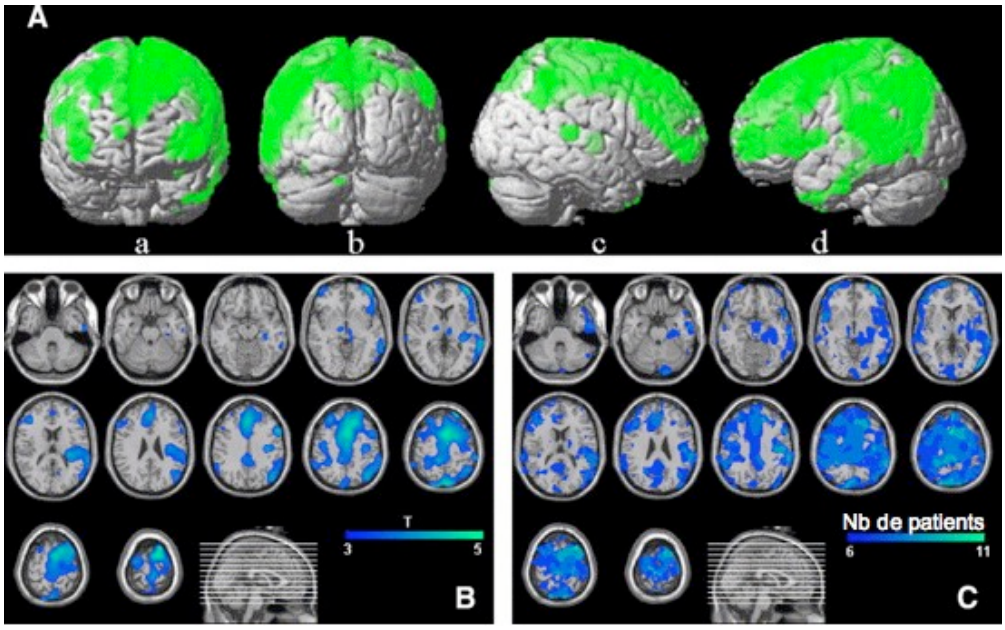


Figure 8 : Métabolisme interictal en FDG-TEP de patients atteints d'EMLT avec sclérose hippocampique. ***A.*** Régions cérébrales présentant un hypométabolisme interictal (Vert) chez 11 patients ($p<0.001$). (a) vue antérieure, (b) vue postérieure, (c) vue controlatérale, (d) vue ipsilatérale. ***B.*** Cartographie des régions hypométaboliques (bleu/vert) par analyse SPM de patients versus contrôles. ***C.*** Image composite des régions hypométaboliques. L'échelle colorimétrique représente, pour chaque voxel, le nombre de patients ayant passé le seuil de significativité (max. 11 patients) (d'après Diehl et al., 2003).

Hyperperfusion ictale

En période ictale, on peut observer une hyperperfusion des régions concernées par la crise par tomographie d'émission monophotonique (TEMP ; (Habert and Huberfeld, 2008). Le principe de cette technique repose sur l'augmentation du débit sanguin cérébral dans les régions de propagation de la crise épileptique, secondairement à des phénomènes métaboliques. Cette technique ne permet toutefois pas de discrimination entre le foyer et les zones de propagation secondaires de la crise. La TEMP ictale permet de localiser la zone épileptogène avec grande sensibilité et spécificité (70 à 100%). Dans les épilepsies mésiotemporales, associées ou non à une sclérose hippocampique, l'hyperperfusion ictale concerne la face antéromésiale du lobe temporal (Fig. 9). Dans 20% des cas, l'hyperperfusion peut être asymétrique et concerner le lobe temporal controlatéral ou encore les deux lobes temporaux (Wichert-Ana et al., 2001 ; Huberfeld et al., 2006). Une hyperperfusion de structures extratemporales (tronc cérébral et structures des ganglions de la base ipsilatérales, thalamus bilatéral) est également observée chez certains patients (Kim et al., 2007).

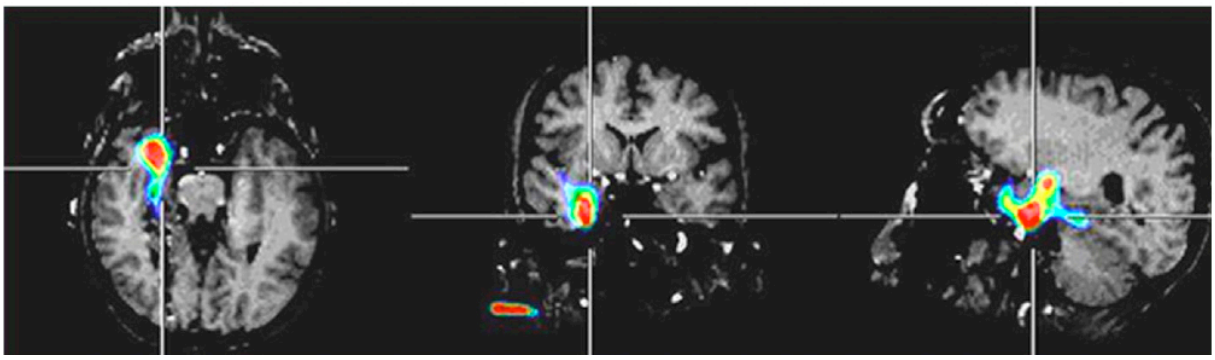


Figure 9 : Hyperperfusion ictale de la partie antéromésiale du lobe temporal chez un patient souffrant d'épilepsie temporale associée à une sclérose de l'hippocampe, objectivée par TEMP (d'après Haber et Huberfeld, 2008).

Etudes à partir de pièces de résection humaines

Les études de l'activité épileptique au sein de pièces opératoires permettent d'en appréhender les bases biologiques, utilisant des techniques d'enregistrement et des explorations pharmacologiques irréalisables *in vivo*. L'étude des neurones humains a montré qu'ils ne différaient pas notablement de ceux des rongeurs, de part leurs propriétés électrophysiologiques. Dans la majorité des cas, le tissu opératoire ne

produit pas de décharges oscillatoires synchrones de façon spontanée, il faut donc les induire, par plusieurs méthodes dont le blocage des récepteurs $GABA_A$ ou en conditions supprimant le magnésium du milieu d'incubation (« zéro magnésium »). Néanmoins, dans de plus rares cas, une activité spontanée épileptiforme peut être observée au sein de tissu humain postopératoire, en particulier dans le cortex temporal mésial et latéral. Ces évènements synchronisés ont une fréquence proche de 1 Hz et durent de 20 à 200 ms (Kohling et al., 1998). Chez des patients atteints d'EMLT avec sclérose hippocampique, l'étude de pièces opératoires contenant l'hippocampe, le subiculum et le cortex entorhinal a permis de mettre en évidence une activité spontanée localisée dans le subiculum à une fréquence variant de 0.5 à 2 Hz. Ces activités paroxystiques ont été attribuées à une perturbation de l'homéostasie du chlore, en particulier des co-transporteurs KCC2 et NKCC1, dans certaines cellules pyramidales du subiculum, à l'origine d'une action dépolarisante du GABA. Cette altération pourrait être une conséquence directe de la déafférentation liée à la perte cellulaire en CA1, entraînant une régression phénotypique des cellules réexprimant des facteurs précoces (Cohen et al., 2003). Les réponses dépolarisantes au GABA dans les épilepsies mésiotemporales pourraient expliquer l'inefficacité des médicaments antiépileptiques à mode d'action GABAergique.

6. Modélisation animale : pourquoi la souris EMLT ?

Les mécanismes neuropathologiques de l'épilepsie sont très souvent difficiles à étudier chez le patient, c'est la raison pour laquelle des modèles animaux ont été développés ces dernières décennies. Ces modèles ont pour but de reproduire les caractéristiques physiopathologiques principales de l'épilepsie du lobe temporal, afin de mieux comprendre les mécanismes d'épileptogenèse et de contrôle des crises, et de tester l'efficacité de nouveaux traitements antiépileptiques (pour revue, voir Sharma et al., 2007 ; Pallud et al., 2008).

De façon générale, un modèle animal se définit comme une préparation simplifiée qui permet d'étudier, dans les conditions du laboratoire, la physiopathologie et le

traitement d'une maladie (Depaulis, 2003). Dans le souci de pouvoir extrapoler chez l'homme les résultats acquis, le modèle animal doit répondre à trois critères :

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

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

Il est important de rappeler qu'un modèle est avant tout une préparation simplifiée qui ne reproduit que les caractéristiques les plus marquées d'une pathologie. L'intérêt d'un modèle donné réside essentiellement dans la possibilité qu'il offre de répondre à certaines questions. Ainsi, il n'existe pas de « modèle idéal » d'une

pathologie donnée, mais des modèles plus ou moins adaptés à la question posée par l'expérimentateur.

6.1. Les modèles d'EMLT développés chez le rongeur

Crises induites par stimulations électriques répétées : le modèle de « kindling »

Le principe du kindling (« embrasement ») est d'induire des crises d'épilepsie par de courtes stimulations pharmacologiques ou électriques répétées dans une région particulière du cerveau. Ainsi, des stimulations électriques répétées de l'hippocampe, de l'amygdale (McIntyre et al., 1982 ; Lehmann et al., 1998 ; Brandt et al., 2004), des régions olfactives ou d'autres régions cérébrales (Cavazos et Sutula, 1990 ; Inoue et al., 1992) ont été utilisées pour induire des crises chez le rat ou le chat. Les crises induites par kindling sont classées sur une échelle comportant 5 stades, liés à l'expression clinique des crises (Racine, 1978). En début de protocole, les crises sont limitées à des mâchonnements et clonies de la face (stades 1 et 2) pour aboutir en fin de protocole à des crises cloniques avec redressement et chutes (stade 5). Les changements d'excitabilité des structures stimulées sont permanents. Les pertes cellulaires observées dans ce modèle sont très variables selon la structure stimulée. La stimulation de l'hippocampe met en évidence une perte cellulaire très restreinte principalement dans le hile du gyrus denté (Cavazos et Sutula, 1990), un bourgeonnement anormal des fibres moussues dans la couche moléculaire interne du gyrus denté, sans autre dommage hippocampique (Sutula et al., 1992). Il faut noter néanmoins que les pertes cellulaires et les anomalies histopathologiques sont minimes.

L'intérêt principal de ce modèle est de pouvoir étudier l'étendue du circuit épileptogène et son évolution en observant le comportement de l'animal induit par la stimulation. Ce modèle est également utilisé pour déterminer les effets de différents composés antiépileptiques sur l'épileptogenèse. Les crises partielles secondairement généralisées de ce modèle sont principalement utilisées pour étudier les processus

de généralisation, sans pour autant prétendre modéliser les caractéristiques électrocliniques et histopathologiques de l'EMLT (McNamara et al., 1992).
Cependant, le modèle de kindling n'est que très peu représentatif des crises caractéristiques du syndrome d'EMLT car **les crises sont évoquées et très rarement spontanées** (McNamara et al., 1992). De plus, les lésions histopathologiques induites par stimulation électrique ne sont pas équivalentes à celles observées chez le patient atteint d'EMLT, notamment par l'**absence de sclérose hippocampique**.

Crises induites par injection systémique de pilocarpine

La pilocarpine est un agoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. L'injection systémique de ce composé est fréquemment utilisée chez le rat (Fujikawa, 2003) et la souris (Turski et al., 1984) pour modéliser les crises d'EMLT. La pilocarpine, en association avec le lithium, reproduit en effet la plupart des aspects cliniques et morphologiques de l'EMLT chez le rongeur. L'injection de pilocarpine (340 à 380 mg/kg) induit initialement un état de mal convulsif important dans les 20-30 minutes chez le rat adulte (Garcia-Cairasco et al., 2004 ; da Silva et al., 2005). L'administration de lithium avant celle de pilocarpine permet de réduire la dose de cette dernière à 30 mg/kg et de diminuer le taux de mortalité des animaux (Kubova et Moshe, 1994 ; Voutsinos-Porche et al., 2004). L'état de mal débute par un comportement d'exploration stéréotypée, suivi par des mâchonnements et une salivation importante. Des mouvements cloniques des membres antérieurs puis postérieurs surviennent alors, pour finalement laisser place à des crises généralisées tonico-cloniques (Turski et al., 1984). Une période de latence de durée variable (quelques jours à quelques semaines) suit l'état de mal, sans crises généralisées. Au terme de cette période, des séquences de pointes ou pointes-ondes suivies d'une activité rapide sont enregistrées au sein de l'hippocampe et du cortex cérébral (Andre et al., 2000). Les premières crises cloniques apparaissent ensuite et signent le début de la période chronique, au cours de laquelle des crises spontanées surviennent régulièrement. Ces crises ont une expression comportementale semblable à celle observée lors de crises de stade 3 à 5 obtenues par un protocole

de kindling. Elles débutent par des mouvements cloniques des membres antérieurs, un redressement puis une convulsion clonique. D'un point de vue électroencéphalographique, les crises débutent par un rythme rapide de faible amplitude dans les structures limbiques, suivi d'une augmentation de l'amplitude et d'une propagation de l'activité aux aires motrices, provoquant une crise convulsive. Les animaux présentent des crises récurrentes jusqu'à leur mort. Néanmoins, une détérioration de leur comportement est observée avec le temps, devenant plus agressifs. De plus, la durée des crises augmente au cours de l'épilepsie, ce qui suggère une aggravation des lésions et des phénomènes de plasticité.

Les données neuropathologiques obtenues dans ce modèle montrent des pertes cellulaires dans les régions CA2 de l'hippocampe dorsal et CA1, CA3 de l'hippocampe ventral, dans le hile du gyrus denté, mais également dans le cortex entorhinal, piriforme et frontopariétal, le noyau reuniens du thalamus, le caudé-putamen et la substance noire réticulée (Mello et al., 1993 ; Andre et al., 2000). Les lésions sont situées davantage au niveau du néocortex que de l'hippocampe. Dans un modèle analogue chez la souris CF1, on peut observer un robuste bourgeonnement des fibres moussues dans la couche moléculaire interne, 4 à 8 semaines après l'injection de pilocarpine (Turski et al., 1984 ; Obenaus et al., 1993 ; Shibley et Smith, 2002). Ces crises sont supprimées par le phénobarbital, le valproate, la carbamazépine et la phénytoïne (Turski et al., 1984, 1987, 1989).

Le modèle d'injection de pilocarpine chez le rongeur reproduit les principales caractéristiques des **crises temporales secondairement généralisées**. La présence d'une période de latence entre l'état de mal initial et la phase chronique de la maladie permet l'étude des mécanismes impliqués lors de l'épileptogenèse. Les taux de mortalité sont souvent importants et la gravité des lésions variables et corrélés à la durée de l'état de mal. De plus, **les lésions sont toujours bilatérales, s'étendent à d'autres structures que les structures limbiques et la fréquence des crises spontanées motrices reste faible (3 par semaine en moyenne).** Toutefois, ce modèle d'état de mal demeure largement étudié, notamment dans le développement de nouvelles stratégies de neuroprotection et dans l'identification des circuits épileptogènes (Ben-Ari et Cossart, 2000).

Crises induites par stimulations électriques de la voie perforante

Ce modèle consiste à stimuler la voie perforante, projection excitatrice glutamatergique reliant le cortex entorhinal au gyrus denté hippocampique (Sloviter, 1987, 1991). Dans un premier temps, la stimulation continue de la voie perforante (stimulation à 20 Hz, trains de 10 secondes toutes les minutes ; couplée à une stimulation continue à 2 Hz pendant 30 minutes) induit un état de mal progressif correspondant aux stades 3-4-5 de l'échelle de Racine (Racine, 1972). La durée de l'état de mal peut varier entre 20 et 24 heures et les crises enregistrées présentent 2 types d'activités : une activité de crises à haute fréquence (>13 Hz) et des décharges épileptiformes rythmiques (1.5 Hz) entre les épisodes de crise (Mazarati et al., 1998). Après une période de latence d'environ 4 semaines, des crises chroniques apparaissent, associées à des expressions comportementales très variables (stades 1-2 à stades 4-5 de l'échelle de Racine). **Les crises spontanées sont générées dans l'hippocampe stimulé mais également avec la même proportion dans l'hippocampe controlatéral. Néanmoins, ces crises sont rares (6 par jour en moyenne).** Au plan histopathologique, des pertes neuronales sont visibles dans le hile du gyrus denté, les régions CA1 et CA3 de la corne d'Ammon de l'hippocampe. Des dommages cellulaires surviennent également dans les cortex piriforme et entorhinal, l'amygdale, le thalamus et le néocortex à moindre mesure. Le bourgeonnement des fibres moussues précède la survenue des premières crises spontanées (Mazarati et al., 2002).

La stimulation bilatérale de la voie perforante chez la souris provoque des décharges épileptiformes pendant la période de stimulation. Une stimulation de 24 heures induit une perte cellulaire importante et bilatérale des neurones du hile du gyrus denté et des cellules pyramidales de CA1 et CA3, sans hypertrophie ni dispersion des cellules granulaires ainsi qu'un bourgeonnement des fibres moussues. Les décharges épileptiques spontanées (phase chronique) sont secondairement généralisées (stade 4-5 de l'échelle de Racine) et surviennent avec une fréquence peu élevée (1 à 5 par jour) (Kienzler et al., 2009).

Crises induites par injection systémique de kaïnate chez le rat

Le kaïnate (KA) fut parmi les premiers convulsivants utilisés pour créer des modèles d'EMLT chez le rongeur. Le KA est un analogue cyclique du L-glutamate et un agoniste des récepteurs ionotropiques glutamatergiques non-NMDA, de type AMPA et KA. Son administration par voie intrapéritonéale (8 à 12 mg/kg) chez le rat adulte entraîne une dépolarisation neuronale massive et soutenue, aboutissant à un état de mal convulsif très semblable à celui obtenu après injection de pilocarpine. Cet état de mal est suivi d'une période de latence d'une à trois semaines (Olney et al., 1974 ; Ben-Ari, 1985). Des crises limbiques récurrentes apparaissent ensuite, avec des **généralisations secondaires très fréquentes**. La fréquence des crises est très variable (en moyenne 1/h, les crises étant souvent regroupées sur de courtes périodes. Ces crises ont un profil comportemental relativement semblable à celui observé lors des crises de stade 3 à 5 lors du kindling.
Les caractéristiques neuropathologiques principales liées à l'injection de KA sont des pertes cellulaires au niveau du hile du gyrus denté, CA1 et CA3 de la corne d'Ammon (Nadler et al., 1978 ; Okazaki et al., 1995) et un bourgeonnement des fibres moussues dans la couche moléculaire interne du gyrus denté et dans CA3 (Represa et al., 1989b ; Proper et al., 2000 ; Sommer et al., 2001). Des lésions au sein des cortex piriforme et entorhinal, du septum latéral et de l'amygdale sont également observées (Ben-Ari et al., 1979 ; Pollard et al., 1994). **Ces lésions sont bilatérales, étendues à des régions extralimbiques, et ne reproduisent pas exactement l'histopathologie de l'EMLT. De plus, contrairement au modèle pilocarpine, les crises épileptiques récurrentes ne persistent pas tout au long de la vie de l'animal et sont observées dans une durée limitée après l'état de mal initial (Sperk et al., 1983 ; Babb et al., 1995).**

Crises induites par injection intracérébrale de kaïnate chez le rat

Dans tous les modèles présentés précédemment, les lésions sont bilatérales, étendues et les crises sont le plus souvent secondairement généralisées alors que chez le patient atteint d'EMLT, les lésions sont unilatérales, limitées et les crises ne

généralisent que très rarement (Sutula et al., 1989). La nécessité d'obtenir un modèle animal plus proche de la pathologie humaine a donc conduit à cibler plus spécifiquement les régions connues comme circuits épileptogènes par des injections focales, notamment au niveau de l'hippocampe (Longo et Mello, 1998 ; Bragin et al., 1999 ; Okazaki et al., 1999) et du ventricule latéral (Nadler et al., 1978 ; Okazaki et al., 1999).

L'injection intrahippocampique de KA (de 10 ng à 2 μg) chez le rat entraîne un état de mal avec survenue de crises convulsives, suivi d'une période de latence qui dure plusieurs semaines (en moyenne 28 jours) (Cavalheiro et al., 1982 ; Raedt et al., 2009). Les crises épileptiques sont très semblables à celles induites par injection intrapéritonéale et durent en moyenne 65 secondes. Néanmoins, deux profils EEG de début de crises hippocampiques sont enregistrés, reproduisant les activités enregistrées chez l'homme par stéréoEEG. Le premier type (hypersynchrone) consiste en une activité de pointes de grande amplitude qui peut être suivie par un deuxième type d'activités rapides de faible amplitude (Bragin et al., 2005). De plus, des activités à très haute fréquence (fast ripples) caractéristiques des crises d'EMLT chez l'homme peuvent également être observées lors du début des crises hippocampiques (Bragin et al., 1999). Les lésions histopathologiques concernent principalement le secteur CA3 de la corne d'Ammon et le hile du gyrus denté du côté injecté. L'hippocampe controlatéral présente également quelques pertes cellulaires en CA1 et CA3 (Magloczky et Freund, 1993). Le bourgeonnement des fibres moussues est bilatéral (Sundstrom et al., 1993). **Dans ce modèle, la fréquence des crises reste faible (de 1 à 3 crises par jour en moyenne) et les généralisations secondaires fréquentes (65%), ne mimant pas exactement les caractéristiques de l'EMLT humaine. De plus, les lésions histopathologiques sont bilatérales.**

6.2. La souris EMLT

L'ensemble des modèles animaux décrits précédemment a permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes liés à l'épileptogenèse (Ben-Ari et

Cossart, 2000). Cependant, même s'ils présentent de nombreuses similarités avec différentes formes cliniques d'épilepsies du lobe temporal, ils ne miment que partiellement les caractéristiques physiopathologiques du syndrome d'EMLT (White, 2003). En effet, l'état de mal initial induit par l'injection d'agents convulsivants provoque des lésions histologiques sévères, étendues et bilatérales (Sperk, 1994). De plus, les crises induites, lorsqu'elles sont spontanées, n'apparaissent que tardivement, sont le plus souvent généralisées et motrices et répondent bien aux traitements antiépileptiques. Au contraire, les crises focales caractéristiques du syndrome d'EMLT sont pharmacorésistantes et les lésions histopathologiques observées sont unilatérales et généralement restreintes aux structures limbiques. Ceci suggère que le circuit épileptogène de l'EMLT est relativement restreint et que les mécanismes à l'origine de ces crises et de leur contrôle sont différents d'autres formes d'épilepsies partielles.

Le choix d'un modèle animal approprié s'avère crucial lorsqu'il s'agit d'étudier les mécanismes physiologiques endogènes de contrôle des crises et les structures potentiellement mises en jeu. Dans le cadre de ce travail, notre choix s'est porté sur un modèle d'épilepsie mésio-temporale chez la souris, induit par injection intracérébrale de kaïnate, qui présente une très forte analogie avec le syndrome d'EMLT (Riban et al., 2002).

6.2.1. La souris EMLT : approche méthodologique

La caractéristique histopathologique principale de l'EMLT humaine est la sclérose hippocampique (Cendes et al, 2002). Les premières données relatives à l'induction d'une telle anomalie chez la souris ont été décrites après injection d'acide kaïnique dans l'hippocampe (Fig. 10) (Suzuki et al., 1995). L'étude EEG des effets de l'injection stéréotaxique unilatérale d'une faible dose de ce composé a permis de caractériser des crises focales hippocampiques récurrentes et spontanées (Riban et al., 2002).

Afin d'effectuer des enregistrements EEG profonds, une électrode bipolaire est placée au site d'injection hippocampique ainsi que 3 électrodes monopolaires surplombant le cervelet (référence) et les cortex frontal droit et pariétal gauche (Fig. 10).

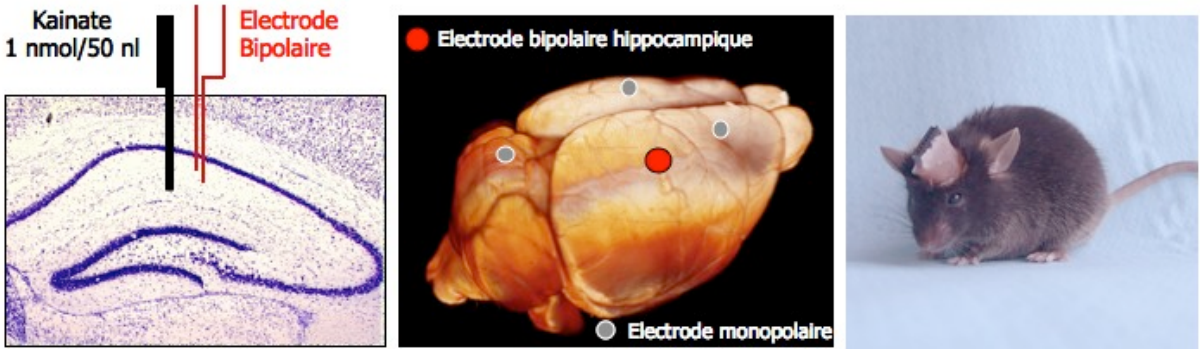


Figure 10 : Approche méthodologique de la souris EMLT. L'injection unilatérale de KA dans l'hippocampe dorsal de souris adultes induit des crises focales hippocampiques enregistrées de façon chronique chez l'animal vigile par des électrodes EEG profondes au sein de l'hippocampe et du cortex.

L'injection de KA provoque initialement un état de mal suivi d'une période de latence de deux à trois semaines environ, avant l'apparition de crises focales spontanées et récurrentes au niveau de l'hippocampe qui persisteront tout au long de la vie de l'animal (Riban et al., 2002).

6.2.2. Anomalies EEG et comportements associés

Lors de l'état de mal initial

L'injection de kaïnate induit un état de mal non convulsif au réveil de l'anesthésie, durant de 4 à 10 heures (Riban et al., 2002). Cet état de mal se traduit au niveau comportemental par des mouvements cloniques des membres antérieurs et des rotations (Bouilleret et al., 1999), associés d'un point de vue EEG à des pointes, poly-pointes et pointes-ondes, continues ou non, dans les hippocampes et cortex à la fois ipsi et controlatéraux (Bouilleret et al., 1999; Riban et al., 2002). Les animaux ont totalement récupéré de l'intervention deux jours plus tard et aucune anomalie comportementale évidente n'est observée à ce stade (Riban et al., 2002).

Lors de la période de latence

La période de latence qui suit l'état de mal dure généralement de deux à trois semaines, avant la stabilisation des crises hippocampiques (durée : 20 sec en moyenne) récurrentes et spontanées (Riban et al., 2002). Durant cette période, on observe au niveau de l'hippocampe injecté des pointes paroxystiques qui peuvent éventuellement être groupées en courtes décharges (< 3sec), témoignant de la mise en place progressive des crises hippocampiques, ou épileptogenèse (Riban et al., 2002). Les décharges s'organisent ensuite en crises proprement dites, de durée et d'aspect électroclinique stables. Néanmoins, il demeure difficile de distinguer la transition entre la fin de cette période de latence et la période chronique dans ce modèle.

Lors des périodes inter-critiques

Deux semaines après l'injection de KA, des activités paroxystiques sont observées dans l'hippocampe injecté de tous les animaux. Ces activités prennent la forme de pointes à front raide de haut voltage, qui peuvent survenir de façon isolée ou regroupées en séries de quelques évènements (Bouilleret et al., 1999 ; Riban et al., 2002). Aucune activité paroxystique n'est enregistrée dans le cortex et aucune modification comportementale n'est associée à ces pointes à front raide.

Lors des crises

Les premières crises sont enregistrées dans l'hippocampe injecté deux à trois semaines après l'injection de KA chez tous les animaux injectés (Bouilleret et al., 1999 ; Riban et al., 2002). L'activité épileptique n'est pas propagée au cortex et reste confinée à l'hippocampe, ou du moins aux structures limbiques mésiotemporales adjacentes, cette caractéristique importante étant similaire chez le patient atteint d'EMLT. Deux types d'activités paroxystiques peuvent être enregistrés au cours de la période chronique, qui dure toute la vie de l'animal. La première activité consiste en des pointes lentes rythmiques (3-6 Hz) de grande amplitude qui apparaissent isolées

ou groupées en décharges. Ces activités sont suivies par une deuxième activité plus rapide (9-13 Hz) et de faible amplitude. Ces deux types d'activités anormales au sein de l'hippocampe forment les crises proprement dites (Riban et al., 2002) (Fig. 11). Les crises spontanées peuvent également être enregistrées au niveau de l'hippocampe controlatéral, mais sont clairement initiées dans l'hippocampe injecté (Arabadzisz et al., 2005) (Meier et al., 2007). Une étude récente in vitro sur tranches d'hippocampes provenant de souris EMLT a permis de montrer que les évènements paroxystiques à la fois ictaux et interictaux peuvent être observés du coté ipsilatéral mais également controlatéral à l'hippocampe sclérotique (Le Duigou et al., 2008).

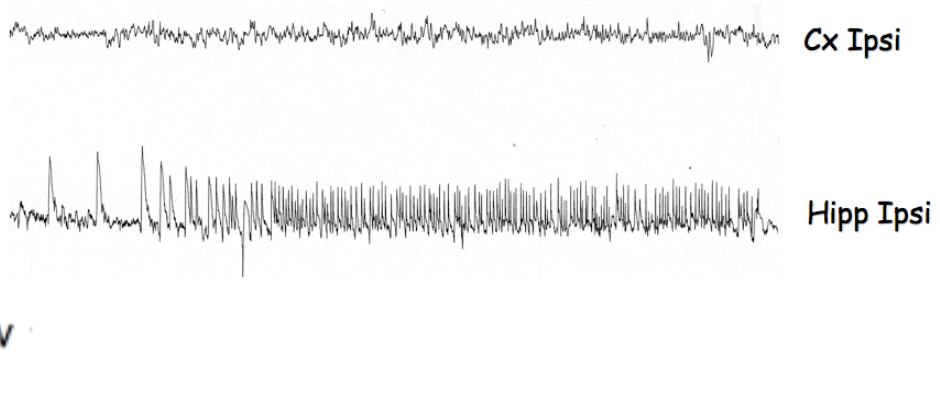


Figure 11 : Crises spontanées hippocampiques enregistrées après injection intrahippocampique de KA, pouvant débuter par des pointes lentes de haute amplitude (décharges à pointes amples) et suivies par une activité rapide de faible amplitude. La trace du haut représente la dérivation bipolaire corticale et celle du bas la dérivation hippocampique. Échelle : 1s, 300 µV (Riban et al., 2002).

La fréquence des crises hippocampiques est variable, mais elle surviennent en moyenne **toutes les minutes** dans un état de veille calme. Les crises sont généralement associées à un arrêt comportemental, parfois accompagné de comportements stéréotypés (dodelinement de la tête, myoclonies oro-faciales) (Riban et al., 2002). Dans ce modèle, les généralisations secondaires demeurent extrêmement rares. Quand elles se produisent, elles sont caractérisées par des décharges de haute fréquence et bas voltage se propageant successivement au cortex ipsilatéral, à l'hippocampe controlatéral et enfin au cortex controlatéral. Ces crises secondairement généralisées sont accompagnées d'un arrêt comportemental

suivi de clonies des membres antérieurs avec redressement de l'animal sur les membres postérieurs, perte d'équilibre et secousses généralisées tonico-cloniques (Bouilleret et al., 1999 ; Riban et al., 2002).

6.2.3. Anomalies histopathologiques : la sclérose de l'hippocampe

Pertes cellulaires

L'injection unilatérale de KA induit chez la souris adulte des dommages majoritairement restreints à l'hippocampe injecté. Aucune étude à ce jour n'a observé l'existence de dommages importants distants du site d'injection. On observe une perte neuronale importante dans les régions CA1 et CA3 de la corne d'Ammon (Fig. 12) ainsi que dans la région hilaire du gyrus denté, concernant principalement les cellules moussues (Suzuki et al., 1995, 1997 ; Bouilleret et al., 1999 ; Bouilleret et al., 2000b). Au contraire, les cellules de la région CA2 de la corne d'Ammon et les cellules granulaires du gyrus denté semblent résistantes à l'injection de KA. On observe également une perte sélective d'interneurones de CA1 et du gyrus denté par caractérisation de l'expression de protéines liant le calcium (Bouilleret et al., 2000a).

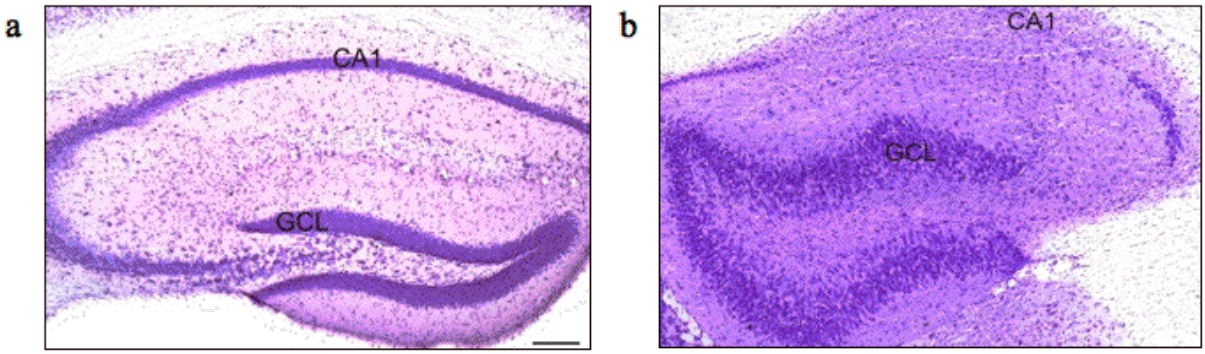


Figure 12 : Perte cellulaire induite par l'injection intrahippocampique de KA. Sections coronales colorées au Crésyl violet d'un **(a)** hippocampe controlatéral, non injecté, présentant une structure histologique normale. **(b)** hippocampe ipsilatéral, injecté, présentant une perte cellulaire importante dans les régions du hile du gyrus denté, de CA1 et CA3. On peut noter également une dispersion des cellules granulaires du gyrus denté (GCL).

Gliose réactionnelle et gliogenèse

La perte cellulaire est associée à une gliose réactionnelle mise en évidence par une augmentation de l'immunoréactivité du marqueur astrocytaire principal : la GFAP, protéine glio-fibrillaire acide, dans l'hippocampe injecté (Bouilleret et al., 1999 ; Heck et al., 2004). Les astrocytes réactifs sont présents principalement dans les zones lésées, et sont absents de l'hippocampe controlatéral (Heck et al., 2004). Une telle gliose astrocytaire réactionnelle a déjà été décrite dans d'autres modèles d'épilepsie temporale, notamment après une injection de KA dans l'amygdale qui induit une prolifération des cellules gliales dans les zones lésées de l'hippocampe (Niquet et al., 1995 ; Represa et al., 1995). D'autre part, chez la souris EMLT, on peut observer une augmentation importante de l'activité mitotique pendant la première semaine suivant l'injection de KA du coté ipsilatéral, se traduisant par une différenciation des cellules néoformées en astrocytes et en microglie (gliogenèse), (Heinrich et al., 2006; Nitta et al., 2008).

Bourgeonnement des fibres moussues

Une des caractéristiques essentielle de la sclérose hippocampique est un remodelage des circuits synaptiques intrinsèques, s'exprimant par un bourgeonnement axonal important des cellules granulaires dans la couche moléculaire interne du gyrus denté

(Suzuki et al., 1997). Des collatérales des fibres moussues s'insinuent dans la couche supragranulaire du gyrus denté. Une semaine après l'injection de KA, de nombreux boutons synaptiques provenant des collatérales des fibres moussues se forment au niveau des cellules granulaires du gyrus denté et de CA3, ce nombre augmentant progressivement avec le temps (Suzuki et al., 1997 ; Bouilleret et al., 1999).

Dispersion des cellules granulaires

L'injection de KA induit dans une période de 4 jours à 8 semaines un élargissement de la couche granulaire du gyrus denté de l'hippocampe injecté par dispersion des cellules la composant (Suzuki et al., 1995) (Fig. 12). Cet élargissement émane d'une augmentation à la fois de l'espace intercellulaire dans cette couche et de la taille des cellules granulaires (soma, axone et dendrites proximaux) (Suzuki et al., 1995, 1997). Ces cellules adoptent également un aspect fusiforme et bipolaire et s'organisent en colonnes radiaires (Bouilleret et al., 1999). La dispersion des cellules granulaires ne résulte pas d'une augmentation de la neurogenèse ni d'une migration incorrecte des cellules nouvellement générées. Au contraire, on observe une interruption de la neurogenèse consécutive à l'injection de KA au niveau du gyrus denté ipsilatéral ainsi qu'une diminution de la synthèse de Reelin, induisant une migration aberrante des cellules granulaires matures du gyrus denté (Heinrich et al., 2006).

6.2.4. Réactivité aux médicaments antiépileptiques

Chez le patient, l'une des caractéristiques du syndrome d'EMLT est une résistance à la plupart des médicaments antiépileptiques, ce qui restreint les possibilités thérapeutiques et lui confère de ce fait un statut très particulier (Semah et al., 1998). La résistance aux médicaments antiépileptiques a été examinée dans plusieurs modèles animaux d'EMLT et les crises, qu'elles soient induites ou spontanées, ne présentent pas de résistance particulière aux médicaments antiépileptiques utilisés en première intention chez le patient (pour revue, voir (Nissinen et Pitkanen, 2007). Dans le modèle de souris EMLT, les médicaments antiépileptiques classiquement

utilisés en clinique (valproate, carbamazépine, lamotrigine) sont inefficaces ou sont efficaces sur les crises hippocampiques seulement à de très fortes doses, entraînant des effets secondaires comportementaux. Seuls le diazépam et le prégabalin induisent une diminution dose-dépendante des crises, sans toutefois les supprimer totalement (Riban et al., 2002 ; Bressand et al., 2009). Ces données confirment le caractère pharmacorésistant des crises induites par injection intrahippocampique de kaïnate dans ce modèle d'EMLT.

Conclusion

Chez l'homme, l'EMLT est caractérisée par des crises focales à expression temporale, et présente une forte résistance aux traitements antiépileptiques. Elle est associée à des changements histologiques au niveau de la formation hippocampique, plus connus sous le terme de sclérose hippocampique, notamment une perte cellulaire importante dans les régions de CA1,CA3 et du hile du gyrus denté, ainsi qu'une dispersion des cellules granulaires et une réorganisation des fibres moussues.

Si l'on compare les différents modèles animaux d'épilepsie mésiotemporale, il apparaît que le modèle retenu lors de la présente étude semble le plus adéquat pour étudier le contrôle d'une structure distante du foyer épileptogène sur les crises spontanées récurrentes (Tableau 5).

*En effet**, les décharges sont confinées à l'hippocampe injecté, spontanées et récurrentes avec une fréquence élevée, ce qui permet une quantification objective de leur survenue. L'expression comportementale des crises est discrète, permettant l'acquisition d'enregistrements EEG de qualité. Les lésions histopathologiques sont très proches de celles observées chez le patient EMLT, avec notamment la présence d'une sclérose hippocampique ipsilatérale avec réorganisation synaptique au niveau du gyrus denté.***

Dans la plupart des modèles animaux d'EMLT, les antiépileptiques classiques utilisés en première intention chez le patient sont efficaces et réduisent la probabilité de crises épileptiques (Nissinen et Pitkanen, 2007).

Ce modèle d'EMLT possède en plus une pharmacorésistance rappelant celle décrite en clinique chez les patients souffrant d'épilepsie mésiotemporale.

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques de l'épilepsie mésiotemporale chez le patient et dans divers modèles animaux

	Patient EMLT	**Kindling Hippocampique**	**Rat Pilocarpine**	**Rat Kaïnate i.p**	**Rat Kaïnate intra-hippocampique**	**Stimulation de la voie perforante**	**Souris EMLT**
Nature des crises	Spontanées	Induites, évoquées	Spontanées	Spontanées mais sur une période limitée	Spontanées	Spontanées	Spontanées
Généralisation II^{aire}	Rares	+	+	+	Très fréquentes	+	Rares
Fréquence moyenne	Variable	Ø	3/semaine	1/heure	1 à 3/jour	6/jour	1/minute
État de mal	Crises fébriles	–	+	+	+	+	+
Période de latence	+	Durée du protocole de kindling	+	+	+	+	+
Pertes cellulaires	SH : CA1, CA3, hile du GD	CA1, hile du GD mais pas de SH	CA2, CA1, CA3, hile du GD	CA1, CA3	CA3, hile du GD ipsilatéral CA1, CA3 controlatéral	CA1, CA3, hile du GD	SH : CA1, CA3, hile du GD
Bourgeonnement des fibres moussues	+	+	+	+	+ ; bilatéral	+	+
Dispersion des cellules granulaires	+	–	+	–	–	–	+
Localisation des lésions	Majoritairement ipsilatérales	Ø	Bilatérales, néocorticales	Bilatérales, extra limbiques	Bilatérales	Bilatérales	Ipsilatérales
PharmacoRésistance	+	–	–	+/–	Ø	Ø	+

+ : présence ; – : absence ; Ø : non renseigné

III. Thalamus et rythmes oscillatoires synchrones

Principal constituant du diencéphale, le thalamus est un important centre relais sensoriel, comprenant de nombreux noyaux étroitement interconnectés avec le cortex cérébral. En dehors des voies olfactives, toutes les voies sensorielles qui projettent sur le cortex font auparavant relais dans le thalamus. Le thalamus véhicule également presque toutes les autres entrées vers le cortex : motrices, limbiques et modulatrices liées à la vigilance.

1. Anatomie topographique du thalamus

Le thalamus est une structure bilatérale et symétrique. Chaque thalamus a une forme ovoïde et mesure chez l'homme 3,5 cm de long, 2 cm de hauteur et 2 cm de largeur. Avec l'hypothalamus, le thalamus forme la paroi latérale du 3ème ventricule (Fig. 13). Chez la plupart des individus, les deux thalamus se rejoignent à travers la fine fente du 3ème ventricule par la commissure grise. Le thalamus est bordé latéralement par le bras postérieur de la capsule interne et en avant et en dehors par la tête du noyau caudé. La face dorsale du thalamus forme une partie du plancher du corps du ventricule latéral. Le thalamus est délimité du côté ventral par la région sous-thalamique et l'hypothalamus. Le pôle caudal du thalamus est bordé par le mésencéphale (Purves et al., 2001).

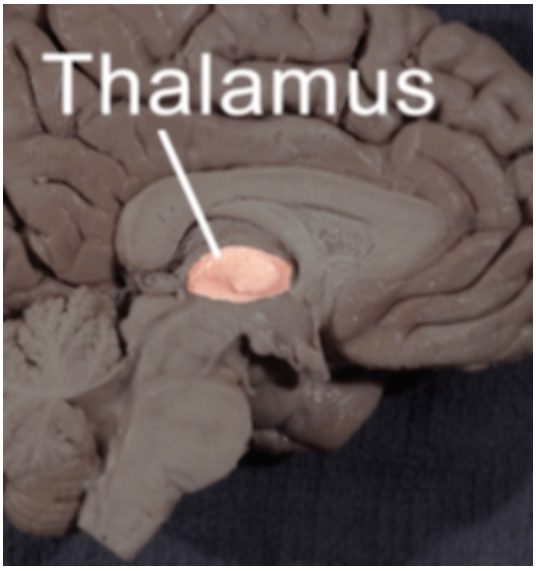


Figure 13 : Anatomie topographique du thalamus

La partie principale du thalamus est divisée en trois groupes par une fine couche de fibres, la lame médullaire interne : les **groupes antérieur, médian et latéral** (Fig. 14). La partie la plus postérieure du groupe latéral est formée par le pulvinar et les corps genouillés (médian et latéral). Les noyaux thalamiques situés dans la lame médullaire interne constituent les **noyaux intralaminaires**. Les **noyaux thalamiques de la ligne médiane** forment un petit groupe de noyaux supplémentaires qui bordent le troisième ventricule. Le **noyau thalamique réticulaire** forme une fine lame étendue qui entoure toute la partie latérale et latéro-dorsale du thalamus, d'avant en arrière. Il en est séparé par la **lame médullaire externe** composée de fibres thalamocorticales et corticothalamiques (Purves et al., 2001).

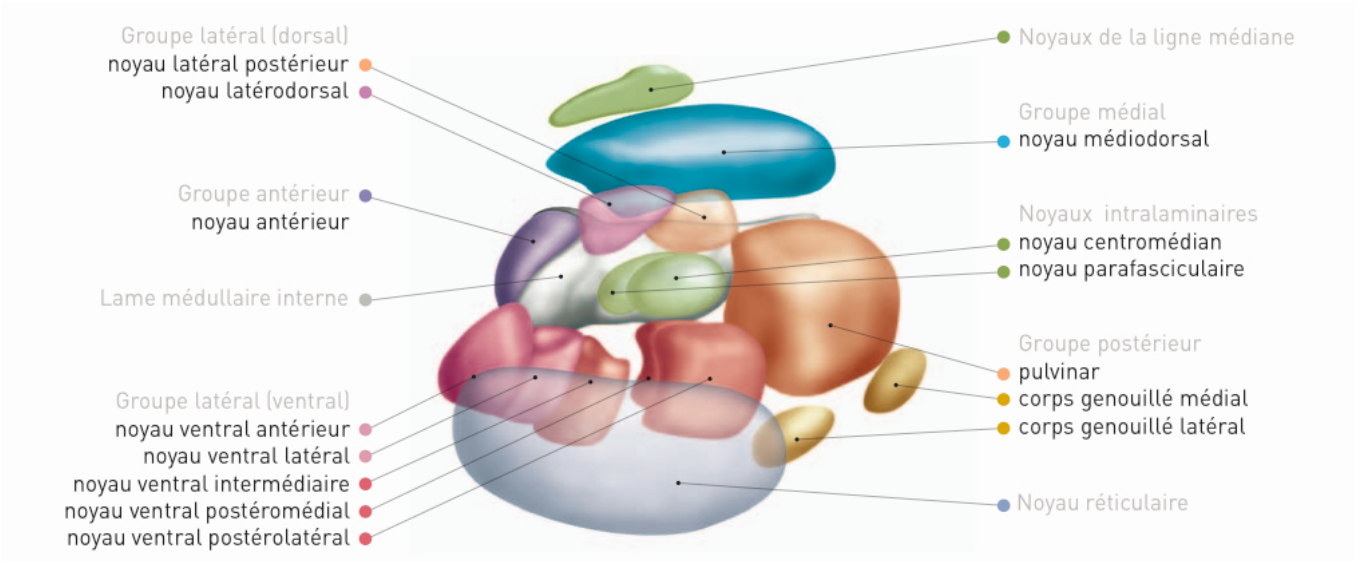


Figure 14 : Anatomie topographique des noyaux thalamiques. Vue antéro-latérale du thalamus gauche (vue éclatée) (d'après D. Hasboun et C. Boistier, le Thalamus, fiche anatomique).

2. Anatomie fonctionnelle du thalamus

Les noyaux thalamiques sont classés en deux groupes : les noyaux relais et les noyaux non-spécifiques (les noyaux médians, intralaminaires et le noyau réticulaire).

Les noyaux relais

La plupart des noyaux du thalamus sont des noyaux relais, connectés aux aires corticales de façon réciproque soit de manière diffuse, soit de manière très localisée à des régions spécifiques, motrices ou sensorielles (Tableau 6).

Ce thalamus « spécifique » est le principal **relais intégratif des informations sensorielles et motrices** provenant de la moelle épinière, du tronc cérébral, du cervelet et de différentes structures sous corticales, vers le cortex cérébral. Par exemple, le corps géniculé médian relaie les informations auditives, le corps géniculé latéral les informations visuelles, le complexe ventral postérieur les informations somesthésiques, alors que les complexes ventraux antérieur et latéral sont responsables de l'intégration motrice. Les noyaux relais interviennent également dans les processus mnésiques et comportementaux (Groenewegen et Witter, 2004).

Noyaux thalamiques relais	Afférences	Efférences	Fonctions
Antérieur	Cortex limbique, hippocampe, subiculum	Cortex cingulaire, préfrontal, subiculum	Processus mnésiques et attentionnels
Ventral Antérieur Ventral Latéral	Noyau entopédonculaire Substance noire Cervelet Cortex sensorimoteur	Cortex moteur	Motrices
Complexe Ventral Postérieur	Voies ascendantes somesthésiques (moelle épinière, tronc cérébral)	Cortex sensoriel primaire	Somesthésie
Corps Géniculé Médian	Colliculus inférieur	Cortex auditif	Audition
Corps Géniculé Latéral	Rétine, noyau réticulaire du thalamus, colliculus supérieur	Cortex visuel primaire	Vision
Médio Dorsal	Amygdale, Noyaux Intralaminaires, Cortex frontal, moteur, Ganglions de la base	Cortex préfrontal, cingulaire, agranulaire	Processus mnésiques et comportementaux
Latéral Postérieur et Pulvinar	Colliculus supérieur, Cortex temporaux, pariétaux, occipitaux	Aires associatives du cortex temporo-pariéto-occipital	Attention visuelle et perception du mouvement
Latéro Dorsal	Cortex rétrosplénial, noyau réticulaire, colliculus supérieur	Cortex cingulaire, rétrosplénial, entorhinal	Aspects émotionnels du comportement et de la mémoire

Tableau 6 : Principales afférences, efférences et fonctions des noyaux relais du thalamus chez le rat (d'après Groenewegen et Witter, 2004)

Les noyaux non spécifiques

Historique

Les noyaux médians et intralaminaires du thalamus ont été très longtemps considérés comme des structures exerçant une influence globale sur le

fonctionnement du cortex cérébral. Le concept de « non-spécificité » de ces deux groupes de noyaux est né de 3 types d'observations. Tout d'abord, l'ensemble de ces noyaux reçoivent une importante quantité d'informations provenant des formations mésencéphalique, pontique et réticulaire, dont on pensait qu'elles exerçaient une influence globale non discriminante sur l'ensemble de ces noyaux (Hallanger et al., 1987 ; Newman et Ginsberg, 1994). D'autre part, les cibles corticales de ces noyaux ont longtemps été décrites comme diffuses et de ce fait non-spécifiques (Jones et Leavitt, 1974). Enfin, des stimulations électriques de ces régions provoquent un effet de recrutement au niveau du cortex : la stimulation à basse fréquence entraîne une activité oscillatoire lente dans l'ensemble du cortex accompagnée de somnolence alors qu'une stimulation à haute fréquence provoque un état d'éveil, conduisant même à des activités épileptiformes lorsque l'intensité de stimulation est plus importante (Hunter et Jasper, 1949 ; Moruzzi et Magoun, 1949).
Ce courant de pensée est, depuis quelques années, fortement remis en question par des données aussi bien anatomiques et comportementales que cliniques, montrant que ces noyaux sont anatomiquement et fonctionnellement hétérogènes. En effet, ils reçoivent des afférences spécifiques du tronc cérébral et projettent sur le striatum ainsi que sur des aires corticales distinctes, permettant une synchronisation corticale (Van der Werf et al., 2002 ; Smith et al., 2004 ; Lacey et al., 2007).

Anatomie

Les noyaux non spécifiques peuvent être divisés en 3 groupes selon la nature de la modulation fonctionnelle qu'ils exercent : les noyaux intralaminaires (noyaux centre médian, parafasciculaire, paracentral et central latéral), médians et le noyau réticulaire.
Des études anatomiques chez le rongeur (Van der Werf et al., 2002) ont révélé que les noyaux médians et intralaminaires peuvent être classés en différents groupes selon la nature de leurs connexions avec les structures corticales et sous corticales (Tableau 7).
Les noyaux médians et intralaminaires contiennent des neurones de projection thalamo-corticaux sensiblement différents de ceux situés dans les noyaux relais

thalamiques, de part leur morphologie, leur connectivité et leurs propriétés électrophysiologique (Jones, 2001). Cette partie sera détaillée dans les sections suivantes (III et IV).

Conclusion :

Les noyaux relais et les noyaux non spécifiques du thalamus peuvent être différenciés selon les connexions anatomiques qu'ils entretiennent avec les autres structures cérébrales et les fonctions physiologiques qu'ils sous-tendent. Alors que les noyaux relais sont responsables de l'intégration des informations périphériques sensorielles et motrices, les noyaux non-spécifiques exercent une influence modulatrice sur ces noyaux relais et leurs fonctions physiologiques (modulation du système limbique, de la vigilance, modulation thalamique) ainsi que sur l'ensemble du cortex cérébral.

Tableau 7 : Principales afférences, efférences et fonctions des noyaux thalamiques non spécifiques (d'après Groenewegen et Witter, 2004)

Noyaux thalamiques non spécifiques	Groupe	Noyaux principaux	Afférences	Efférences	Fonctions
Médians	Médian Dorsal	Paraventriculaire	Noyau tuberomammilaire, Aire tegmentale ventrale, formation réticulée du tronc cérébral, colliculus supérieur. Cortex infralimbique, subiculum	Cortex préfrontal médial Noyau accumbens Amygdale, Striatum	Modulation du système limbique
	Médian Ventral	Réuniens	Cortex prélimbique, infralimbique, périrhinal Amygdale, Noyau réticulaire, Hypothalamus, noyaux du tronc cérébral	Hippocampe Cortex parahippocampique Cortex associatif	
Intralaminaires	Intralaminaire Rostral	Central Latéral	Formation réticulée du tronc cérébral, faisceaux spino et trigémino-thalamiques, cervelet, ganglions de la base, noyau réticulaire, cortex frontal	Formation réticulaire Cervelet Cortex préfrontal médial Cortex cingulaire antérieur	Modulation de la vigilance, douleur Intégration motrice
	Intralaminaire Caudal	Parafasciculaire	Noyaux du tronc cérébral, SNr, noyau entopédonculaire, Cortex frontal, pariétal	Ganglions de la base Diverses aires corticales	
Réticulaire			Cortex, Noyaux relais et intralaminaires, Formation réticulée du tronc cérébral	Noyaux thalamiques	Modulation de l'activité thalamique

3. Thalamus : noyaux relais et rythmes oscillatoires corticaux

Le thalamus joue un rôle très important dans l'intégration sensorielle et le contrôle moteur. Des connexions excitatrices réciproques entre les aires corticales sensorielles, motrices, associatives et les noyaux thalamiques associés forment un vaste réseau thalamo-cortical (TC) au sein duquel une activité coordonnée et synchronisée peut être générée aussi bien en conditions physiologiques, notamment pendant le sommeil, qu'en conditions pathologiques, lors des décharges épileptiques hypersynchrones associées aux crises d'absence par exemple.

Intégration : boucle intrathalamique et boucle thalamo-corticale

Les composants neuronaux de ce réseau thalamique sont divisés en 3 classes : les neurones relais thalamo-corticaux excitateurs (TC), et deux classes de neurones inhibiteurs : les neurones du noyau réticulaire (nRT) et les interneurones des circuits locaux. Les oscillations dans les circuits cortico-thalamiques résultent d'interactions complexes entre les activités synaptiques, inhibitrices et excitatrices, et les propriétés électriques membranaires des neurones TC et du nRT.

Les neurones du nRT sont à l'origine d'une inhibition des cellules TC, par l'activation des récepteurs $GABA_A$ et/ou $GABA_B$ et la genèse de potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI) qui vont permettre l'ouverture de canaux calciques de type T. Cette ouverture provoque un rebond d'activité traduit par des décharges de potentiels d'action en bouffées avant la fin du PPSI. La connectivité réciproque des circuits permet un retour de l'information au nRT sous forme d'activation synaptique par le biais de récepteurs à la fois AMPA et NMDA, renouvelant de ce fait l'activité récurrente du réseau (Huguenard et McCormick, 2007).

Les neurones TC et du nRT présentent deux modes d'activité en fonction du niveau de leur polarisation membranaire (Steriade, 2003 ; Pinault, 2004) (Fig. 15) :

1. un mode dit de "relais" caractérisé par une décharge tonique de potentiels d'action résultant d'une dépolarisation soutenue du neurone. Ce mode est associé à l'éveil comportemental et se caractérise au niveau de l'EEG cortical par des activités rapides de bas voltage (Fig. 15). Dans ce mode, le thalamus traite les informations venant de la périphérie et joue son role de relais intégratif sensoriel et moteur.
2. un mode "oscillatoire", survenant lors d'une hyperpolarisation tonique, en lien avec l'activité GABAergique des neurones du nRT. Dans ce cas, des bouffées de potentiels d'action sodiques sont déclenchées sur des potentiels dépolarisants dits "à bas-seuil" (IT) résultant d'une conductance calcique, laquelle est déinactivée par l'hyperpolarisation GABAergique et activée par la repolarisation. Dans le cas des neurones TC, les dépolarisations rythmiques durant l'hyperpolarisation peuvent être facilitées par la mise en jeu d'un courant dépolarisant cationique non-spécifique activé par l'hyperpolarisation (Ih) (Steriade, 2003). Ce mode est associé au sommeil lent et se caractérise au niveau de l'EEG cortical par des activités lentes de haut voltage (Fig. 15). Dans ce mode, le thalamus ne traite plus les informations venant de la périphérie et joue un rôle dans le maintien de rythmes oscillatoires synchrones.

Les transitions entre état de veille et sommeil permettent donc d'illustrer comment le noyau réticulaire, en hyperpolarisant les cellules thalamo-corticales, participe à la synchronisation et au maintien des activités oscillatoires corticales. Les noyaux intralaminaires, dont le PF, de part leurs connexions étroites avec le noyau réticulaire, en controlant son activité, participent également au maintien des oscillations et aux transitions veille/sommeil, comme aux transitions entre sommeil à ondes lentes (SWS) et sommeil avec mouvements oculaires rapides, ou sommeil paradoxal (REM sleep).

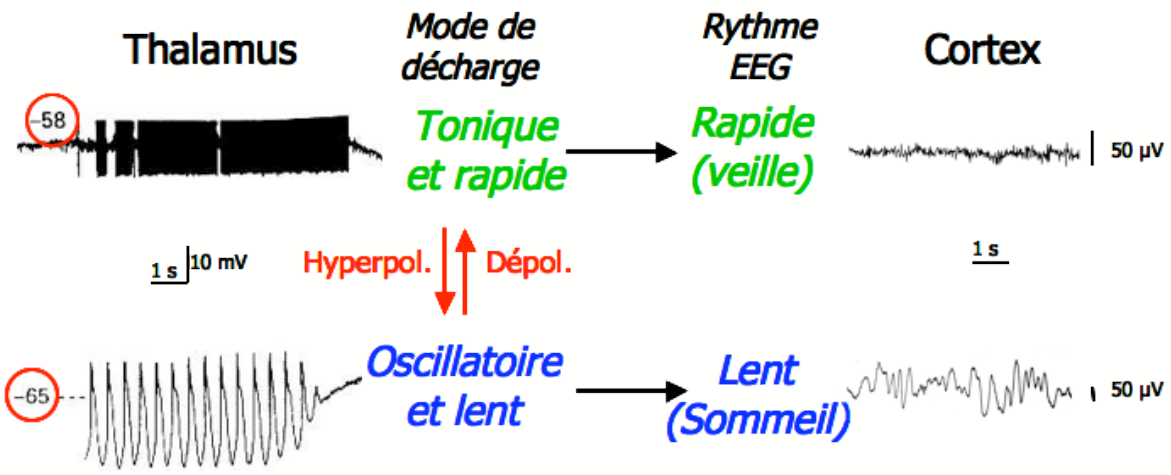


Figure 15 : Mécanismes physiologiques de la transition veille/sommeil. Modes de décharge des cellules thalamiques en fonction de leur polarisation membranaire.

De la physiologie à la pathologie : du sommeil aux paroxysmes épileptiformes

Chez l'homme, différents types de crises épileptiques, comme les crises d'épilepsie-absence ou les crises de type syndrome de Lennox-Gastaut, apparaissent préférentiellement pendant le sommeil à ondes lentes (Niedermeyer, 1999 ; Steriade, 2003). Cette relation entre un état normal caractérisé par la baisse du niveau de vigilance et un phénomène pathologique a également été établi dans plusieurs modèles animaux; par exemple, pendant les périodes de somnolence ou de sommeil léger, des macaques en expérimentation chronique montrent des crises épileptiques du type pointe-onde à ~3 Hz, accompagnées de signes oculaires, ressemblant au tableau clinique de l'épilepsie absence (Steriade, 1974).

Dans un modèle génétique d'épilepsie absence, le rat GAERS, le réseau thalamocortical est impliqué dans la genèse et le maintien d'oscillations synchrones à 7-9 Hz (Pinault et al., 1998 ; Seidenbecher and Pape, 2001 ; Crunelli et Leresche, 2002 ; Pinault, 2003 ; Kuisle et al., 2006). Toutefois, des données récentes ont montré que les oscillations synchrones thalamo-corticales physiologiques (oscillations du sommeil) et les oscillations paroxystiques (décharges de pointes-ondes, DPO) caractéristiques de l'épilepsie absence chez le rat WAG/Rij étaient contrôlées par des

parties distinctes du nRT. Plus précisément, seule la partie rostrale du nRT semble importante dans la genèse et la propagation des DPO, la partie caudale ayant un rôle plutôt atténuateur. Au contraire, il apparaît que la totalité du nRT soit nécessaire à l'élaboration des fuseaux du sommeil (Pinault et al., 2001; Meeren et al., 2009). Ceci semble démontrer que les DPO paroxystiques et les oscillations physiologiques du sommeil sont gouvernées par des circuits intrathalamiques distincts.

Les deux composantes des phénomènes paroxystiques, la pointe et l'onde, sont produites par des mécanismes différents (Fig. 16). La pointe de l'EEG est associée à des décharges de neurones pyramidaux excitateurs ainsi qu'à celles de neurones locaux inhibiteurs (Timofeev et al., 2002a). La participation simultanée des neurones inhibiteurs modifie le concept selon lequel la pointe serait la sommation « géante » de potentiels excitateurs (Johnston et Brown, 1981). Par ailleurs, l'onde EEG, pendant laquelle les neurones corticaux sont silencieux, n'est pas due à une inhibition active, mais à une disfacilitation des réseaux corticaux et à certains courants potassiques. Le passage du silence neuronal pendant l'onde EEG vers l'événement paroxystique qui caractérise la pointe EEG est dû à un courant ionique qui est activé par l'hyperpolarisation du neurone pendant l'onde et qui dépolarise le neurone, pour aboutir finalement à la pointe épileptique (Timofeev et al., 2002b).

Pendant la crise de pointe-ondes, le comportement des deux types majeurs de neurones thalamiques (neurones relais TC et neurones réticulaires) est dissemblable. Chaque décharge synchrone des neurones corticaux pendant la pointe épileptique excite les neurones réticulaires inhibiteurs, qui répondent avec des bouffées de potentiels d'action prolongées (Steriade et Contreras, 1995 ; Timofeev et al., 1998). En conséquence, les neurones relais, qui sont les cibles des neurones réticulaires, sont inhibés d'une manière soutenue (Fig. 16). L'inhibition des neurones thalamiques de relais pendant les crises électriques avec des complexes de pointe-onde pourrait être à la base de la perte de conscience et des relations avec le monde extérieur pendant les crises d'absence (Steriade et Amzica, 2003).

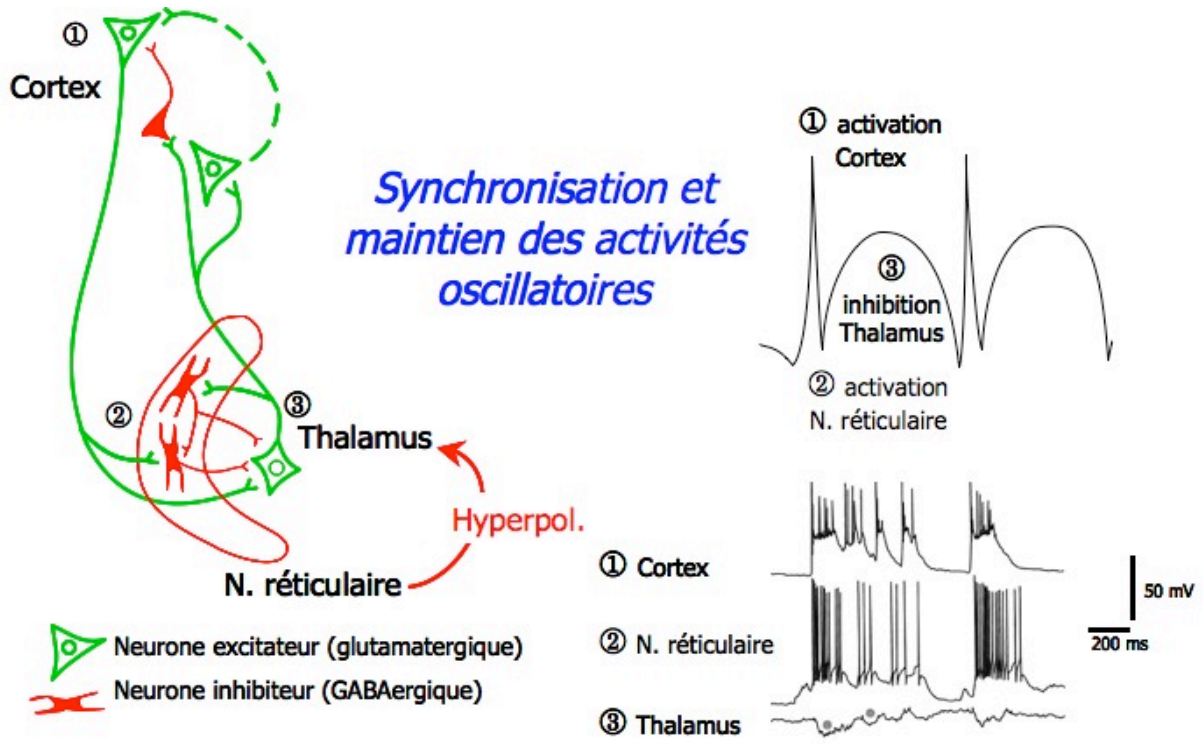


Figure 16 : Relations des neurones corticaux et thalamiques pendant une crise de type pointe-onde. Trois neurones (cortico-thalamique, thalamique réticulaire, et thalamocortical-TC) ont été enregistrés. Pendant une crise de pointe-onde, le neurone inhibiteur réticulaire est excité (2), tandis que le neurone cible TC est inhibé (3), les deux cercles gris représentent des PPSI ; produisant une décharge rythmique et synchrone du neurone cortical (1) (adapté de Stériade, 2001).

D'autre part, de nombreuses études réalisées chez le chat, concernant les transitions entre ondes lentes du sommeil et décharges épileptiques ont montré que les crises du type Lennox-Gastaut, qui comportent aussi des épisodes d'ondes plus rapides, à 10-20 Hz, (Fig. 17) se propagent à travers des circuits corticaux mono-, oligo- ou multisynaptiques, avec des latences entre différents groupes neuronaux allant de 3-10 ms à 50-100 ms (Steriade et Amzica, 1994). Le thalamus n'est envahi qu'après quelques secondes (Neckelmann et al., 1998). La progression de l'activité EEG témoignant du sommeil à ondes lentes vers la crise d'épilepsie est progressive et la synchronie normale du sommeil se transforme, sans discontinuité, en hypersynchronie paroxystique (Fig. 17). La transformation progressive des patrons de sommeil vers la crise épileptique est corroborée par une grande similitude entre les relations temporelles des potentiels de champ (EEG) et intracellulaires pendant le sommeil et pendant la crise (Steriade et al., 1998).

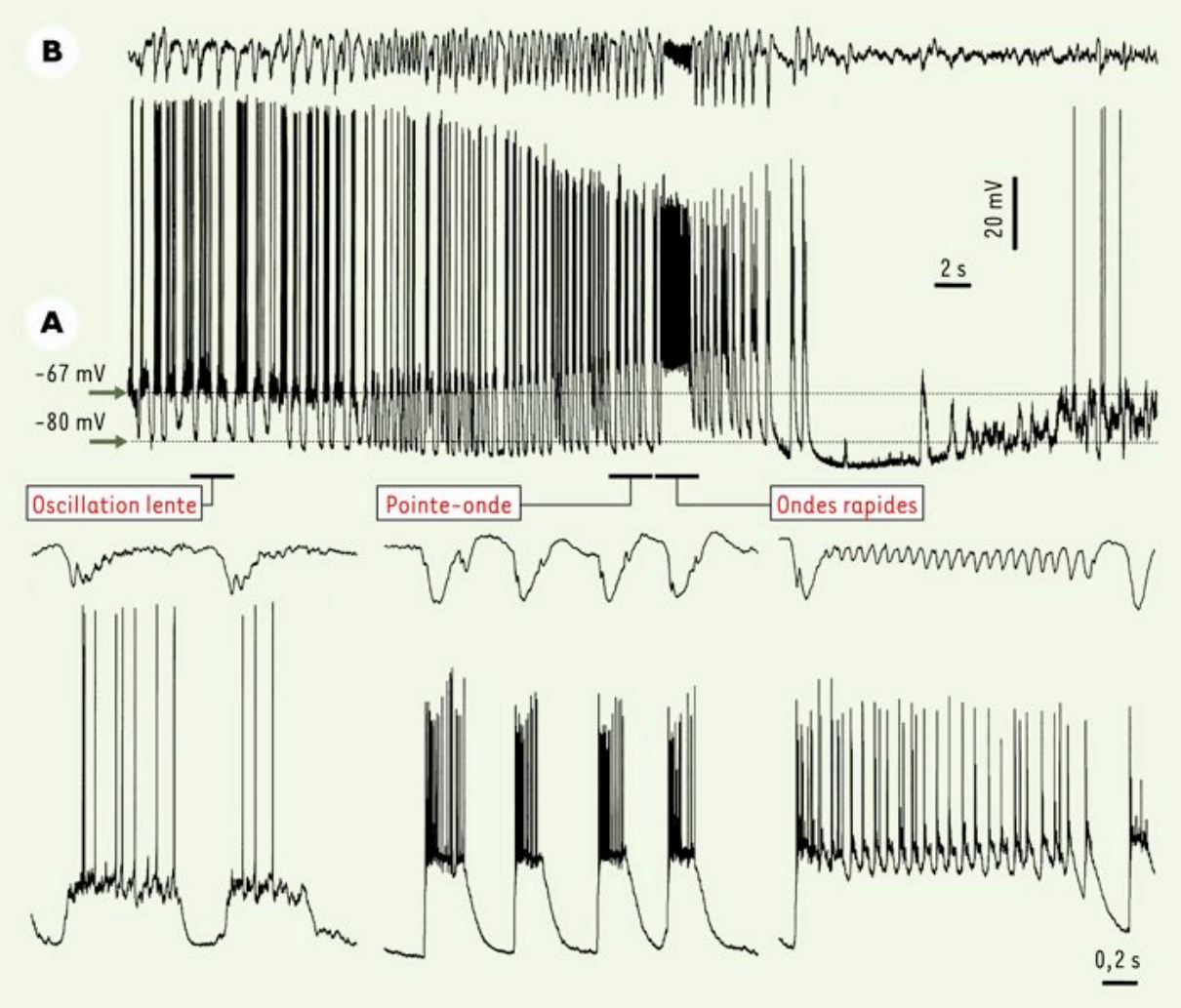


Figure 17 : Transformation de l'activité électrique du sommeil à ondes lentes vers une activité paroxystique de type crise Lennox-Gastaut. Enregistrement intracellulaire d'un neurone de type pyramidal dans l'aire corticale 5 (**A**) et de l'EEG dans la profondeur de l'aire 5 (**B**). Les différentes séquences illustrées montrent l'oscillation lente du sommeil, se développant progressivement vers une crise du type pointe-onde interrompue par une brève période d'ondes rapides, après laquelle la crise se termine. De courtes séquences des trois périodes sont représentées plus bas, d'une façon plus détaillée. (d'après Stériade et al., 1998).

Conclusion :

*L*a boucle thalamo-corticale *est impliquée dans la genèse de rythmes oscillatoires physiologiques tels que le cycle veille/sommeil et contrôle également l'état de vigilance. Ces rythmes oscillatoires physiologiques peuvent devenir paroxystiques, notamment dans plusieurs types d'épilepsies (crises d'absences et crises caractéristiques du syndrome de Lennox-Gastaut). Les noyaux non spécifiques, et plus particulièrement le PF, entretiennent des relations étroites avec les différentes structures de la boucle thalamo-corticale : le cortex cérébral et les noyaux thalamiques relais par l'intermédiaire du noyau réticulaire du thalamus et pourraient de ce fait moduler l'activité de cette boucle.*

IV. Thalamus « non spécifique » et noyau parafasciculaire

A. Physiologie des noyaux médians et intralaminaires

Les premières études concernant les noyaux intralaminaires ont montré qu'ils constituaient un relais essentiel dans la transmission de l'information provenant de la formation réticulée mésencéphalique et de ce fait pouvaient jouer un rôle important dans la modulation de l'éveil et de l'attention (Steriade et Glenn, 1982 ; Moruzzi et Magoun, 1995). Le réseau thalamocortical constitue une unité fonctionnelle qui détermine l'état de vigilance, la conscience perceptuelle et la cognition (Llinas et Steriade, 2006). De larges ensembles de neurones corticaux et thalamiques déchargent de façon synchrone à des fréquences spécifiques durant les différents stades de conscience : activité à large amplitude et basse fréquence lors des phases de sommeil à ondes lentes ; activité à faible amplitude et haute fréquence (bande Gamma : 30-50 Hz) lors de la veille active ou du sommeil paradoxal. Des données expérimentales obtenues chez le rongeur ont montré que l'activité Gamma (30-50

Hz) synchronisée du cortex cérébral dépend de l'interaction entre les circuits thalamo-corticaux « spécifiques » et « non spécifiques » (Llinas et al., 2002). Les neurones thalamo-corticaux et cortico-thalamiques activent les neurones GABAergiques du nRT qui en retour inhibent les neurones thalamo-corticaux. Le circuit « non spécifique » implique les neurones des noyaux intralaminaires qui projettent sur la partie distale (couche I du cortex) des dendrites apicaux des neurones pyramidaux; alors que le circuit « spécifique » implique les neurones des noyaux relais qui projettent sur la partie proximale (couche V-VI du cortex) des dendrites de ces neurones et sur les interneurones inhibiteurs. La sommation verticale des entrées excitatrices synchrones provenant des projections thalamo-corticales spécifiques et non spécifiques au pôle apical des dendrites favorisent des activités oscillatoires à haute fréquence dans ces neurones (Llinas et al., 2002). Ces activités sont ensuite propagées par un réseau d'interneurones et réintègrent le thalamus par les neurones de projection cortico-thalamiques de la couche VI, synchronisant les activités oscillatoires à haute fréquence des circuits thalamo-corticaux via le noyau réticulaire, les noyaux intralaminaires et les autres noyaux relais (Jones, 2001 ; Llinas et al., 2002).

De plus, les neurones pyramidaux et les neurones des noyaux intralaminaires ont des projections vers le striatum, créant ce fait un circuit inhibiteur parallèle par l'intermédiaire de la structure de sortie des ganglions de la base, la SNr.

De part leur implication dans la genèse et le maintien de rythmes synchrones oscillatoires physiologiques au sein de la boucle thalamo-corticale, les noyaux médians et intralaminaires pourraient être impliqués dans des processus pathologiques de synchronisation neuronale.

Implications cliniques

Les noyaux médians et intralaminaires participent au contrôle attentionnel, moteur ainsi qu'aux processus de cognition, de perception sensorielle par leur rôle dans la synchronisation neuronale (notamment des oscillations haute fréquence de type Gamma), et leur dysfonctionnement peut de ce fait être à l'origine ou participer à de nombreux processus pathologiques.

Ainsi, lors de traumatismes crâniens sévères ou d'accidents vasculaires touchant cette région thalamique, on peut observer un état de confusion mentale, de coma, d'hypersomnolence ainsi que des déficits mnésiques et des troubles comportementaux et émotionnels liés au dysfonctionnement du cortex préfrontal, qui reflètent une atteinte supplémentaire du noyau médiodorsal (Schmahmann, 2003). De façon intéressante, chez des patients ayant été maintenus dans un coma artificiel pendant de nombreuses années après un grave traumatisme cérébral, la stimulation cérébrale profonde du noyau intralaminaire antérieur permet d'améliorer le contrôle psychomoteur, la prise alimentaire et les réponses comportementales (Schiff et al., 2007).

L'implication des noyaux non spécifiques a été décrite dans des pathologies de synchronisation neuronale, la plus connue étant l'épilepsie généralisée de type absence. En effet, les noyaux intralaminaires exercent une influence globale diffuse sur les réseaux corticaux et pourraient avoir un rôle prépondérant dans la généralisation des activités paroxystiques associées aux absences et à d'autres troubles épileptiques. Des études chez le rat ont démontré une contribution des noyaux paracentral et central latéral dans les crises d'absence spontanées chez le rat GAERS. Une activité oscillatoire synchrone à haute fréquence survient dans ces noyaux lors de chaque pointe-onde paroxystique (Seidenbecher et Pape, 2001). Ces oscillations au sein des noyaux intralaminaires incluraient une composante glutamatergique responsable de la décharge des neurones, controlée par une composante GABAergique. Les processus membranaires responsables de ces décharges à haute fréquence semblent sous-tendus par des mécanismes différents de ceux rencontrés lors des décharges dans les noyaux spécifiques, et un rôle prépondérant des noyaux intralaminaires est proposé dans la généralisation des décharges.

D'autre part, le noyau médio-dorsal, et plus généralement les noyaux médians dorsaux, font partie d'un circuit impliqué dans la propagation des crises limbiques induites par kindling de l'hippocampe chez le rat (Bertram et al., 2001, 2008). En effet, cette région agirait comme point de contrôle ; sa modulation synaptique pouvant altérer l'activité épileptique au sein des structures limbiques (Bertram et al., 2001, 2008).

B. Le noyau parafasciculaire du thalamus

1. Organisation anatomique

Le noyau parafasciculaire du thalamus constitue la partie caudale des noyaux intralaminaires. Chez l'homme et le primate, il est composé de deux noyaux anatomiquement dissociés le centre-médian et le parafasciculaire (CM/PF). Chez le rongeur, il forme une masse cellulaire unique ; la partie latérale du PF est l'équivalent du centre-médian et la partie médiale du PF est l'homologue du noyau parafasciculaire, chez le primate.

Localisation et morphologie

Chez le rongeur, le PF occupe la face médiale du thalamus, de façon bilatérale. La partie latérale du noyau présente une densité cellulaire supérieure à celle de la partie médiale et les deux parties sont séparées par le *fasciculus retroflexus* (ou tractus habénulo-interpédonculaire, naissant au niveau de l'habénula, reliant ventralement le noyau interpédonculaire et dont une partie des fibres rejoignent les noyaux du raphé). Le PF est bordé sur sa face dorsale par le noyau central latéral et la partie latérale et médiale de l'habénula, et repose ventralement directement sur le mésencéphale. Caudalement, le PF jouxte la partie la plus rostrale de la substance grise périaqueductale (Fig. 18).

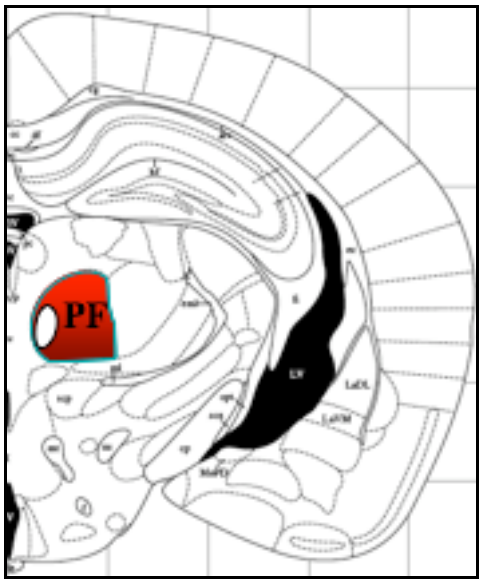


Figure 18 : Localisation du noyau parafasciculaire chez la souris. Coupe coronale d'un cerveau de souris. Coordonnées par rapport au Bregma : antéropostérieur : - 2.3 mm (d'après Paxinos et Franklin, 2001).

Connectivité

De nombreuses études ont décrit les connexions corticales et sous-corticales du PF, aussi bien chez le primate que chez le rat ou le chat (pour revue, voir (Van der Werf et al., 2002). Cette partie sera principalement focalisée sur les aspects anatomiques des connexions chez le rongeur. Les neurones de projection du PF utilisent le glutamate comme principal neurotransmetteur (Mouroux et Feger, 1993; Mouroux et al., 1997).

Afférences

Le PF reçoit des fibres provenant de sources multiples : moelle épinière (Peschanski et Besson, 1984 ; Nakamura et al., 2006) ; formation réticulaire pontique et mésencéphalique (incluant le locus coeruleus, les noyaux du raphé dorsal ; (Vertes, 1991 ; Chen et al., 1992) ; noyaux du tronc cérébral incluant les noyaux vestibulaire, parabrachial, tegmental et du tractus solitaire (Krout et al., 2002) ; du colliculus supérieur et du noyau tegmental pédonculopontin (Yamasaki et al., 1986 ; Kobayashi et Nakamura, 2003). Le PF reçoit également des afférences provenant du noyau

réticulaire du thalamus, du striatum et de la substance noire réticulée et du noyau entopédonculaire (Cornwall et Phillipson, 1988 ; Tsumori et al., 2002 ; Lanciego et al., 2004 ; Nakamura et al., 2006) et au niveau cortical de la couche V des cortex frontaux et pariétaux (Cornwall et Phillipson, 1988).

Efférences

La partie latérale du PF projette de façon diffuse sur les couches I et IV-VI du cortex frontal dorsal et latéral ainsi que sur les mêmes couches du cortex pariétal. Ces zones incluent les cortex moteur I^{aire} et II^{aire} et le cortex somatosensoriel I^{aire} (Marini et al., 1996 ; Van der Werf et al., 2002). La partie médiale du PF projette sur des zones plus restreintes et clairsemées du cortex prélimbique dorsal, cingulaire, agranulaire médial, entorhinal et parahippocampique (Berendse et Groenewegen, 1990 ; Marini et al., 1996 ; Van der Werf et al., 2002 ; Tsumori et al., 2003).
Au sein du thalamus, le PF projette uniquement sur le noyau réticulaire (Van der Werf et al., 2002).
Au niveau télencéphalique, le PF projette massivement sur le striatum de façon topographique, les neurones de la partie latérale du PF atteignent la partie latérale du caudé-putamen alors que les neurones de la partie médiale projettent sur la partie ventromédiale du caudé-putamen et la partie dorsolatérale du noyau accumbens (Van der Werf et al., 2002 ; Vercelli et al., 2003). D'autres structures des ganglions de la base comme le noyau sous-thalamique (Mouroux et al., 1995 ; Mengual et al., 1999) et le noyau entopédonculaire (Yasukawa et al., 2004) sont également ciblées par les neurones du PF.

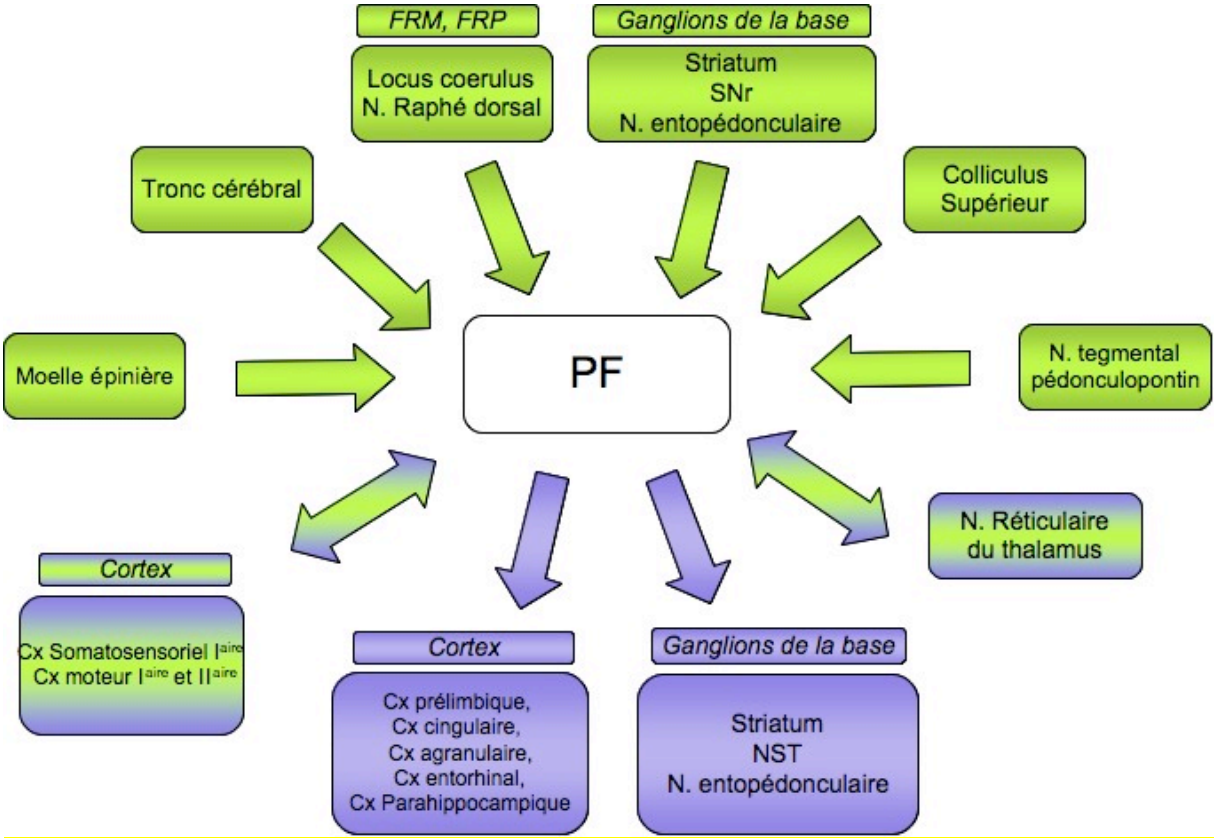


Figure 19 : Principales connexions afférentes et efférentes du noyau parafasciculaire du thalamus.

En conclusion *, le PF possède des liens étroits d'une part avec l'ensemble des structures des ganglions de la base et d'autre part avec de nombreuses régions du cortex cérébral ; et peut de ce fait influencer la physiologie de ces systèmes.*

2. Physiologie du PF

2.1. Le PF et son influence sur les structures des ganglions de la base

Plusieurs études ont montré que l'activité thalamique pouvait réguler l'activité neuronale au sein des structures des ganglions de la base, aussi bien chez le primate que le rongeur (Smith et al., 2004 ; Lacey et al., 2007).

Les structures des ganglions de la base comportent deux structures d'entrée : le striatum et le noyau sous-thalamique. Ces noyaux reçoivent, entre autres, des

afférences du cortex, des structures limbiques (Groenewegen et al., 1999 ; Kolomiets et al., 2003) et du thalamus (Mengual et al., 1999 ; Van der Werf et al., 2002) et relaient ensuite l'information par les voies directes ou indirectes (Smith et al., 1998) vers les principales structures de sorties que sont le noyau entopédonculaire et la substance noire réticulée. Ces structures projettent directement sur le thalamus, le tronc cérébral et la moelle épinière ; et indirectement via le thalamus sur les régions corticales et limbiques à partir desquelles l'information provenait, formant ainsi une boucle fonctionnelle (Alexander et al., 1986 ; Parent et Hazrati, 1995).

Projections thalamo-striatales et boucles sous-corticales

Bien qu'un grand nombre de projections proviennent de différents noyaux thalamiques comme les noyaux médians ou les noyaux relais spécifiques, le PF demeure la source thalamique principale de projections thalamostriatales (Berendse et Groenewegen, 1990 ; Groenewegen et Berendse, 1994 ; Deschenes et al., 1996 ; Castle et al., 2005 ; McHaffie et al., 2005 ; Lacey et al., 2007). L'étude topographique des projections thalamostriatales a révélé que les neurones du PF ciblaient préférentiellement les dendrites des neurones de projection épineux et des interneurones de vastes territoires striataux, formant des plexus denses (Deschenes et al., 1996 ; Raju et al., 2006 ; Lacey et al., 2007). Au contraire, les terminaisons des projections corticostriatales se trouvent sur les épines dendritiques des neurones épineux (Smith et Bolam, 1990), suggérant une influence prédominante des informations thalamiques qui ont la possibilité de moduler les entrées corticales. Particulièrement, il a été montré chez le primate que les neurones du CM/PF sont multimodaux et répondent à des stimuli variés (somatosensoriels, visuels ou auditifs) et pourraient apporter des informations sur la pertinence d'un stimulus donné, privilégiant son traitement par le striatum (Kimura et al., 2004). De plus, tous les neurones thalamostriataux provenant du PF émettent des collatérales vers le cortex cérébral (Deschenes et al., 1996).

De part ces connexions, le PF est en mesure d'influencer le fonctionnement de vastes territoires striataux impliqués dans le traitement d'informations très distinctes. Ainsi,

la partie médiane du PF est reliée principalement au tiers rostral du complexe noyau caudé/putamen alors que le PF latéral est associé aux territoires latéraux du striatum dorsal (Smith et al., 2004, 2009).

Deux types de boucles fonctionnelles ont été mises en évidence : corticales et sous-corticales (Fig. 20). Le concept de boucle corticale a été décrit pour la première fois par Alexander et collègues, mettant en évidence un système de cinq boucles parallèles fonctionnellement et anatomiquement ségrégées. Dans ce modèle, l'information corticale transite séquentiellement par les structures des ganglions de la base et les noyaux thalamiques pour enfin regagner différentes régions corticales. Cette vision fut par la suite partiellement remise en cause par plusieurs études décrivant des interactions au sein de ces boucles, mais également avec d'autres structures sous corticales (Joel et Weiner, 1994 ; Groenewegen et al., 1999 ; Haber, 2003).

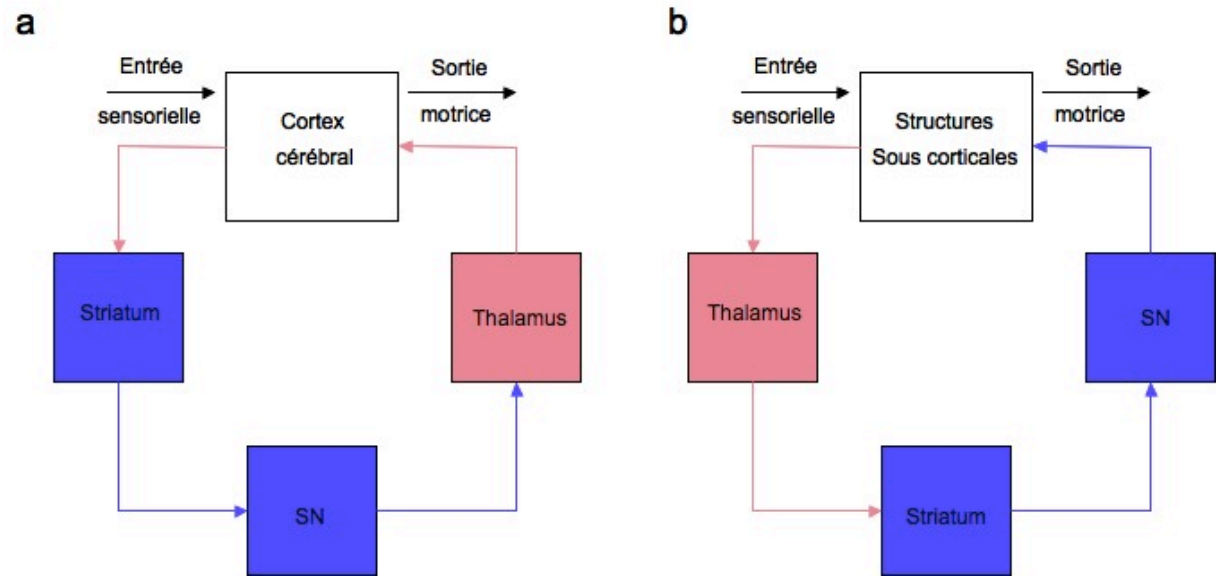


Figure 20 : Boucles sensorimotrices corticales (a) et sous corticales (b) relayées par les ganglions de la base. Les structures et connexions excitatrices sont représentées en rose, celles inhibitrices sont en bleu (modifié d'après McHaffie et al., 2005).

Boucles sous-corticales

De nombreuses structures sous-corticales en relation avec les ganglions de la base forment également des boucles fonctionnelles partiellement fermées et qui

fonctionnent de façon parallèle. Dans ce modèle, et contrairement aux boucles corticales, les boucles sous-corticales ont un relais thalamique en entrée plutôt qu'en sortie des structures des ganglions de la base (Fig. 20b). Parmi les structures en mesure de fournir une afférence aux structures d'entrée des ganglions de la base par l'intermédiaire des noyaux intralaminaires et plus particulièrement du noyau parafasciculaire, on retrouve les colliculi supérieurs et inférieurs, la substance grise périacqueducale, le noyau pédonculopontin, et plusieurs noyaux réticulaires pontiques et médullaires (Erro et al., 1999 ; Krout et Loewy, 2000 ; Krout et al., 2001, 2002). De la même façon, l'ensemble de ces structures est la cible d'au moins une des structures de sortie des ganglions de la base (Deniau et Chevalier, 1992 ; Redgrave et al., 1992 ; Kirouac et al., 2004). Bien que l'aspect fonctionnel et intégré de ces boucles reste dans l'ensemble à déterminer, la boucle faisant intervenir le colliculus supérieur représente un modèle largement documenté d'interactions entre une structure sous corticale, le thalamus intralaminaire et les structures des ganglions de la base (McHaffie et al., 2005). Les projections ascendantes des couches profondes du colliculus supérieur ciblent les noyaux intralaminaires rostraux et caudaux (PF) qui établissent des connexions topographiques, dissociables et spécifiques avec l'ensemble du striatum. L'information sensorielle est ensuite relayée par la structure de sortie principale des ganglions de la base (SNr) pour enfin rejoindre les couches profondes du colliculus supérieur et générer une information motrice (Fig. 21). La signification fonctionnelle de ces boucles ségrégées demeure inconnue. Néanmoins, on peut penser que des boucles distinctes permettent de traiter différentes caractéristiques du stimulus sensorimoteur colliculaire comme sa position, sa pertinence ou encore le moment approprié pour l'exécution d'une commande motrice (Dean et al., 1989) (Voir 2.2. « PF et modulation attentionnelle »).

L'ensemble des boucles impliquant les ganglions de la base et des structures corticales et sous corticales peuvent fonctionner indépendamment, en co-opération ou de façon compétitive, et de ce fait influencer différents mécanismes de sélection des actions motrices (McHaffie et al., 2005).

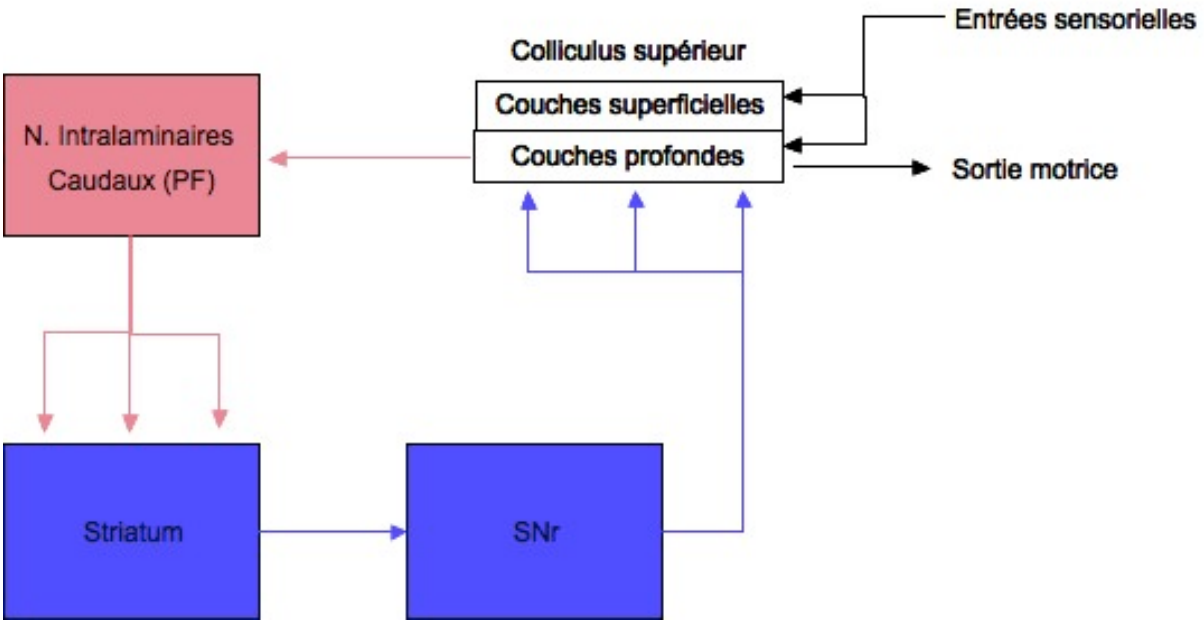


Figure 21 : Exemple de boucle fonctionnelle sous corticale impliquant le colliculus supérieur, les noyaux intralaminaires caudaux (PF) et les structures des ganglions de la base (modifié d'après McHaffie et al., 2005).

Projections thalamo-subthalamiques

Le noyau sous-thalamique (NST) reçoit un grand nombre de fibres provenant du PF. Les projections thalamo-subthalamiques, relativement préservées entre les espèces, ont été décrites notamment chez le rat (Sugimoto et al., 1983 ; Marini et al., 1999 ; Lanciego et al., 2004 ; Castle et al., 2005) et constituent la source principale d'afférences excitatrices glutamatergiques du NST (Mouroux et Feger, 1993 ; Mouroux et al., 1995).

L'organisation de ces projections est topographique : les territoires moteurs latéraux du NST sont ciblés par les neurones de la partie latérale du PF alors que les neurones situés dans la partie médiale du PF ciblent préférentiellement les territoires médiaux, limbiques et associatifs du NST (Lanciego et al., 2004). De plus, bien que les projections thalamostriatales et thalamo-subthalamiques proviennent en grande partie de populations neuronales distinctes (Feger et al., 1994), il est important de noter qu'une sous population de neurones du PF innerve à la fois le striatum et le NST par le biais de collatérales axonales (Deschenes et al., 1996). Enfin, les

projections thalamo-subthalamiques sont bilatérales : l'activité du NST est fortement modulée par les afférences du PF ipsilatérales mais aussi par une faible proportion d'afférences provenant du PF controlatéral (Castle et al., 2005).

***En conclusion**, le thalamus peut réguler l'activité des structures des ganglions de la base. En particulier, le PF, de part ses connexions avec le striatum et le cortex, peut moduler cette activité par le biais de différentes **boucles fonctionnelles** corticales et sous-corticales, ces dernières faisant intervenir, entre autres, des structures comme le colliculus supérieur et la principale structure de sortie des ganglions de la base, la SNr. Le PF apporte des informations concernant la pertinence d'un stimulus et peut de ce fait en moduler le traitement par le striatum. D'autre part, les projections thalamo-sous-thalamiques, naissant au niveau du PF, jouent un rôle important dans la modulation et la sélection d'activités motrices appropriées.*

2.2. PF et modulation attentionnelle

La plupart des études traitant de l'influence des noyaux intralaminaires et du CM/PF sur les processus attentionnels et motivationnels ont été réalisées chez le primate, du fait de la complexité des tâches à réaliser dans de tels protocoles. Néanmoins, chez le rat anesthésié, des études ont montré que les couches profondes du colliculus supérieur représentaient la source principale d'informations sensorielles du CM/PF (Grunwerg et Krauthamer, 1992 ; Krauthamer et al., 1992). Les premiers enregistrements réalisés sur des chats et des singes anesthésiés ont montré que les neurones du CM/PF répondaient à des stimulations nociceptives et auditives (Albe-Fessard et Kruger, 1962 ; Irvine, 1980). Chez le singe éveillé, l'enregistrement unitaire des neurones du CM/PF montre qu'ils répondent différemment aux stimuli auditifs, visuels et tactiles (Matsumoto et al., 2001). Ces neurones sont multimodaux-les 2/3 répondent à plus d'une modalité sensorielle- et présentent une habituation à la répétition des stimuli, suggérant ainsi que ces neurones sont activés préférentiellement par des stimuli sensoriels nouveaux et non prédictibles (Matsumoto et al., 2001). Cette activation induit le plus souvent une attention accrue et un changement comportemental.

Les noyaux intralaminaires, et en particulier le complexe CM/PF, transmettent des signaux sensoriels multimodaux au striatum et jouent un rôle prépondérant dans l'orientation comportementale en réponse à un stimulus. La position distale des terminaisons synaptiques des neurones du PF sur les neurones épineux striataux (comparativement aux terminaisons corticales, plus proximales) peuvent lui permettre d'apporter des informations complémentaires sur la pertinence d'un stimulus et d'influencer la réponse striatale. De plus, des lésions ou inactivations du CM/PF produisent des déficits attentionnels (Minamimoto et Kimura, 2002).

En conclusion, *les neurones du CM/PF reçoivent à la fois des informations spécifiques des ganglions de la base et des informations non spécifiques provenant d'évènements extérieurs inattendus et sont capables de fonctionner selon des modes de décharges suivant la prédictibilité des informations extérieures. Ces signaux non spécifiques induisent un éveil attentionnel accru et sont ensuite transmis au striatum, influençant de ce fait la boucle entre les structures des ganglions de la base et le cortex qui sélectionne les informations pertinentes (Kimura et al., 2004).*

2.3. PF et modulation de la douleur

Fonctionnellement, le PF participe à l'élaboration des réponses affectives liées à un stimulus douloureux (composante motivationnelle). Le PF reçoit des inputs nociceptifs des tractus spino-thalamiques (Giesler et al., 1979), spino-ponto-thalamiques (Krout et Loewy, 2000), de la substance grise périacqueducale (PAG) et projette sur le cortex cingulaire antérieur (Vercelli et al., 2003), une structure limbique connue pour son implication dans le traitement des émotions. Ainsi, une stimulation nociceptive périphérique induit une augmentation de l'expression de *c-fos* au sein du PF chez le rat (Bullitt, 1989). Les neurones du PF sont capables de transmettre une information nociceptive aux neurones striataux qui vont être à l'origine de réponses motrices (séquences) adaptées (Matsumoto et al., 2001). De plus, l'ablation du PF réduit la composante affective associée à la douleur chronique chez l'homme (Young et al., 1995) et les réponses émotionnelles induites par un stimulus douloureux chez le rat (Kaelber et al., 1975).

De façon surprenante, la contribution thalamique aux processus analgésiques a été très longtemps ignorée, malgré son implication dans le traitement et la modulation des stimulations nociceptives.

L'implication du système cholinergique muscarinique dans la modulation de la douleur et ses effets analgésiques ont été largement étudiés (Eisenach, 1999 ; Eglen et al., 2001). L'injection intracérébrale de carbachol, un agoniste muscarinique, dans plusieurs régions cérébrales dont la substance grise périaqueductale ou la formation réticulaire pontique aboutit à un effet analgésique (Guimaraes et al., 2000; Ma et al., 2001).

Le PF est également impliqué dans les effets analgésiques médiés par les récepteurs muscariniques. En effet, le PF reçoit des fibres cholinergiques du noyau pédonculopontin et tegmental latérodorsal chez le rat (Harte et al., 2004), le chat, ou encore le primate (Pare et al., 1988). L'injection intra-parafasciculaire de carbachol (agonistes muscarinique) module l'activité des neurones du PF et entraîne une augmentation du seuil de vocalisation en réponse à un stimulus nociceptif (Harte et al., 2004). De la même façon, il a été montré que la modulation neurotransmission sérotoninergique au sein du PF (avec un agoniste 5-HT), provenant de la PAG et des noyaux du raphé, induisait des effets analgésiques chez le rat (Harte et al., 2005).

Enfin, la stimulation haute fréquence du PF peut provoquer des réactions simulant des sensations douloureuses chez le rat (Rosenfeld et Holzman, 1978) et des sensations de douleur intense et d'inconfort chez l'homme (Velasco et al., 1998).

En conclusion, *le PF a un rôle dans la composante émotionnelle (motivationnelle) de la douleur et dans les douleurs neuropathiques de part ses relations avec le cortex cingulaire antérieur. De plus, ce noyau intervient dans la modulation de la douleur et des processus d'analgésie via le systèmes muscariniques et sérotoninergiques, en réponse à un stimulus nociceptif.*

3. Implication du PF dans des processus pathologiques

3.1. PF et troubles du mouvement : exemple de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est caractérisée en premier lieu par une perte cellulaire massive et progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte (SNc), induisant un déficit en dopamine au niveau du striatum et un ensemble de changements fonctionnels dans toutes les structures des ganglions de la base menant à une hyperactivité des structures de sortie et du NST. De nombreuses données expérimentales et cliniques ont montré ces dernières années que le CM/PF était probablement impliqué dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

D'un point de vue neuroanatomique, Henderson et collègues ont observé chez le patient une dégénérescence importante des neurones du CM/PF, de l'ordre de 30 à 40% et strictement restreinte à ce noyau (Henderson et al., 2000a, b). Plusieurs modèles animaux de la maladie de Parkinson, dont la souris MPTP (Freyaldenhoven et al., 1997) ou encore un modèle de rat traités à la 6-OHDA (Aymerich et al., 2006) ont permis de mettre en évidence une telle perte cellulaire. Cette dégénérescence, survenant dès les premiers stades de la maladie, est restreinte aux neurones de projection thalamo-striataux (Aymerich et al., 2006), les neurones ciblant le NST ne semblent pas être atteints (Orieux et al., 2000).

D'un point de vue fonctionnel, les neurones du PF sont hyperactifs dans la maladie de Parkinson. Cette hyperactivité a été montrée initialement dans les neurones de projection vers le NST puis dans les neurones de projection striataux, suggérant ainsi que cette afférence pouvait conduire à l'hyperactivité anormale des neurones sous-thalamiques (Orieux et al., 2000) et de la voie cortico-striatale (Calabresi et al., 1996 ; Aymerich et al., 2006), respectivement.

Chez le rat sain, des lésions du PF aboutissent à une diminution de l'activité des neurones de la majeure partie des structures des ganglions de la base, objectivée par une diminution des marqueurs d'activité métabolique neuronale, liée à la

suppression de l'innervation glutamatergique qui provient du PF (Salin and Kachidian, 1998 ; Bacci et al., 2002).
Chez le rat lésé au niveau de la SNc par la 6-OHDA et au niveau du PF par de l'acide iboténique, on observe une normalisation de l'activité des neurones du NST et des structures de sortie des ganglions de la base (Bacci et al., 2004). Ceci suggère qu'une perte des neurones du PF dans les premières étapes de la dégénérescence des neurones dopaminergiques caractéristique de la maladie de Parkinson pourrait contrebalancer et de ce fait retarder l'expression des effets de la déplétion dopaminergique et des symptômes parkinsoniens. Au contraire, l'hyperactivité secondaire des neurones du PF à des stades plus avancés de la maladie pourrait renforcer les effets néfastes de la déplétion en dopamine (Bacci et al., 2004 ; Kerkerian-Le Goff et al., 2009). Néanmoins, des études menées chez des primates traités au MPTP n'ont pas montré d'amélioration des symptômes moteurs ni d'effet significatif sur les dyskinésies induites par la Lévodopa après lésion du CM/PF (Lanciego et al., 2008).

Toutes les données exposées précédemment, qu'elles soient cliniques ou expérimentales, posent la question légitime de l'utilisation à usage thérapeutique de la stimulation haute fréquence (SHF) du CM/PF, bien que la SHF du NST demeure la cible privilégiée et la plus efficace dans l'amélioration des symptômes moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson (Hamani et Lozano, 2003).
La SHF du PF dans un modèle de rat lésé à la 6-OHDA montre une nette amélioration des troubles akinétiques après 5 jours de stimulation continue (Kerkerian-Le Goff et al., 2009). Tout comme la SHF du NST, la SHF du PF permet l'obtention d'effets anti-parkinsoniens, bien que n'empruntant sûrement pas les mêmes circuits neuronaux.
Chez l'homme, peu d'études ont examiné les bénéfices de la SHF du CM/PF. Les résultats les plus encourageants en terme de bénéfices moteurs ont été obtenus chez des patients implantés à proximité immédiate du CM/PF (Caparros-Lefebvre et al., 1994 ; Caparros-Lefebvre et al., 1999b; Caparros-Lefebvre et al., 1999a). Des approches similaires ont montré une atténuation du tremblement de repos et des dyskinésies induites par la lévodopa (Krauss et al., 2002; Weigel et Krauss, 2004).

Conclusion :

Le PF intervient dans les processus physiopathologiques de la maladie de Parkinson. On peut observer une dégénérescence des neurones du PF aussi bien chez le rat 6-OHDA que chez le patient. Les neurones restants sont hyperactifs et une lésion du PF tend à normaliser l'activité du NST et de la SNr. La SHF du PF permet une amélioration des symptômes moteurs de la maladie chez le rat comme chez le patient.

3.2. PF et épilepsie

Afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'épilepsie, plusieurs cibles thérapeutiques potentielles parmi les noyaux thalamiques ont été étudiées depuis le début des années 80, notamment le noyau antérieur et le centre-médian (CM). Ces cibles ont été choisies en premier lieu pour les interactions étroites et diffuses qu'elles entretiennent avec le cortex cérébral. Par conséquent, une modulation de l'activité de ces structures pourraient avoir un effet sur les processus de généralisation des crises. Par souci de concision, seule l'étude de la stimulation du CM chez l'homme sera traitée dans cette section.

Malgré le peu de données expérimentales disponibles à l'époque, une première étude concernant la SHF bilatérale du CM fut réalisée à la fin des années 1980 chez 5 patients souffrant d'épilepsies généralisées ou multifocales, pharmacorésistantes et non candidates à la résection chirurgicale (Velasco et al., 1987). Les premiers résultats ont établi une très forte réduction de la fréquence des crises : de 80 à 100% pour les crises généralisées tonico-cloniques et de 60 à 100% pour les crises partielles complexes. Les pointes EEG paroxystiques étaient réduites durant les 3 mois de stimulation chronique. La stimulation à 60 ou 100 Hz induit également une désynchronisation globale au niveau du cortex, qui pourrait empêcher le recrutement des cellules corticales lors d'une décharge épileptique (Velasco et al., 1987). Plus tard, Velasco et collègues ont rassemblé des données provenant d'une cohorte de 49

patients souffrant de divers types de crises et d'épilepsies : crises multifocales frontales et temporales ou encore patients atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut (Velasco et al., 2001a ; Velasco et al., 2002). Parmi l'ensemble des patients, 5 ont été sélectionnés pour un suivi à long terme, variant de 6 mois à 15 ans (Velasco et al., 1993 ; Velasco et al., 1995 ; Velasco et al., 2000a ; Velasco et al., 2000b ; Velasco et al., 2006). De façon générale, le protocole de stimulation était largement bénéfique, généralement bien toléré, seuls quelques patients ont dû être explantés à cause de lésions cutanées multiples et répétitives (Velasco et al., 2006). Dans certains cas de stimulation du PF, un léger nystagmus peut également être observé (Taylor et al., 2000). Le protocole consistait à stimuler le CM à 130 Hz, de façon bilatérale, 2 heures par jour avec des sessions 1 min « on » / 4 min « off », en alternant CM gauche et CM droit. Néanmoins, une stimulation continue et bilatérale induisait un effet plus rapide et plus efficace (Velasco et al., 2001c). L'étude rétrospective des effets sur les crises de la SHF du CM montre une diminution de la fréquence des crises de l'ordre de 80% en moyenne chez les patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques ou des crises d'absence atypiques du syndrome de Lennox-Gastaut (Velasco et al., 2006). Par contre, la stimulation du CM s'est révélée moins efficace pour les crises partielles complexes ou les pointes temporales focales. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque tous les contacts des électrodes sont situés dans le CM et lorsqu'une stimulation à 6-8 Hz induit des réponses de recrutement alors qu'une stimulation à 60 Hz induit une désynchronisation au niveau cortical (Velasco et al., 2000b). Des effets antiépileptiques persistants ont été observés 3 mois, ou plus, après l'arrêt de la stimulation du CM (effet « off »), suggérant qu'une certaine plasticité se développe pendant la période de stimulation chronique (Velasco et al., 2001a).

Aucun effet significatif sur la suppression des crises n'a été observé pendant des périodes de stimulation du CM chez des patients atteints de crises généralisées ou partielles complexes stimulés dans le CM pendant des périodes de 3 mois, entre les périodes « on » et off », par le même protocole que celui utilisé par l'équipe de Velasco. Néanmoins, la plupart des patients ont obtenu une diminution du nombre de crises et de la prise de médicaments antiépileptiques (Fisher et al., 1992).

Peu d'études ont examiné l'implication du CM et du PF dans le contrôle des crises chez l'animal épileptique. Néanmoins, au laboratoire, Karine Nail-Boucherie a montré qu'une activation pharmacologique du PF diminue le nombre de décharges de pointe-ondes dans un modèle d'épilepsie absence chez le rat (Nail-Boucherie et al., 2005). Cette étude expérimentale a exploré les effets de manipulations pharmacologiques du PF sur la survenue de crises dans un modèle animal d'épilepsie. Les données obtenues suggèrent que les effets antiépileptiques observés seraient liés à la mise en jeu des projections excitatrices provenant probablement du colliculus supérieur. En effet, une désinhibition de ce noyau, connue pour avoir un effet antiépileptique dans différents modèles d'épilepsies, aboutit à la suppression des crises et à une augmentation de la concentration en glutamate au sein du PF, dans ce modèle génétique d'épilepsie absence (Nail-Boucherie et al., 2005).

Une étude récente réalisée chez le singe, portant sur les réponses évoquées enregistrées au niveau thalamique en réponse à des stimulations du nerf vague, indique qu'en plus d'une activation anticipée de certains noyaux relais, une réponse encore plus précoce et importante est enregistrée au niveau du PF (Ito et Craig, 2005). Ces données suggèrent que le PF pourrait avoir un rôle à jouer dans les effets antiépileptiques de la stimulation du nerf vague.

Par ailleurs, des études par traçage de voies dans un modèle de crises induites par électrochocs suggèrent que les effets antiépileptiques de manipulations pharmacologiques de la formation réticulaire pontique ventrolatérale pourraient être en lien avec une mise en jeu du PF (Shehab et al., 1995, 2005).

Conclusion :

La plupart des études concernant la modulation des crises d'épilepsies par le complexe CM/PF chez l'homme ont été effectuées chez des patients atteints de syndromes généralisés. La stimulation à haute fréquence du CM de façon chronique permet de diminuer de façon conséquente la fréquence de ces crises chez ces patients. Chez l'animal, aucune étude ne s'est penchée sur les effets de manipulations du PF sur les crises focales pharmacorésistantes.

Le PF est anatomiquement connecté d'une part avec le cortex cérébral et d'autre part avec l'ensemble des structures des ganglions de la base, notamment avec le striatum. Cette connectivité particulière lui permet de participer aux fonctions physiologiques sous- tendues par ces systèmes. Il a été démontré que ce noyau intervenait entre autres dans de multiples boucles corticales et sous-corticales participant à la modulation de l'attention et des rythmes synchrones oscillatoires (cycles veille/sommeil), à la sélection de commandes motrices appropriées ou encore à la modulation de la douleur et de son ressenti.

Une modulation de l'activité des neurones du PF est également observée dans certains processus pathologiques, tels que dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson ou des syndromes d'épilepsie généralisés.

V. Contrôle des crises d'épilepsie

De nombreuses études réalisées ces dernières décennies se sont attachées à caractériser les processus cellulaires et moléculaires responsables de la genèse des crises d'épilepsie. Parallèlement, un intérêt croissant s'est porté sur l'existence de mécanismes et de circuits endogènes, au sein du système nerveux central, capables de contrôler à distance la survenue ou l'arrêt des crises. En particulier, la principale structure de sortie des ganglions de la base, la substance noire réticulée (SNr) a fait l'objet de nombreuses études, démontrant son implication dans un système de contrôle des crises dans de nombreux modèles animaux, appelé contrôle nigral des crises.

1. Du contrôle nigral au contrôle par les ganglions de la base des crises d'épilepsie généralisées

Dès le début des années 1980, plusieurs groupes ont émis l'hypothèse d'un contrôle endogène des crises par la SNr (pour revue, voir Gale, 1985 ; Depaulis et al., 1994). La plupart des études ont été réalisées sur des modèles d'épilepsies généralisées - convulsives ou non- ou secondairement généralisées chez le rat. La potentialisation bilatérale de la neurotransmission GABAergique au sein de la SNr supprime à la fois les crises généralisées convulsives (Iadarola et Gale, 1982 ; McNamara et al., 1984) et non convulsives (Depaulis et al., 1988 ; Depaulis et al., 1989). Néanmoins, certaines crises généralisées comme les crises induites par de fortes doses de PTZ ou les crises audiogènes ne sont pas supprimées par l'inhibition GABAergique de la SNr (Depaulis et al., 1990a ; Zhang et al., 1991). De nombreuses études pharmacologiques ont par la suite confirmé le rôle majeur de la SNr dans le contrôle des crises. Chez le rat GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg), l'inhibition de la SNr supprime les décharges de pointes-ondes caractéristiques des

crises d'absence (Depaulis et al., 1988 ; Depaulis et al., 1989 ; Deransart et al., 1996, 1998, 2001 ; Paz et al., 2005, 2007).

Compte tenu du lien anatomo-fonctionnel qui lie les structures des ganglions de la base au circuit thalamocortical (Buzsaki et al., 1990), on peut penser que l'ensemble de ces structures peuvent être en mesure de moduler les activités oscillatoires pathologiques observées dans l'épilepsie absence (Deransart et Depaulis, 2002). En effet, toute manipulation locale des structures des ganglions de la base qui consiste à inhiber les neurones de la SNr (activation des neurones striataux ou pallidaux, inhibition des neurones du NST) induit une suppression des crises (Danober et al., 1998 ; Deransart et al., 1998, 2003). Plus particulièrement, le blocage des afférences excitatrices glutamatergiques de la SNr provenant du NST induit une suppression significative des crises chez le rat GAERS (Deransart et al., 1996). De la même façon, l'inhibition pharmacologique du NST par injection locale d'un agoniste $GABA_A$ conduit aux mêmes effets (Deransart et al., 1996). Les effets antiépileptiques observés à la suite de l'inhibition des afférences glutamatergiques montrent que la neurotransmission glutamatergique joue un rôle crucial au sein de la SNr dans le contrôle à distance de l'activité épileptique.

Parmi les différentes structures et voies de projection de la SNr, le colliculus supérieur a fait l'objet de nombreuses études dans différents modèles. Des lésions bilatérales des couches intermédiaires et profondes empêchent le blocage des crises par injection d'un agoniste $GABA_A$ dans la SNr (Garant et Gale, 1987 ; Depaulis et al., 1990b). Au contraire, les effets antiépileptiques sont maintenus après lésion des autres voies de sortie de la SNr (Depaulis et al., 1990b ; Depaulis, 1992). Ces résultats suggèrent que la mise en jeu du contrôle nigral repose sur la désinhibition des neurones du colliculus supérieur. Ainsi, à l'état de repos, les neurones GABAergiques nigro-colliculaires exercent une inhibition tonique sur les neurones du colliculus supérieur. La mise en jeu du contrôle nigral, qui s'accompagne d'une suppression des crises, correspond à une désinhibition des neurones du colliculus supérieur du fait de la levée de l'inhibition tonique exercée par les neurones GABAergiques de la SNr.

Dans ce contexte, et étant donné l'aspect lésionnel des approches pharmacologiques, des stratégies d'activation et dé-activation sélective de structures de contrôle par

stimulation électrique ont été envisagées. La SHF de la SNr supprime les crises généralisées convulsives induites par inhalation de fluorothyl (Velisek et al., 2002), les crises amygdaliennes induites par kindling (Morimoto et Goddard, 1987 ; Shi et al., 2006) et les crises d'absence chez le GAERS (Feddersen et al., 2007). De la même façon, la stimulation à 130 Hz du NST supprime les crises d'absence chez le GAERS (Vercueil et al., 1998), les crises induites par injection locale de kaïnate dans l'amygdale (Loddenkemper et al., 2001 ; Usui et al., 2005) ou les crises induites par inhalation de fluorothyl (Veliskova et al., 1996). Les résultats concluants de ces études chez l'animal ont permis d'envisager l'utilisation de la stimulation du NST en tant qu'alternative thérapeutique chez l'homme. Le premier essai fut mené au CHU de Grenoble par l'équipe du Pr Benabid sur une patiente de 5 ans souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante non opérable due à une dysplasie focale centropariétale (Benabid et al., 2002). Cette étude fut complétée par la suite par la stimulation de 11 autres patients souffrant de diverses formes d'épilepsies, focales et généralisées. Dans l'ensemble, la SHF bilatérale du NST est bien tolérée et a permis de réduire le nombre de crises d'au moins 50% chez 7 patients (Loddenkemper et al., 2001 ; Chabardes et al., 2002 ; Vesper et al., 2007).

2. Contrôle nigral des crises d'épilepsie partielles

Comme décrit précédemment, le contrôle nigral des crises d'épilepsie a été démontré principalement dans des modèles d'épilepsies généralisées ou secondairement généralisées. L'implication de la SNr dans le contrôle des crises focales a fait à ce jour l'objet de deux études chez le rongeur, dans des modèles animaux d'épilepsie mésiotemporale.

Dans un modèle de crises limbiques focales secondairement généralisées induites par injection intrahippocampique de pilocarpine chez le rat, l'injection intranigrale de Topiramate, un médicament antiépileptique prescrit notamment dans le traitement des crises partielles, a un effet anticonvulsivant sur les crises induites (Meurs et al., 2006). Au contraire, l'injection de ce composé dans l'hippocampe n'entraîne aucune suppression ni atténuation des crises focales limbiques secondairement généralisées induites par la pilocarpine, suggérant que le site responsable de l'effet

anticonvulsivant du Topiramate ne se trouve pas au site d'initiation des crises mais plutôt à distance (Meurs et al., 2006).

Dans le modèle de souris EMLT induite par injection intrahippocampique de kaïnate, l'injection intranigrale bilatérale d'un agoniste GABAergique diminue le nombre de crises spontanées hippocampiques, sans affecter leur durée moyenne (Deransart and Depaulis, 2004). Ceci suggère que cette suppression met en jeu des mécanismes liés à la survenue des crises plutôt qu'à leur interruption. Un effet antiépileptique est également obtenu par SHF. En effet, la stimulation bilatérale de la SNr à 130 Hz permet d'interrompre les crises hippocampiques déjà initiées (Deransart et Depaulis, 2004). Cependant, l'effet antiépileptique est également observé lorsque la stimulation est unilatérale, suggérant que le système de contrôle mis en jeu ne dépend pas de la latéralisation du foyer épileptique. L'ensemble de ces données suggèrent l'existence d'un circuit nigro-hippocampique impliqué dans le contrôle des crises limbiques. Plusieurs circuits potentiels ont été proposés, notamment une voie nigrotectale passant par le colliculus supérieur (Gale et al., 1993) et une voie nigrotegmentale médiée par le noyau pédonculopontin (Patel et al., 1987 ; Okada et al., 1989 ; Nolte et al., 2006). L'activation du colliculus supérieur pourrait indirectement causer la désynchronisation des circuits corticaux et limbiques, empêchant de ce fait la synchronisation neuronale caractéristique des crises d'épilepsie (Gale et al., 1993).

Conclusion :

On peut à ce jour faire l'hypothèse que le contrôle nigral des épilepsies peut être étendu aux crises partielles sans généralisation. Néanmoins, les structures et les mécanismes qui sous-tendent ce contrôle sont encore largement méconnus.

Le noyau parafasciculaire pourrait être impliqué dans ce contrôle. En effet, cette structure possède des connexions très étroites avec d'une part la majeure partie des structures des ganglions de la base, dont le striatum, la SNr et le NST, et d'autre part avec le cortex cérébral. Son rôle dans la genèse et le maintien de rythmes oscillatoires synchrones physiologiques ainsi que dans le contrôle des fonctions assurées par les structures des ganglions de la base en ferait un candidat de choix dans la modulation des activités synchrones épileptiques.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

La caractérisation des circuits de contrôle des crises d'épilepsie et de leurs modalités de mise en jeu représente un enjeu majeur dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la survenue et l'arrêt soudain des crises. De nombreuses études se sont attachées à caractériser les circuits responsables de la genèse et de la propagation de différents types de crises. Néanmoins, ces dernières années, un intérêt croissant s'est développé pour la recherche de structures cérébrales et de circuits impliqués dans le contrôle à distance des crises.

Une structure cérébrale a un rôle modulateur sur la survenue d'un évènement donné (physiologique comme dans le cas des oscillations synchrones, ou pathologique lorsque ces oscillations sont hypersynchrones et aboutissent à des évènements paroxystiques) lorsque cette structure :

- Reçoit une information d'une autre structure anatomiquement connectée, en relation avec un stimulus donné
- L'intègre et la traite de manière spécifique
- Produit une réponse en lien avec l'information initiale , destinée soit à la structure émettrice directement, soit à une structure en relation avec celle-ci, et qui va interférer avec l'activité de la structure émettrice pour en modifier la réponse.

Il est communément admis qu'une structure génératrice va produire les attributs essentiels de l'information alors qu'une structure modulatrice va pouvoir interférer avec l'efficacité de transduction de l'information, sans en modifier fondamentalement le contenu (Sherman et Guillery, 1998; Petrof et Sherman, 2009).

L'objectif de ce travail a été d'évaluer dans quelle mesure le noyau parafasciculaire du thalamus pouvait être impliqué dans le contrôle des crises d'épilepsies focales mésiotemporales (EMLT).

Pour cela, nous avons choisi de travailler sur le modèle d'EMLT chez la souris pour tenter de répondre à 3 questions :

1- Le PF est-il informé de la survenue d'une crise hippocampique ?

Compte tenu des relations étroites que le PF entretient avec la majeure partie des structures des ganglions de la base et l'ensemble du cortex cérébral, nous faisons l'hypothèse que des modifications spontanées de l'activités du PF doivent pouvoir être mises en évidence au décours des crises.

Nous avons donc analysé dans un premier temps l'évolution des potentiels de champs locaux au sein de ce noyau simultanément à celle des crises hippocampiques.

Afin d'appréhender les mécanismes susceptibles d'être mis en jeu, nous avons ensuite développé au laboratoire une préparation sur l'animal en contention permettant le recueil simultané de potentiels de champ et d'activité unitaires. La plupart des anesthésiques ayant pour effet de supprimer les crises chez la souris EMLT, les animaux sont maintenus en contention par neuroleptanalgésie et sous assistance respiratoire. Cette technique a été adaptée à partir de celle utilisée pour les enregistrements unitaires *in vivo* chez le rat (Pinault et al., 1998; Charpier et al., 1999; Slaght et al., 2004; Paz et al., 2005). Cette préparation nous a permis, en collaboration avec l'équipe du Pr Charpier à Paris, d'examiner le comportement intrinsèque du PF par deux techniques d'enregistrement - extra- et intracellulaire - de façon concomitante à la survenue des crises hippocampiques chez la souris neuroleptanalgésiée. L'enregistrement extracellulaire de l'activité unitaire des neurones permet de caractériser leurs propriétés électrophysiologiques (mode et fréquence de décharge) mais également d'observer les changements d'activités des neurones relatifs à la survenue d'une décharge hippocampique. L'enregistrement intracellulaire permet en sus de caractériser les propriétés électriques membranaires des neurones et les mécanismes synaptiques mis en jeu lors d'un éventuel couplage des activités hippocampiques et parafasciculaires.

2- Une modulation de l'activité du PF peut-elle avoir une incidence sur la survenue des crises hippocampiques ?

Dans l'hypothèse que le PF contrôle à distance les crises hippocampiques, toute manipulation visant à modifier le traitement et la réponse du PF à une information provenant des structures génératrices ou de circuits de contrôle déjà établis devrait avoir une incidence sur les crises focales.
Dans un deuxième temps, nous avons donc voulu savoir si la modulation de l'activité du PF pouvait interférer avec la survenue des crises hippocampiques. Pour cela, nous avons réalisé des microinjections intra-parafasciculaires d'agents pharmacologiques visant à bloquer ou potentialiser les récepteurs GABAergiques (provenant des structures des ganglions de la base et du nRT) et glutamatergiques (provenant du cortex) au sein du PF, provoquant soit une inhibition soit une activation fonctionnelle de cette structure.

3- Le PF : cible thérapeutique potentielle dans le traitement de l'EMLT ?

L'approche thérapeutique par stimulation cérébrale profonde a connu un essor considérable ces 20 dernières années et s'est révélée fructueuse dans le traitement symptomatique de plusieurs pathologies, notamment les troubles moteurs liés à la maladie de Parkinson. Dans le domaine du traitement de certains syndromes épileptiques généralisés, la stimulation à haute fréquence du CM/PF s'est révélée efficace et bénéfique pour les patients.
De ce fait, nous avons examiné les effets de stimulations aigues du PF à haute fréquence (130 Hz) mais aussi à basse fréquence (20 Hz) sur la survenue des décharges récurrentes hippocampiques dans un modèle établi d'épilepsie mésio temporale sans généralisation secondaire.

APPROCHES METHODOLOGIQUES

Animaux

Toutes les expérimentations ont été effectuées sur des souris males C57Bl/6 (26-35g) (Janvier, Le-Genest-St-Isle, France), maintenues selon un cycle jour/nuit de 12h en cages individuelles avec un accès libre à l'eau et à la nourriture. Les procedures ont été menées en accord avec le "European Committee Council Directive » du 24 novembre 1986 (86/609/EEC) et approuvées par les services vétérinaires (agrément #380612) ainsi que par le comité d'éthique de notre Institut.

La souris EMLT : chirurgie stéréotaxique

a. *Implantations stéréotaxiques : enregistrements chez l'animal libre de se mouvoir*

Sous anesthésie générale (Hydrate de Chloral 4% dans du NaCl 0.9%, 10 mL/kg i.p), les animaux reçoivent une injection stéréotaxique d'une solution d'acide kaïnique (50 nL, 20mM, KA, Sigma, Lyon, France) au sein de l'hippocampe dorsal droit (coordonnées antéro-postérieure (AP) : – 1,9 mm ; médio-latérale (ML) : – 1,5 mm ; dorso-ventrale (DV) : – 2,0 mm par rapport au Bregma) avec une canule en acier inoxydable (diamètre externe : 0,28 mm) connectée à une microseringue de 0.5 µL (Hamilton 7000.5 N) par un cathéter en polyéthylène (PE20, Clay-Adams Becton Dickinson) rempli d'eau distillée. Chaque injection est réalisée pendant une minute avec une micropompe (CMA/100, Carnegie Medicin, Stockolm, Suède). À la fin de l'injection, la canule est laissée en place pendant encore une minute afin de limiter le reflux le long du trajet de la canule.

Après l'injection intrahippocampique, toutes les souris sont équipées avec (i) deux électrodes de surface monopolaires placées à l'aplomb des cortex frontopariétaux gauches et droits ou une électrode bipolaire dans le cortex sensorimoteur droit (AP = +1.4, ML = - 1.6, DV = -2 mm à partir du Bregma) pour les expériences d'analyse du signal ; (ii) une électrode monopolaire au niveau du cervelet (référence) ; (iii) une électrode bipolaire intrahippocampique au site d'injection du KA .

Selon le cas, les animaux sont ensuite équipés de façon bilatérale soit de canules en acier inoxydable poistionnées 1.1 mm au dessus de la cible (diamètre externe : 0,4 mm ; AP : - 2.3 mm / ML : ± 0.6 mm/ DV : – 2.6 mm par rapport au Bregma) pour permettre les injections intra-PF, soit d'électrodes bipolaires (AP : - 2.3 mm / ML : ± 0.6 mm/ DV : – 3.7 mm par rapport au Bregma) pour les approches électrophysiologiques. L'ensemble du dispositif est soudé à un connecteur femelle et fixé au crâne par de la colle (cyanocrylate) et du ciment dentaire.
Les animaux ainsi équipés sont utilisés en exploration fonctionnelle dans des protocoles d'enregistrements EEG pour lesquels les animaux sont libres de se mouvoir.

b. Enregistrements extra/intracellulaires chez l'animal en contention

Les enregistrements extra- et intracellulaires sont effectués 4 semaines après l'injection de kaïnate (comme décrite ci-dessus). Les animaux sont initialement anesthésiés à l'aide d' Hydrate de Chloral (10 mL/kg i.p), une canule est positionnée dans la trachée et les animaux sont placés dans un cadre stéréotaxique. Toutes les incisions et points de contention sont régulièrement (toutes les 2 heures) injectés avec de la lidocaïne (2%). Une fois les gestes chirurgicaux effectués, les souris sont maintenues dans un état de sédation et neuroleptanalgésiées par injection de fentanyl (3 μg.kg^{-1}, i.p.; Janssen-Cilag, Issy-les-Moulinaux, France) et d'halopéridol (600 μg kg^{-1}, i.p.; Janssen-Cilag, Issy-les-Moulineaux, France) répétées toutes les 20-30 min (Charpier et al., 1999; Slaght et al., 2002). Afin d'obtenir des enregistrements électrophysiologiques stables sur de longues durées, les animaux sont immobilisés par de la D-Tubocurarine (0.2 mg, i.p. every hour; Sigma, Paris, France) et maintenus sous respiration artificielle. Le degré d'anesthésie est constamment surveillé (variations de la fréquence cardiaque et des signaux EEG) et toute variation traduisant un processus d'éveil entraîne une supplémentation en fentanyl, halopéridol et D-Tubocurarine. La température corporelle est maintenue à 36.5 - 37.5°C à l'aide d'une couverture chauffante.
A la fin de chaque manipulation, les animaux reçoivent une dose létale de pentobarbital de sodium (200 mg kg^{-1}, i.p.).

Enregistrements électroencéphalographiques (EEG)

Pour des enregistrements EEG standards, les animaux sont placés dans des boites de plexiglas au moins une heure avant le début de la session pour habituation. Les EEG sont effectués sur animaux vigiles libres de se mouvoir à l'aide d'un système d'acquisition numérique (Coherence 3NT; Deltamed, Paris, France ; fréquence d'échantillonnage : 256 Hz ; filtres passe haut/bas : 1/90 Hz). Chaque animal est enregistré à intervalle régulier (3 fois par semaine) les 4 semaines suivant l'injection de KA afin d'évaluer la mise en place progressive des crises focales hippocampiques (épileptogenèse) et leur stabilisation (phase chronique), comme décrit dans la littérature (Riban et al., 2002). Seuls les animaux présentant des crises hippocampiques stables et récurrentes sont inclus dans l'étude.
Pour la quantification de la reproductibilité des crises, le nombre, la durée moyenne ainsi que la durée cumulée des crises sont mesurées chaque semaine durant 3 sessions consécutives de 20 minutes, puis moyennées.
Pour les manipulations pharmacologiques du PF, le nombre, la durée moyenne et la durée cumulée des crises sont évalués pendant 3 et 6 périodes de 20 minutes, avant et après l'injection locale du composé, respectivement.
Pour les expériences de stimulation électrique du PF, les animaux sont enregistrés une heure avant le début des sessions de stimulation.
Durant toutes les périodes d'enregistrements EEG, les animaux sont observés en continu afin de détecter le moindre changement de comportement.

Enregistrement des potentiels de champ locaux (PCL) et analyses temps/fréquence (TF) des signaux

Les enregistrements des PCL sont effectués au moins 4 semaines après l'injection de KA, chez des animaux présentant des décharges hippocampiques stables et récurrentes. Les souris sont directement connectées à un préamplificateur miniature (MPA8I, Multi Channel Systems, Reutlingen, Germany), les signaux sont amplifiés, filtrés (2000x, bande passante : 1 Hz-5 kHz; FA32I, Multi Channel Systems) et

stockés sur un disque dur (16 bit ADC, fréquence d'échantillonnage : 2 kHz; CED Power1401, CED, Cambridge, UK) permettant une analyse par le logiciel Spike 2.
L'analyse TF des signaux survenant de façon concomitante dans l'hippocampe, le PF et le cortex sensorimoteur ipsilatéraux au site d'injection du KA ont été effectués à l'aide d'une boite à outils développée au sein de notre Institut pour analyser de façon dynamique les signaux EEG intracérébraux. L'amplitude (racine carrée de la puissance) des activités oscillatoires entre 1 et 60 Hz sont obtenues en utilisant une analyse TF standard basée sur la transformée de Morlet (Le Van Quyen et al., 2001).
La première et dernière pointe de chaque crise hippocampique sont utilisées pour déterminer le début et la fin des crises, respectivement. Une fenêtre temporelle de 6 secondes avant le début et après la fin de chaque crise a été retenue.
Pour chaque fréquence, l'amplitude a été calculée sur une fenêtre glissante d'une longueur de 7 périodes afin de fournir une résolution temporelle adéquate. Les données émanant sont normalisées avec une procédure standard : pour chaque fréquence, la moyenne de la période basale est soustraite aux données obtenues qui sont ensuite divisées par la déviation standard de la période basale. La période basale est définie comme étant la période de 4 secondes précédant la survenue de chaque crise hippocampique. Les cartes TF obtenues sont ensuite ré-échantillonnées de façon linéaire sur une échelle arbitraire afin de normaliser la durée des crises hippocampiques. Enfin, le profil TF typique des crises enregistrées est défini comme la valeur médiane des cartes TF obtenues par l'analyse précédente.

Electrophysiologie *in vivo*

Enregistrements intra/extracellulaires

Les PCL intra-hippocampiques sont obtenus grâce à une électrode bipolaire, similaire à celles utilisées lors des enregistrements chroniques sur animal vigile, placée au niveau du site d'injection de KA effectuée 4 semaines auparavant. L'électrode bipolaire est fixée au crâne par de la colle et du ciment dentaire.
Les enregistrements intracellulaires sont obtenus avec des micropipettes de verre

contenant de l'acétate de potassium 2M. L'électrode de référence est positionnée sur un muscle situé à l'arrière de la boite crânienne. Pour les enregistrements unitaires extracellulaires et le marquage juxtacellulaire, les micropipettes de verre contiennent du NaCl (0.5 M) et de la neurobiotine (1.7%, 10–20 M ; Vector Laboratories, Burlingame, CA).

Les neurones de l'hippocampe, localisés dans la région CA1 de la corne d'Ammon, sont enregistrés dans un rayon n'excédant pas 1mm à partir de l'électrode bipolaire enregistrant les PCL, aux coordonnées suivantes : AP : - 2.3 ; ML : - 0.6 ; DV : - 1.5 -2 mm par rapport au Bregma.

Les enregistrements intra et extracellulaires des neurones thalamiques ont été effectués au niveau du PF ipsilatéral à l'injection de KA, aux coordonnées suivantes : AP : - 2.3 ; ML : - 0.6 ; DV : - 2.75 -3.75 mm par rapport au Bregma.

Identification morphologique

Les neurones enregistrés en extracellulaire sont marqués de façon juxtacellulaire par injection de neurobiotine (Pinault, 1996). Des pulses de courant positif (1-8 nA ; 200 ms) sont appliqués à une fréquence de 2,5 Hz. Le courant est progressivement élevé pendant que l'électrode est positionnée devant le neurone par pas de 1 µm (LSS-1000 Inchworm Motor Positioning System; Burleigh Instruments, Fishers, NY) et ce jusqu'à ce que la décharge de la cellule soit conditionnée par le courant injecté.

Les impulsions de courant sont appliquées pendant 10 à 30 minutes, afin d'obtenir un marquage convenable du corps cellulaire et des neurites. Une à deux heure après le marquage, l'animal est sacrifié par surdose de pentobarbital et perfusé par l'aorte ascendante avec 200 mL d'une solution contenant 0,3% de glutaraldehyde et 4% de paraformaldehyde dans du tampon phosphate (PB), 0.1M, pH 7.4. Les cerveaux sont post-fixés pendant 2 heures dans la même solution, sans glutaraldehyde, et ensuite immergés dans du sucrose à 30% à 4°C jusqu'à la congélation. Les cerveaux fixés et congelés à -35°C sont coupés à 50-70 µm dans un plan de coupe frontal et collectés dans du PB. La neurobiotine est ensuite révélée par incubation avec le complexe avadine-biotine-peroxydase (1 : 100; Vector Laboratories) dans du PB contenant du Triton X-100 pendant au moins 12h à 4°C. Les coupes sont rincées dans du PB avant

immersion dans une solution contenant 0,005% de 3,3′-diaminobenzidine tetrahydrochloride (Sigma, St Louis, MO, USA), 0.4% de sulfate de nickel-ammonium, et 0.0006% d'H_2O_2. Après plusieurs rinçages dans du PB, les coupes sont montées sur lames gélatinées, contre-colorées par de la safranine et déshydratées à l'alcool et au xylène pour une observation ultérieure au microscope. La localisation des neurones thalamiques du PF est confirmée par une comparaison avec l'atlas de Paxinos et Franklin (2001).

Acquisition et analyse des données

Les enregistrements intracellulaires sont effectués en courant imposé, utilisant le mode pont d'un amplificateur Axoclamp-2B (Axon Instruments, Union City, CA, USA). Les données sont digitalisées avec une fréquence d'échantillonnage de 10 kHz (intracellulaire) ou 1 kHz (PCL) pour une analyse ultérieure. La résistance d'entrée de la membrane est évaluée par la mesure du changement moyen (n>10) de potentiel membranaire à la fin de pulses de courant hyperpolarisant de -0.4 nA (durée de 200 ms répété toutes les 1.25 sec). De la même façon, la constante de temps membranaire correspond au temps nécessaire au potentiel de membrane pour atteindre 63% de sa valeur finale.
Le potentiel de membrane moyen des cellules hippocampiques et thalamiques est déterminé à partir de la moyenne des potentiels membranaires de toutes les périodes intericales. L'amplitude des potentiels d'action est définie comme la différence de potentiel entre leurs seuils de voltage, mesurés comme étant le potentiel membranaire pour lequel le rapport dV/dt excède 10 V s^{-1} (Mahon et al., 2003), et le sommet du potentiel d'action. Les valeurs numériques sont exprimées en moyenne ± déviation standard, sauf indication contraire.

Stimulations électriques intracérébrales

Toutes les stimulations sont effectuées à l'aide d'un stimulateur Grass S88H (Grass Technologies, West Warwick, USA), délivrant un courant en créneaux continus.

Après une période de référence de 60 minutes, les animaux équipés d'électrodes bipolaires intra-parafasciculaires sont stimulés de la manière suivante : dans un délai de deux secondes maximum après le début de la crise hippocampique, une stimulation unique de 5 secondes est délivrée. Les paramètres de stimulation sont ceux utilisés précédemment dans la stimulation du noyau sous-thalamique ou de la substance noire réticulée (fréquence : 130 Hz, durée du pulse : 60 µsec, durée de la stimulation : 5 sec), et ayant montré des effets suppresseurs sur certains types de crises épileptiques (Vercueil et al., 1998; Velisek et al., 2002; Deransart et al., 2004; Feddersen et al., 2007). Des stimulations à 20 Hz ont également été expérimentées chez un petit nombre d'animaux.
Des intensités seuil de stimulation ont été déterminées par pas croissant de 5 µA, en respectant un délai minimum d'une minute entre deux stimulations :

1. un seuil antiépileptique, correspondant à l'intensité nécessaire et suffisante à l'interruption d'une crise en cours pendant au moins 15 secondes
2. un seuil comportemental correspondant à l'intensité induisant au plus des stéréotypies oro-faciales ou des mouvements de redressement de faible amplitude se limitant à la tête de l'animal
3. un seuil moteur correspondant à l'intensité suffisante pour induire une modification de la posture de l'animal (en général un changement d'appui d'une patte antérieure ou une rotation).

De tels seuils ont été déterminés pour différents modes de stimulation (référentiel *vs* bipolaire ; unilatéral *vs* bilatéral).

Injections pharmacologiques intra-parafasciculaires

Le CGP40116 (acide D-(E)-2-amino-4-methyl-5-phosphono-3-pentanoic, Ciba Geigy), le NMDA (N-methyl-D-aspartate, Sigma), le muscimol (5-aminomethyl-3-hydroxyisoxazole, Sigma), et la picrotoxine (Sigma) sont dissous dans du NaCl 0.9%, aliquotés et maintenus congelés à -80°C .
Après une période d'enregistrement de référence de 60 minutes, les animaux équipés de canule-guides sont maintenus en contention manuelle et reçoivent une

injection bilatérale de (i) 2 ou 4 pmoles/côté (10 ou 20 μM) de CGP40116, un inhibiteur compétitif des récepteurs glutamatergiques au NMDA, (ii) 17,5 ou 35 pmoles de muscimol, un agoniste des récepteurs $GABA_A$, (iii) 5 ou 10 pmoles de NMDA, agoniste des récepteurs glutamatergiques au NMDA , (iv) 2,5 ou 5 pmoles de picrotoxine, un antagoniste des récepteurs $GABA_A$, dans un volume de 200 nL/coté. La canule d'injection est connectée à une microseringue Hamilton 10 μL reliée à une micropompe (CMA/100, Carnegie Medicin, Stockholm, Sweden). Chaque animal reçoit la drogue et le solvant (NaCl 0.9%) dans un ordre aléatoire, un délai d'au moins 48h étant respecté entre 2 injections. Chaque animal est donc son propre contrôle et est injecté au maximum 4 fois.

Histologie

À la fin des expériences les animaux ont été sacrifiés par une surdose de pentobarbital (60 mg/kg, i.p.; Doléthal, Centravet, Lapalisse, France). Leur cerveau a été prélevé et congelé par immersion dans de l'isopentane à – 35 °C. Des sections coronales de 20 µm d'épaisseur ont été collectées à l'aide d'un cryostat et colorées au violet de Crésyl pour localisation des sites d'injection et d'enregistrement/stimulation en référence à l'atlas stéréotaxique de Paxinos (Paxinos et Franklin, 2001).
Seuls les animaux présentant : (i) une localisation correcte des électrodes, (ii) des caractéristiques histopathologiques réminiscente d'une sclérose au niveau de l'hippocampe injecté (Riban et al., 2002), (iii) des sites d'injections et de stimulations localisés au sein du PF ; ont été retenus pour les analyses de données.

Statistiques

Pour le suivi de la stabilité des crises hippocampiques, les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur standard à la moyenne du nombre, durée moyenne et durée cumulée des crises hippocampiques par période de 20 minutes. Les données obtenues aux différents temps après injection de KA sont comparées en utilisant une analyse non paramétrique de la variance pour échantillons appariés (test de

Friedman). Des comparaisons 2 à 2 entre différents temps sont effectuées par un test non paramétrique pour échantillons appariés (test de Wilcoxon).

Pour les expériences de stimulation cérébrale profonde, les seuils sont exprimés en moyenne ± erreur standard à la moyenne et comparés en utilisant une analyse non paramétrique de Kruskal-Wallis et de Mann-Whitney quand les groupes indépendants sont concernés (localisation des électrodes, modes de stimulation, comparaisons entre des périodes).

Pour les expériences de pharmacologie, les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur standard à la moyenne de la durée cumulée des crises par période de 20 minutes , en comparaison à l'injection de NaCl (100%). A l'intérieur de chaque période, les moyennes entre les différentes conditions sont comparées en utilisant une analyse non paramétrique de la variance pour échantillons appariés (test de Friedman). Ensuite, des comparaisons 2 à 2 avec l'injection de NaCl sont effectuées en utilisant un test non paramétrique pour échantillons appariés (test de Wilcoxon).

PRINCIPAUX RESULTATS

Article 1

M. Langlois, P. O. Polack, H. Bernard, O. David, S. Charpier, A. Depaulis, C. Deransart, Involvement of the thalamic parafascicular nucleus in mesial temporal lobe epilepsy. *Soumis à Journal of Neuroscience.*

Dans cette étude, nous avons examiné le rôle du noyau parafasciculaire du thalamus dans le contrôle des crises focales mésiotemporales chez la souris EMLT. Le PF fait partie des noyaux intralaminaires du thalamus et participe à un ensemble de processus oscillatoires physiologiques mettant en jeu des mécanismes de synchronisation neuronale, tels que les cycles veille/sommeil, et pourrait de ce fait être impliqué dans la genèse ou le maintien d'oscillations pathologiques. D'autre part, ce noyau entretient des relations privilégiées avec l'ensemble des structures des ganglions de la base, qui interviennent dans le contrôle des crises et en particulier celles de la souris EMLT.

L'analyse des potentiels de champ locaux recueillis au sein du PF et de l'hippocampe a montré que l'activité synchrone oscillatoire du PF augmentait 500 ms avant la fin de la crise hippocampique dans la bande de fréquence 10-20 Hz. De plus, l'enregistrement unitaire de l'activité des neurones du PF couplée à l'enregistrement des potentiels de champs hippocampiques *in vivo* chez la souris neuroleptanalgésiée nous a permis d'observer (i) une légère hyperpolarisation et une diminution de la fréquence de décharge des neurones du PF pendant la crise et (ii) une soudaine et transitoire augmentation de la fréquence de décharge accompagnée d'une dépolarisation des neurones concomitante à l'arrêt de la crise hippocampique. Ces données suggèrent que le PF est informé de la survenue d'évènements paroxystiques et que sa mise en jeu participe préférentiellement à un ensemble de processus permettant l'interruption des crises.

Nous avons également montré dans ce travail que la neuromodulation fonctionnelle du PF avait une incidence sur la survenue des crises hippocampiques. En effet, la stimulation aigue à 130 Hz du PF permet d'interrompre les crises déjà initiées. Cet

effet est spécifique du site de stimulation et s'avère plus efficace lorsque la stimulation est appliquée de manière ipsilatérale au foyer générateur.

Enfin, la neuromodulation pharmacologique des afférences GABAergiques et glutamatergiques du PF est capable de moduler la survenue des crises, entraînant une suppression ou une aggravation des crises lors de l'inhibition ou de l'activation fonctionnelle du PF, respectivement.

L'ensemble des résultats obtenus lors de cette étude sont en faveur d'un rôle permissif du PF quant à la survenue et au déroulement des crises focales mésiotemporales. Sa mise en jeu à la fin de la crise hippocampique suggère qu'il est impliqué dans un ensemble de processus permettant l'arrêt des crises.

Article 2

M. Langlois, S. Saillet, B. Feddersen, L. Minotti, L. Vercueil, S. Chabardès, O. David, A. Depaulis, P. Kahane, C. Deransart, Deep brain stimulation in epilepsy: experimental and clinical data.

Paru dans : Deep Brain Stimulation. Mark H. Rogers and Paul B. Anderson. Eds. Nova Science Publishers, Inc. 2009, sous presse.

La neurostimulation de structures sous corticales s'est développée ces 20 dernières années comme une alternative thérapeutique dans le traitement palliatif des patients épileptiques réfractaires aux traitements médicamenteux et non candidats à la chirurgie de résection.

Cette revue résume les données existantes, aussi bien expérimentales que cliniques, concernant le contrôle des crises d'épilepsie par le biais de différentes approches utilisant la stimulation électrique (stimulation du nerf vague, stimulation cérébrale profonde et stimulation magnétique transcrânienne répétitive). Les raisons pour lesquelles certaines cibles ont fait l'objet d'une attention particulière (nerf vague, cervelet, noyaux antérieur ou centromédian du thalamus, noyaux gris centraux, cortex et lobe temporal) sont abordées à la lumière des données expérimentales et cliniques, dans différents modèles et différentes formes d'épilepsie. Le type de crises qui peut être pris en considération pour la neurostimulation, ainsi que les paramètres optimaux tels que la fréquence de stimulation et les modes de stimulation (stimulation chronique, continue ou adaptative), sont discutés afin de déterminer les meilleurs candidats pour une telle stratégie thérapeutique. Cette étude souligne la nécessité d'améliorer la connaissance des circuits neuronaux qui génèrent les crises et / ou permettent leur propagation, ainsi que d'une meilleure compréhension des mécanismes d'action de la neurostimulation.

DISCUSSION

L'ensemble de ce travail a cherché à déterminer dans quelle mesure le PF est impliqué dans la survenue des crises focales hippocampiques dans un modèle d'épilepsie mésiotemporale chez la souris. Il nous fallait donc examiner si des variations spontanées de son activité pouvaient être associées aux crises hippocampiques, mais également si la modification de son activité par des manipulations pharmacologiques ou électriques pouvaient interférer avec la survenue des crises ?

Comme indiqué dans l'introduction, nous avons choisi de porter notre attention sur ce noyau pour deux raisons principales. D'une part, le PF fait partie des noyaux intralaminaires du thalamus, connus pour leur implication dans la genèse et le maintien de rythmes oscillatoires physiologiques de part leurs projections diffuses vers le cortex cérébral et leurs projections réciproques avec le noyau réticulaire du thalamus (nRT). Ainsi, dans les épilepsies temporales, le thalamus exercerait un rôle de synchronisateur physiologique des crises (Bertram et al., 1998).
D'autre part, le PF est fortement interconnecté avec les structures des ganglions de la base, structures pour lesquelles notre équipe à mis en évidence depuis de nombreuses années le rôle dans le contrôle des épilepsies (Depaulis et al., 1994 ; Deransart et Depaulis, 2002 ; Deransart et al., 2003).
Nous avons donc émis l'hypothèse selon laquelle le PF était susceptible de moduler les oscillations synchrones pathologiques au même titre que les oscillations physiologiques, et de ce fait que ce noyau pourrait être mis en jeu dans le contrôle des activités oscillatoires paroxystiques caractéristiques des épilepsies.

1. Existe-t-il des interactions entre le noyau parafasciculaire et l'hippocampe lors des crises focales mésiotemporales ?

L'analyse des potentiels de champ locaux recueillis par enregistrements EEG profonds nous a permis de mettre en évidence différents changements d'activités synchrones oscillatoires au sein de l'hippocampe et du PF. Néanmoins, une telle approche permet seulement d'appréhender le comportement oscillatoire d'une

population cellulaire au sein d'une structure, mais ne permet pas de mesurer l'activité unitaire des neurones du PF. C'est la raison pour laquelle nous avons mis au point une technique d'enregistrement unitaire des neurones de l'hippocampe et du PF *in vivo* chez l'animal épileptique maintenu en contention sous neuroleptanalgésie. De tels enregistrements nous ont permis d'examiner l'activité unitaire des neurones du PF de façon concomitante à la survenue des crises focales au sein de l'hippocampe chez la souris.

Peu d'études ont examiné les propriétés des neurones du PF in vivo. Néanmoins, Beatty et collaborateurs ont montré que leurs propriétés électrophysiologiques étaient distinctes de celles des neurones relais thalamo-corticaux et qu'il existait deux catégories de neurones différentiables par leurs aspects morphologiques et leurs propriétés électrophysiologiques. La première catégorie possède une arborisation dendritique dense (neurones « bushy ») et présente un profil de décharge tonique avec des bouffées transitoires de potentiels d'action. La deuxième catégorie de neurones présente une arborisation dendritique diffuse et ne décharge jamais en bouffées (Beatty et al., 2009).

Nos résultats nous ont permis de montrer que l'activité du PF varie de façon originale au cours d'une décharge paroxystique hippocampique :

1. **Pendant les périodes intercritiques**, le PF présente une activité non oscillatoire et les neurones déchargent de manière tonique et irrégulière.
2. **Au début de la décharge hippocampique**, alors que l'évolution des potentiels de champs indique une augmentation rapide de l'activité synchrone oscillatoire de l'hippocampe dans la bande de fréquence 2-10 Hz, aucun changement de ce type n'est détecté dans le PF. Au contraire, les enregistrements intra et extracellulaires montrent une légère diminution de la fréquence de décharge des neurones du PF provoquée par une hyperpolarisation concomitante au début de la décharge hippocampique.
3. **Au décours de la décharge hippocampique,** la synchronisation de l'activité hippocampique à 2-10 Hz est progressivement remplacée par une légère augmentation dans la bande de fréquence 20-40 Hz qui est maintenue pendant la crise. Dans le PF, l'activité synchrone oscillatoire augmente de façon faible et progressive durant la crise, dans une bande de fréquence inférieure à 10 Hz. La

diminution de la fréquence de décharge des neurones du PF est maintenue pendant la durée de la décharge hippocampique.

4. **La fin de la décharge** est marquée par un arrêt de l'activité synchrone oscillatoire de l'hippocampe alors qu'on observe une augmentation drastique de la synchronisation neuronale dans la bande de fréquence 10-20 Hz durant la dernière seconde de la crise dans le PF. Cette augmentation de synchronisation neuronale est concomitante à une augmentation importante et transitoire (durant 1 à 3 secondes) de la fréquence de décharge des neurones du PF survenant 500 ms avant la fin de la décharge hippocampique.

Les résultats concernant les propriétés électrophysiologiques intercritiques des neurones du PF obtenus par enregistrement intra- et extracellulaires sont en accord avec les données de la littérature. En effet, les neurones du PF possèdent un potentiel de membrane aux environs de -60 mV et un profil de décharge tonique irrégulier (Beatty et al., 2009). Par ailleurs, les neurones du PF que nous avons identifiés présentaient une arborisation dendritique diffuse et ne déchargeaient jamais en bouffées de potentiels d'action. Selon la caractérisation de Beatty et collaborateurs, les neurones de type « bushy » n'ont pas pu être mis en évidence ici (Beatty et al., 2009).

Le comportement des neurones du PF au cours d'une crise d'épilepsie apparaît donc tout à fait différent de celui qui a été décrit dans des structures impliquées dans l'initiation ou le maintien des crises épileptiques. En effet, dans le modèle de la souris EMLT, les pointes épileptiformes enregistrées dans l'hippocampe controlatéral surviennent dans un court délai après celles enregistrées dans l'hippocampe ipsilatéral (de l'ordre d'une vingtaine de millisecondes). On observe une désynchronisation et un découplage des activités à haute fréquence (>100 Hz) des deux hippocampes une dizaine de secondes avant le début de la crise, objectivée par une diminution de la cohérence entre les signaux enregistrés. Ce découplage semble être la signature d'un processus essentiel à l'initiation des crises dans l'hippocampe ipsilatéral. Lors de l'initiation et du déroulement de la crise, la cohérence des signaux hippocampiques augmente dans les bandes de fréquence 4-13 Hz (thêta) et 40-80 Hz (gamma) (Meier et al., 2007). De la même façon, chez le patient atteint d'EMLT,

on peut remarquer une désynchronisation des deux hippocampes avant la crise clinique, sur une période pouvant aller de quelques minutes à quelques heures (Mormann et al., 2003). L'hippocampe controlatéral, structure présumée histologiquement intacte, présente un patron d'activité épileptiforme proche de celui de l'hippocampe sclérotique. Dans notre étude, le PF ne présente pas de telles activités paroxystiques et ne semble donc pas être impliqué dans la genèse des crises.

Les structures des ganglions de la base sont quant à elles impliquées dans le contrôle des crises d'épilepsies dans de nombreux modèles animaux ainsi que chez le patient (voir introduction, pour revue : voir Depaulis et al., 1994 ; Deransart et Depaulis, 2002). Le concept de contrôle à distance des crises par les ganglions de la base a été largement décrit dans un modèle génétique d'épilepsie absence, le rat GAERS (pour revue : Deransart et Depaulis, 2002 ; Paz et al., 2005, 2007). Une inhibition de la substance noire réticulée (SNr) est associée à un arrêt des crises (Deransart et Depaulis, 2004). Ainsi, chez le GAERS, les neurones de la SNr déchargent en bouffées, de façon synchronisée, avec une augmentation de fréquence, et en phase avec les pointe-ondes corticales (Deransart et al., 2003). De manière similaire, les neurones du NST et du pallidum déchargent en bouffées rythmiques de potentiels d'actions de façon concomitante aux pointes EEG (Paz et al., 2005). De façon intéressante, les neurones de sortie du striatum présentent un profil d'activité aux abords et pendant les crises d'absence très semblable à celui des neurones du PF dans notre modèle. En effet, une diminution importante (79%) de la fréquence de décharge des neurones striataux ainsi qu'un rebond d'excitation à la fin de la décharge a été rapportée par l'équipe du professeur Charpier (Slaght et al., 2004). Cette diminution de la fréquence de décharge peut faciliter l'activité en bouffée de la SNr et de ce fait prolonger les décharges de pointe-ondes. A l'inverse, le rebond d'excitation en fin de décharge aurait pour effet une inhibition de l'activité de la SNr et un arrêt de la crise (Deransart et al., 2003 ; Slaght et al., 2004).

Ainsi, les structures des ganglions de la base seraient le lieu à la fois d'une propagation des activités paroxystiques mais également d'un contrôle endogène des crises chez le rat GAERS. On peut dès lors envisager que le contrôle des crises d'absences chez le GAERS par l'intermédiaire des neurones striataux puisse être

transposable au modèle de souris EMLT. En effet, le PF représente la voie d'entrée thalamique principale du striatum. La similarité des activités du PF dans notre modèle et du striatum chez le GAERS suggèrent que le PF pourrait influencer l'activité des neurones de sortie du striatum et ainsi moduler de la même façon l'activité des structures de contrôle des crises comme la SNr. Le PF serait alors une structure de contrôle par homologie avec le contrôle des crises d'absence chez le GAERS. Les modalités possibles de contrôle des crises hippocampiques par le PF via les ganglions de la base seront détaillées ultérieurement (section 2.2).

Conclusion et modèle d'interactions :

L'ensemble de nos données suggèrent (i) que le PF est « informé » de la survenue d'une crise hippocampique, (ii) l'existence d'interactions fonctionnelles entre le PF et l'hippocampe lors de la survenue des évènements paroxystiques et (iii) que le PF n'intervient pas activement lors du déroulement de la crise mais participe plutôt à un ensemble de processus permettant son arrêt.

L'hippocampe ne projette pas de façon directe sur le PF et la diminution de la fréquence de décharge des neurones du PF serait due à leur hyperpolarisation. Cette hyperpolarisation ne montre pas de dépendance par rapport au voltage et n'est pas inversée lorsque le potentiel de membrane est abaissé en dessous du potentiel d'inversion du chlore. Cette observation peut être le résultat de deux phénomènes. D'une part, l'hyperpolarisation des neurones du PF ne serait pas la conséquence d'une inhibition synaptique de type $GABA_A$ mais d'une disfacilitation synaptique, c'est-à-dire une diminution des entrées excitatrices provenant des afférences du PF. Dans cette hypothèse, des afférences corticales seraient mises en jeu et une diminution de leur activité concomitante au début de la crise hippocampique provoquerait cette légère hyperpolarisation des neurones du PF.

D'autre part, même si l'hyperpolarisation des neurones du PF n'est pas la conséquence d'une inhibition synaptique de type $GABA_A$ elle pourrait cependant résulter d'une inhibition GABAergique sur des dendrites très distaux. Au regard de la connectivité du PF, cette hyperpolarisation pourrait être exercée par les afférences provenant du noyau réticulaire du thalamus (nRT), essentiellement GABAergique chez le rongeur, ou encore de la SNr. En effet, le nRT possède des projections

réciproques avec tous les noyaux du thalamus et reçoit des afférences, assez restreintes, provenant de la région hippocampique (incluant le subiculum) (Wyss et al., 1979 ; van Groen et Wyss, 1990), dont le noyau réuniens. Ce noyau constitue l'interface majeure entre le thalamus et le système limbique via des connexions réciproques avec l'hippocampe (et le subiculum), le cortex entorhinal et le cortex parahippocampique (Su et Bentivoglio, 1990; Wouterlood et al., 1990; Dolleman-Van Der Weel et Witter, 1996; Van der Werf et al., 2002).

On peut donc faire l'hypothèse que les activités paroxystiques au sein de l'hippocampe sont transmises au nRT, soit directement, soit par l'intermédiaire du noyau réuniens, qui va alors hyperpolariser les neurones du PF par ses projections GABAergiques et entraîner une diminution de la fréquence de décharge de ces neurones (Fig. 22). Néanmoins, il a été montré que les synapses formées par les neurones réticulaires se font majoritairement (>50%) sur le soma et les dendrites proximales des neurones du PF (Tsumori et al., 2002), ce qui est contradictoire avec les observations électrophysiologiques qui privilégient une influence sur les dendrites distaux.

La SNr projette également sur les neurones du PF et reçoit un faible contingent de fibres afférentes provenant de l'hippocampe (Swanson, 1982; Van der Werf et al., 2002). Les efférences GABAergiques des neurones de la SNr forment des synapses sur les dendrites distaux des neurones du PF, mais exercent une influence inhibitrice moins importante que celle provenant du nRT (Tsumori et al., 2002). Dans cette hypothèse, l'hippocampe pourrait activer directement ou indirectement la SNr, ce qui induirait une inhibition modérée, de par la position distale des projections dendritiques, sur les neurones du PF pendant la crise (Fig. 22).

Concernant les projections efférentes du PF vers l'hippocampe, une projection monosynaptique du PF a été décrite par Wyss et collaborateurs (Wyss et al., 1979). Néanmoins, cette projection n'a pas été confirmée par les études de traçage de voies effectuées ultérieurement (Groenewegen et Berendse, 1994; Van der Werf et al., 2002). De ce fait, il paraît peu probable, même si on ne peut exclure cette possibilité, que les résultats obtenus dans notre étude puissent être liés à la seule mise en jeu de cette projection. Chez le rat, des projections du PF vers le subiculum, le cortex parahippocampique et le cortex entorhinal ont été mise en évidence (Berendse et

Groenewegen, 1990; Van der Werf et al., 2002). L'implication éventuelle de ces projections efférentes sera traitée en détail dans la section concernant les voies de modulation des crises par le PF (2.2).

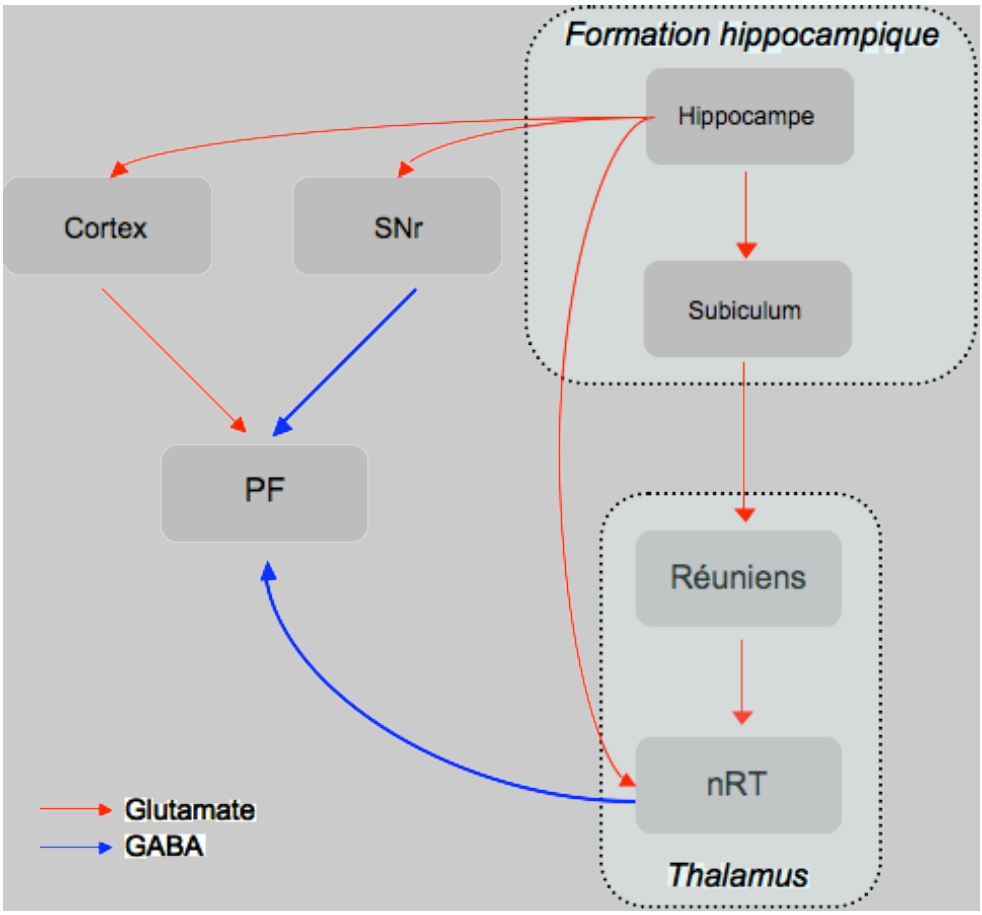


Figure 22 : Interactions possibles entre hippocampe et PF lors des crises

Parmi les voies de projections afférentes susceptibles de moduler l'activité du PF, on peut privilégier (i) la voie cortico-parafasciculaire, responsable d'une disfacilitation de l'activité synaptique au niveau du PF ou (ii) la voie nigro-parafasciculaire, responsable d'une inhibition sur les dendrites distaux.

2. Quels sont les effets de la neuromodulation fonctionnelle du PF sur la survenue des crises hippocampiques ?

2.1. Modulation fonctionnelle du PF et synchronisation neuronale

Les expériences de neuromodulation pharmacologique au sein du PF réalisées dans cette étude ont visé tout d'abord à déterminer si le blocage fonctionnel des récepteurs glutamatergiques ou GABAergiques du PF pouvait avoir une incidence sur la survenue des crises focales générées dans l'hippocampe injecté. Le choix des substances utilisées pour moduler l'activité des neurones du PF s'est basé sur la nature des afférences principales du noyau. En effet, le PF est la cible de deux grands types de neurotransmission : l'une de nature glutamatergique provenant pour l'essentiel du cortex et l'autre GABAergique provenant pour l'essentiel du noyau réticulaire du thalamus et des structures des ganglions de la base, notamment de la SNr et du noyau entopédonculaire (Krout et al., 2002; Van der Werf et al., 2002). Dans ce cadre, nous avons choisi de cibler les récepteurs ionotropiques de type $GABA_A$ et glutamatergique NMDA, majoritaires au sein du PF (Wisden et al., 1992; Truong et al., 2009).

Le blocage de la neurotransmission glutamatergique (CGP40116) ou la potentialisation de la neurotransmission GABAergique (muscimol) à faible dose supprime de manière significative les crises hippocampiques. Au contraire, l'application locale de NMDA ou de picrotoxine (antagoniste $GABA_A$) entraîne une aggravation relative du nombre de crises générées par l'hippocampe. On peut noter toutefois que ni la durée moyenne des crises, ni leur aspect EEG, ne sont affectés. Ceci suggère que la modulation pharmacologique du PF agit sur la capacité de l'hippocampe à générer des crises plutôt que sur la modulation des propriétés intrinsèques des crises générées. Dans nos conditions expérimentales, l'inhibition pharmacologique escomptée du PF repose soit sur les effets hyperpolarisants d'un agoniste GABAergique (muscimol) (Malpeli, 1999), soit sur le blocage des afférences glutamatergiques par un antagoniste (CGP40116). Dans un cas comme dans l'autre, le déséquilibre est en faveur de la neurotransmission GABAergique au sein du PF. Appliqué au sein du thalamus le GABA est susceptible d'induire une synchronisation des populations neuronales (Destexhe et al., 1998; Jones, 2001, 2009). L'exemple le mieux décrit est celui du noyau réticulaire du thalamus. L'inhibition mutuelle des neurones GABAergiques de ce noyau est en mesure de les synchroniser et de

produire des oscillations synchrones dans une bande de fréquence autour de 10 Hz (Fuentealba et Steriade, 2005).

Parallèlement, nous avons montré que l'interruption des décharges hippocampiques était associée à une augmentation de la synchronisation des neurones du PF dans la bande de fréquence 10-20 Hz. De plus, il apparaît ici que la séquence d'évènements mise en jeu lors de la survenue d'une décharge hippocampique peut avoir un rôle dans le contrôle de son interruption. En effet, pendant la survenue d'une crise dans l'hippocampe, les neurones du PF sont légèrement hyperpolarisés, ce qui entraîne une diminution de leur fréquence de décharge. Cette hyperpolarisation est concomitante à une augmentation progressive de la synchronisation neuronale dans la bande de fréquence inférieure à 10 Hz, qui aboutit à une synchronisation massive qui précède de la fin de la décharge.

Au vue des données obtenues lors des enregistrements en potentiels de champ et en extra/intracellulaire, il est probable que la potentialisation de la neurotransmission GABAergique induise une synchronisation persistante des neurones du PF incompatible avec le maintien des oscillations synchrones pathologiques de l'hippocampe, ce qui conduirait à un arrêt des crises hippocampiques. De la même façon, la stimulation à haute fréquence (SHF) du PF aboutirait à un arrêt des crises par synchronisation neuronale.

Conclusion :

Les résultats que nous avons obtenus lors des enregistrements électrophysiologiques in vivo montrent que la synchronisation neuronale et l'alternance d'inhibition-disfacilitation/activation des neurones du PF semblent jouer un rôle lors de la survenue d'une crise au sein de l'hippocampe.

La neuromodulation des récepteurs GABAergiques et glutamatergiques de PF montre que des changements persistants de l'activité du PF peuvent avoir des conséquences sur la survenue des crises et sur l'ensemble des processus impliqués dans le contrôle de l'activité hippocampique.

L'ensemble de nos données suggère que la synchronisation neuronale dans la bande 10-20 Hz qui se mettrait en place progressivement au décours de la crise, et qui

pourrait être reproduite par la potentialisation de la neurotransmission GABAergique ou par SHF, serait responsable de l'arrêt des crises hippocampiques.
Néanmoins, il est difficile de comparer ces résultats avec ceux obtenus sans neuromodulation, tant les effets des composés microinjectés sont persistants dans le temps (60 à 80 minutes). De plus, l'injection de ces composés provoque un déséquilibre très important de la balance GABA/glutamate au sein du PF qu'il s'avère difficile à mettre en relation avec la séquence d'évènements observée lors des enregistrements unitaires extra/intracellulaires des neurones du PF.

2.2. Voies de médiation des effets modulateurs du PF sur les crises

Au vue des connexions afférentes et efférentes du PF, les effets modulateurs décrits précédemment impliquent probablement des structures relais comme le cortex, le noyau réticulaire du thalamus ou les structures des ganglions de la base.

a. Rôle du relais cortical

D'après les données de la littérature, il existe plusieurs voies de projection qui pourraient sous-tendre une modulation des oscillations synchrones et qui pourraient ainsi interférer avec la survenue d'évènements paroxystiques au sein de l'hippocampe.

En premier lieu, il existe des connexions directes monosynaptiques entre le PF et la région hippocampique : projections (i) restreintes et clairsemées vers l'hippocampe (Wyss et al., 1979) (ii) plus robustes vers le subiculum, le cortex parahippocampique ou encore le cortex entorhinal, ce dernier constituant la voie d'entrée principale des informations vers l'hippocampe (Van der Werf et al., 2002). Fonctionnellement, Dahl et Winson ont montré que le PF était un relais important et nécessaire à la transmission d'information au gyrus denté (Dahl et Winson, 1986). En effet, la stimulation du PF entraîne une augmentation du taux de décharge des neurones de la voie perforante, facilitant la transmission neuronale entre le noyau du raphé

médian et le gyrus denté, et médiée par la voie de projection monosynaptique du PF vers l'hippocampe (Dahl et Winson, 1986).
De plus, une étude électrophysiologique de Marini et collaborateurs a montré que des lésions du PF par l'acide iboténique chez le rat aboutissent à l'abolition du rythme oscillatoire Thêta néocortical (Marini et al., 1998). Récemment, il a également été montré que les neurones du PF déchargeaient de façon concomitante avec les ondes lentes enregistrées au niveau cortical chez le rat anesthésié (Lacey et al., 2007). Ces observations sont en adéquation avec le rôle des noyaux intralaminaires, et plus particulièrement du PF, dans la génération et le maintien de rythmes oscillatoires physiologiques impliquant la boucle thalamocorticale comme les cycles veille-sommeil (Glenn and Steriade, 1982; Pavlides et al., 1987; Steriade et al., 1991; Steriade et Timofeev, 2003).

En outre, plusieurs données de la présente étude suggèrent que la modulation par le PF des crises hippocampiques pourrait impliquer un relais néocortical. En effet, l'analyse des potentiels de champs locaux recueillis dans le cortex sensorimoteur (aires motrice primaire, secondaire ou encore somatosensorielle) a révélé que l'activité synchrone oscillatoire de cette région, tout comme celle du PF, augmentait environ 500 ms avant la fin des crises hippocampiques. Les techniques employées lors du traitement du signal ne nous ont pas permis de déterminer si cette augmentation de synchronisation précédait celle survenant dans le PF. Cette région est connectée à l'hippocampe par l'intermédiaire du cortex entorhinal et pourrait constituer un relais supplémentaire et participer au contrôle des crises par le PF (Reep et al., 1990). De plus, l'activation (traduite par une augmentation de la fréquence de décharge) des neurones du PF est de nature synaptique, ce qui implique une interaction cortex/PF lors de l'interruption des crises. Des études complémentaires seraient nécessaires afin d'affiner cette hypothèse.

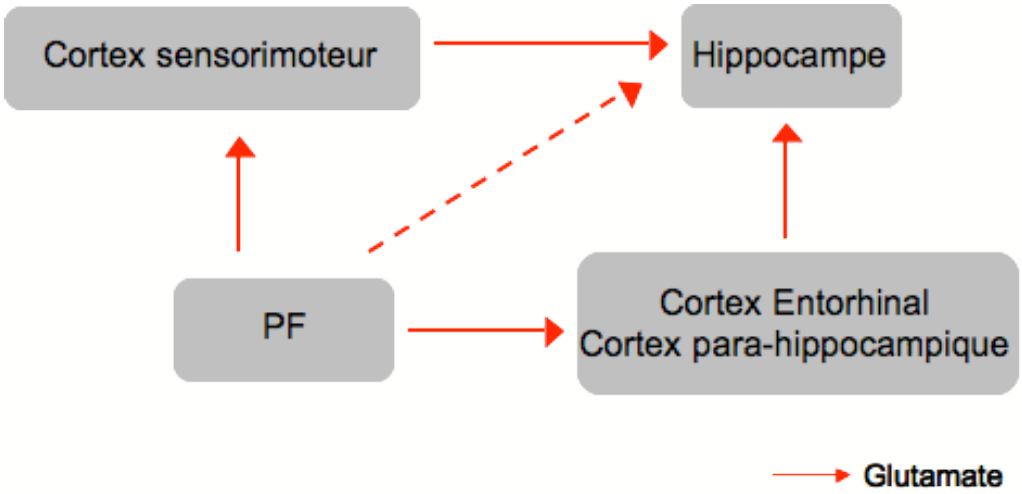


Figure 23 : Interactions entre PF et hippocampe lors des crises : projections vers la formation hippocampique et le cortex sensorimoteur.

Conclusion :

L'ensemble de ces données est en faveur d'une participation active du PF dans les processus de synchronisation neuronale au niveau cortical. La modulation fonctionnelle de l'activité du PF peut avoir des conséquences sur la genèse de rythmes oscillatoires, tant physiologiques que pathologiques, tels que ceux générés au sein des structures limbiques, caractéristiques de l'EMLT. Plus particulièrement, une activation du PF concomitante à l'arrêt des crises aux environs de 20 Hz peut interférer avec le rythme oscillatoire (9-13 Hz) pathologique de l'hippocampe lors des crises. De part ses connexions réciproques avec de vastes territoires corticaux dont la région sensorimotrice, le PF pourrait être en mesure d'exercer son rôle modulateur sur les crises hippocampiques par l'intermédiaire de cette région.

b. Rôle du relais thalamique

Le noyau réticulaire du thalamus (nRT) est un des acteurs essentiels dans la genèse et le maintien d'oscillations synchrones physiologiques (ou encore pathologiques comme dans le cas des absences) au sein de la boucle thalamo-corticale avec laquelle le PF possède des connexions réciproques. Le noyau réticulaire reçoit des afférences provenant du cortex cérébral et du thalamus dorsal (ensemble des noyaux

relais, médians et intralaminaires) et projette en retour sur l'ensemble des noyaux du thalamus dorsal. L'organisation des efférences du nRT est hautement spécifique et topographique : chaque noyau du thalamus dorsal reçoit des projections d'une zone bien précise du nRT (Kolmac et Mitrofanis, 1997; Pinault et Deschenes, 1998). Ainsi, il a été montré que différents noyaux au sein du thalamus dorsal peuvent être fonctionnellement connectés par l'intermédiaire du nRT (Crabtree et al., 1998). Le nRT ne projette ni vers le cortex cérébral, ni vers l'hippocampe. La modification des activités hippocampiques obtenue à partir de manipulations du PF pourrait mettre en jeu des projections passant par l'intermédiaire du nRT et du noyau réuniens du thalamus (Fig. 24).

Le noyau réuniens serait un relais potentiel car il projette massivement sur l'hippocampe et le cortex parahippocampique (Su et Bentivoglio, 1990; Wouterlood et al., 1990; Dolleman-Van Der Weel et Witter, 1996; Van der Werf et al., 2002). De façon générale, la région des noyaux médians à laquelle appartient le noyau réuniens possède une influence excitatrice sur l'hippocampe et les structures limbiques (Dolleman-Van der Weel et al., 1997; Bertram et Zhang, 1999). Dans deux modèles de kindling de l'hippocampe et de crises spontanées limbiques chez le rat, Bertram et collaborateurs ont enregistré des activités paroxystiques concomitantes aux crises hippocampiques dans les noyaux médians du thalamus et le réuniens (Bertram et al., 2001). De plus, on peut observer d'importantes pertes cellulaires au sein des noyaux médians et du réuniens et une hyperexcitabilité des neurones, seulement chez les animaux qui présentent des crises spontanées (Bertram et al., 2001).

Les neurones du réuniens projettent sur les dendrites des neurones pyramidaux et des interneurones, modulant l'activité et la transmission d'informations vers l'hippocampe par des mécanismes à la fois excitateurs et inhibiteurs. La stimulation des neurones du réuniens induit une activation monosynaptique des interneurones hippocampiques, provoquant une inhibition des cellules pyramidales (Dolleman-Van der Weel et al., 1997). Ainsi, une inhibition pharmacologique des neurones du PF induirait une diminution de l'influence inhibitrice du nRT sur le réuniens, menant à une activation des interneurones inhibiteurs hippocampiques. La mise en jeu des interneurones peut enfin modifier l'activité et la synchronisation des cellules pyramidales responsables des décharges paroxystiques, ou des cellules du gyrus

denté. L'effet modulateur que nous observons lors de manipulations fonctionnelles du PF serait alors médié par un double relais nRT-réuniens.

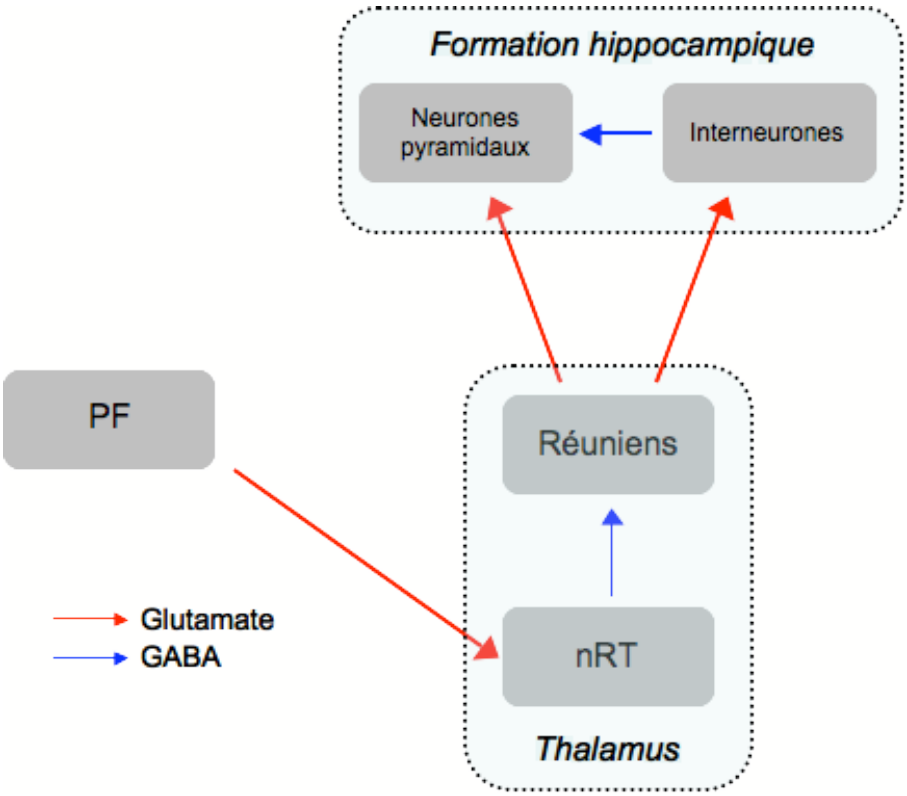


Figure 24 : Interactions entre PF et hippocampe lors des crises : rôle du relais thalamique

Conclusion :

Les connexions étroites que le PF partage avec le noyau réticulaire du thalamus et le rôle de ce dernier dans la génération et le maintien d'oscillations synchrones physiologiques ou encore pathologiques (comme dans le cas des absences), nous a amené à émettre l'hypothèse selon laquelle le nRT, par l'intermédiaire du réuniens, pourrait influencer la genèse et/ou le maintien d'oscillations pathologiques au sein de l'hippocampe.

Néanmoins, il apparaît peu probable que ce double relais thalamique puisse être mis en jeu dans le contrôle des crises dans notre modèle. En effet, ceci sous-entendrait qu'à la fin de la crise, le renforcement de l'inhibition du noyau réuniens par le nRT aboutisse à une diminution de l'influence inhibitrice des interneurones hippocampiques sur les neurones pyramidaux et à leur activation. Or, l'augmentation

de l'activité du PF provoque un arrêt des crises. De plus, dans le modèle de souris EMLT, on observe des pertes cellulaires importantes au niveau de l'hippocampe, notamment parmi les interneurones et les neurones pyramidaux.

c. Rôle des ganglions de la base

Dans le cadre de cette étude, et de par les connexions réciproques qu'il établit avec les structures des ganglions de la base (voir intro, section IV B, paragraphe 2), le PF peut être impliqué dans le contrôle des crises selon que l'on considère le PF comme une structure placée en aval ou en amont des GGB.

Placées en amont des GGB, les projections massives glutamatergiques du PF vers le striatum et le NST sont susceptibles de moduler l'activité de la SNr (Van der Werf et al., 2002). Chez le GAERS, il a été montré que les neurones de sortie du striatum présentent un profil d'activité pendant les décharges de pointe-ondes qui est similaire à celui des neurones du PF lors des crises hippocampiques (Slaght et al., 2004). En effet dans ce modèle d'épilepsie absence, la fréquence de décharge des neurones striataux diminue pendant la décharge de pointe-ondes. Cette diminution est suivie d'un rebond d'excitation à la fin des décharges. L'hyperpolarisation des neurones striataux induit une diminution de l'inhibition synaptique sur les neurones de la SNr, qui modifie la balance excitation/inhibition au sein de cette structure et permet un renforcement de l'influence excitatrice du NST. Ces données sont en accord avec le fait que les neurones du NST et de la SNr déchargent en phase avec chaque pointe-onde (Deransart et al., 2003 ; Paz et al., 2005). Finalement, les neurones striataux exerceraient un contrôle sur la durée des crises d'absence. La diminution de leur fréquence de décharge aurait pour effet une facilitation de l'activité en bouffée de potentiels d'actions de la SNr, et le maintien des décharges. A l'inverse, le rebond d'activité des neurones striataux à la fin des crises, probablement du à une augmentation de l'excitabilité de neurones thalamiques et/ou corticaux (Timofeev et al., 2002a), diminuerait l'activité de la SNr, provoquant ainsi la fin de la crise (Slaght et al., 2004).

Ainsi, il est probable que dans notre modèle, une augmentation de l'activité et de la synchronisation du PF à la fin de la crise hippocampique se traduise par une activation striatale (neurones de sortie GABAergiques) et de ce fait par une diminution de l'activité de la SNr et l'arrêt de la crise. Il a été démontré que l'inhibition pharmacologique de la SNr induit des effets antiépileptiques dans le modèle EMLT chez la souris (Deransart et al., 2004). Inversement, une diminution de l'activité aboutirait à une désinhibition de la SNr, permettant le maintien de la crise. Des données complémentaires couplant approches pharmacologiques et électrophysiologiques et l'étude du comportement des neurones striataux durant les crises dans notre modèle devraient permettre d'étayer une telle hypothèse.

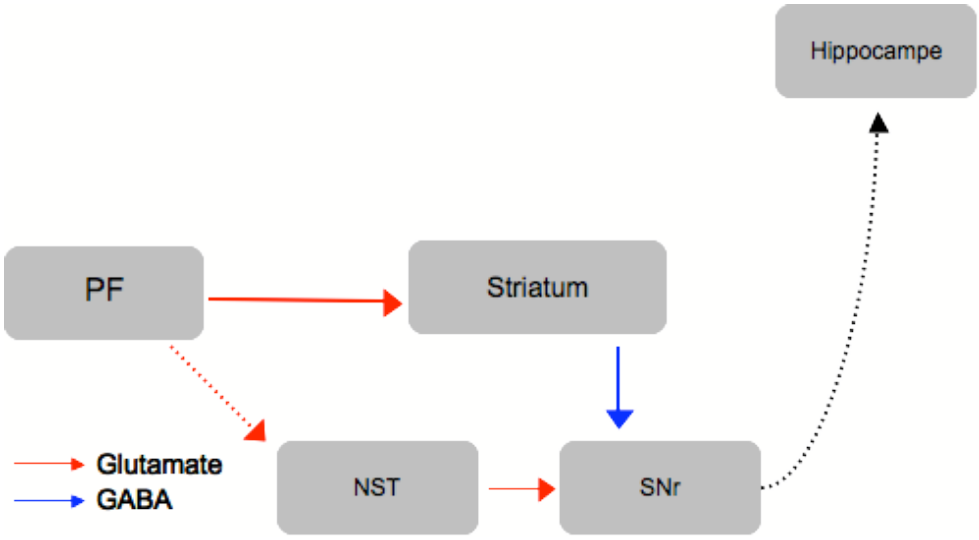


Figure 25 : Interactions entre PF et hippocampe lors des crises : rôle des ganglions de la base.

Placées en aval des GGB, la chronologie des évènements pourrait consister en une mise en jeu du PF secondaire à celle des GGB. Il a été suggéré dans différents modèles animaux, que le contrôle nigral des épilepsies pouvait s'exercer à partir des projections de la SNr vers les couches intermédiaires et profondes du colliculus supérieur (Depaulis et al., 1994). En effet, dans le modèle d'épilepsie-absence chez le rat GAERS, le blocage des afférences GABAergiques du PF par application locale de picrotoxine au sein du colliculus supérieur induit une suppression des crises dont l'effet est associé temporellement à une augmentation des taux de glutamate dans le

PF. De plus, l'injection bilatérale de faibles doses d'acide kaïnique au sein du PF induit une suppression des crises d'épilepsie-absence (Nail-Boucherie et al., 2005). Ces données suggèrent que des projections glutamatergiques vers le PF sont impliquées dans le contrôle exercé par le colliculus supérieur. Cependant, aucune donnée actuelle ne permet d'impliquer le colliculus supérieur, ni la voie nigro-colliculaire dans le contrôle nigral des crises focales d'EMLT. De plus, lors de notre étude, nous avons montré qu'une activation pharmacologique du PF avait un effet pro-épileptique, ce qui est contraire aux résultats obtenus dans le modèle GAERS. Ceci peut partiellement rendre dompte de différences entre les réseaux mis en jeu lors du contrôle des crises selon le modèle d'épilepsie étudié.

Conclusion :

Nos résultats suggèrent que le PF peut moduler la survenue des crises par l'intermédiaire de ses différentes voies de projections sur les structures des ganglions de la base, et principalement sur le striatum, en influençant au final l'activité de la structure de sortie principale, la SNr. On peut faire ici l'hypothèse que la synchronisation et l'augmentation de l'activité des neurones du PF en fin de crise soient transmises aux neurones striataux, provoquant une inhibition de la SNr et l'interruption des décharges paroxystiques. Le contrôle des crises par les ganglions de la base a été décrit dans de nombreux modèles animaux d'épilepsie, et particulièrement dans le modèle de souris EMLT (Deransart et Depaulis, 2004), ce qui nous laisse penser que le contrôle des crises hippocampiques par le PF via les ganglions de la base est une hypothèse plus réaliste que l'implication d'un relais thalamique par le nRT/réuniens.

3. Le PF : une cible thérapeutique potentielle dans le traitement de l'EMLT ?

L'identification des évènements susceptibles de participer à la survenue et/ou à l'arrêt d'une crise (build-up) constituent un enjeu de recherche fondamentale majeur pour la compréhension des mécanismes de mise en place de la synchronisation

neuronale, qu'ils soient physiologiques ou pathologiques. L'implication d'une régulation endogène par le PF concernant la mise en place d'activités paroxystiques pathologiques présente également un intérêt clinique dans la mesure où les méthodologies thérapeutiques actuelles en neurochirurgie permettent d'envisager le ciblage de telles structures à visée thérapeutique.

3.1. Choix du modèle animal, avantages et limites de l'étude

Afin d'approcher au plus près les caractéristiques du syndrome d'épilepsie mésiotemporale chez le patient, nous avons choisi de mener cette étude sur le modèle de souris EMLT. Bien qu'il n'existe pas de modèle idéal, celui-ci répond de façon satisfaisante aux trois critères de validité d'un modèle que sont l'isomorphisme, la prédictivité et l'homologie. En effet, la souris EMLT est l'un des seuls modèles animaux d'épilepsie mésiotemporale qui présente une pharmacorésistance analogue à la pathologie humaine (voir Bressand et al., 2009). Les circuits de genèse des crises impliqués sont situés au niveau du système limbique et ce modèle reproduit les caractéristiques histopathologiques du syndrome d'EMLT, c'est à dire la sclérose hippocampique (Riban et al., 2002), telle qu'on l'observe, à des degrés variables, chez les patients porteurs d'une EMLT (Houser, 1990). Les crises sont initialement provoquées par un événement précipitant (injection de kaïnate) qui reproduit d'une certaine manière la libération massive de glutamate qui accompagne un état de mal fébrile chez le nourrisson), suivi d'une période de latence (2-3 semaines *vs* une dizaine d'années) et enfin par l'instauration de crises focales mésio-temporales, spontanées et récurrentes. Néanmoins, sur le plan électroclinique, la récurrence des crises est beaucoup plus importante chez la souris (environ une par minute) que chez l'homme, mais n'est observée que lorsque les animaux sont en état de veille calme. Des enregistrements EEG sur de longues périodes montrent que les crises surviennent en fait par « cluster ». De plus, il est difficile de comparer les manifestations comportementales chez la souris avec les signes cliniques chez l'homme, souvent subtiles (sensations épigastriques, automatismes, version). Ce modèle nous est tout de même apparu comme le plus adapté pour répondre à la

problématique du contrôle des crises hippocampiques par des structures sous corticales situées à distance du foyer épileptique.

Notre étude se heurte aux limitations méthodologiques inhérentes aux microinjections intracérébrales. Malgré les faibles volumes utilisés (200 nL/coté), cette technique ne permet pas une délimitation précise des zones ni des populations cellulaires impliquées dans les effets pro- ou antiépileptiques observés. Néanmoins, nous avons pu vérifier la spécificité d'action des composés injectés par rapport à la structure ciblée. En effet, lorsque les injections sont effectuées en dehors des limites du PF, aucun effet sur les crises hippocampiques n'est observé, prouvant que les effets obtenus lors des microinjections sont spécifiques au PF. Toutefois, il nous est impossible de discriminer les effets liés à une atteinte de la partie médiane de la partie latérale du noyau, séparées par le *fasciculus retroflexus*. Le volume de diffusion couramment observé lors de l'injection d'un tel volume approche les 0.5 mm de diamètre, on peut donc conclure que la substance injectée diffuse dans la totalité du noyau (Lohman et al., 2005). Ne pouvant pas exclure un effet lésionnel des injections répétées, nous avons choisi d'appliquer les différentes concentrations d'un même composé dans un ordre aléatoire chez les animaux d'un même groupe, chaque animal étant son propre contrôle.

La technique de microinjection intracérébrale nous a permis d'appréhender la problématique de l'implication du PF dans le contrôle des crises épileptiques de façon globale, par blocage des afférences glutamatergiques ou GABAergiques provenant des structures directement connectées au PF. Il était important de connaître l'activité des neurones du PF dans ce modèle en dehors de toute manipulation pharmacologique ou électrique. L'enregistrement unitaire extra- et intracellulaire des neurones du PF sur une préparation *in vivo* de souris neuroleptanalgésiée nous a permis d'observer que les neurones du PF présentaient un rebond d'excitation associée à une dépolarisation de la membrane aux abords de la fin de la crise hippocampique. Ceci suggère qu'en conditions « physiologiques », une activation conséquente du PF pourrait jouer un rôle dans l'arrêt des crises. Ces observations nécessitent des manipulations complémentaires de modulation (inhibition ou activation) directe des neurones dans cette préparation *in vivo*, afin de pouvoir corréler ces résultats avec ceux obtenus par injections intra-PF ou par stimulations

électriques. De plus, l'enregistrement intracellulaire ou extracellulaire des neurones des structures directement reliées au PF, et susceptibles de médier les effets modulateurs sur la survenue des crises, pourraient fournir des hypothèses de travail concernant les voies d'action du contrôle des crises hippocampiques par le PF, de façon similaire à la modulation par les ganglions de la base des crises d'absence chez le GAERS (Paz et al., 2005, 2007).

La stimulation du PF a été réalisée de façon aiguë lors de ce travail, ce qui constitue une limitation majeure à la portée des résultats. Nous avons pu démontrer une efficacité de la stimulation à 130 Hz sur l'interruption de décharges hippocampiques ainsi qu'une spécificité du site de stimulation. Dans ce cas, lorsque la stimulation est appliquée dans une zone voisine du PF, les intensités nécessaires pour obtenir un effet antiépileptique sur les crises sont significativement plus importantes et généralement similaires aux intensités induisant des effets moteurs indésirables. L'obtention d'un seuil antiépileptique lors d'une stimulation non spécifique pourrait s'expliquer par la diffusion du courant appliqué jusqu'au PF ou à des structures directement connectées avec le foyer générateur de crises.
Cette étude peut être considérée comme préliminaire en vue d'un protocole de stimulation chronique, plus proche des réalités cliniques et d'une possible extrapolation des résultats, s'ils s'avèrent concluants, à la pathologie humaine et à la possibilité d'envisager la stimulation du PF comme alternative thérapeutique à la chirurgie de résection chez les patients souffrant d'épilepsie mésiotemporale pharmacorésistante.

3.2. Stimulation cérébrale profonde et épilepsies limbiques chez le rongeur

Un tableau de synthèse résume les données importantes contenues dans cette partie (Tableau 8, page 139).

Stimulations à haute fréquence du PF chez la souris EMLT

Afin de déterminer si une modulation électrique du PF pouvait avoir une incidence sur la survenue des crises générées dans l'hippocampe, nous avons effectué des stimulations à 130 Hz du PF. Les paramètres ont été adaptés à partir de ceux couramment appliqués lors de stimulations du NST chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (fréquence : 130 Hz ; largeur d'impulsion : 60 µsec) et utilisés dans plusieurs études chez l'animal (Deransart et Depaulis, 2002 ; Feddersen et al., 2007 ; Wyckhuys et al., 2009). Nous avons montré que la stimulation du PF à 130 Hz permettait de bloquer les crises hippocampiques déjà initiées, à des seuils d'intensité relativement faibles et dissociés de ceux induisant des effets comportementaux et moteurs. Cette suppression de l'activité paroxystique hippocampique survient immédiatement à l'application de la stimulation d'intensité suffisante. Le fait que l'intensité nécessaire pour obtenir un effet antiépileptique soit significativement différente et inférieure à celles induisant des effets comportementaux ou moteurs se révèle être un facteur très important en clinique. En effet, et contrairement aux patients traités pour la maladie de Parkinson chez qui l'on peut ajuster le seuil de stimulation pendant l'intervention chirurgicale en contrôlant les symptômes moteurs, il est impossible de pratiquer de tels ajustements dans le cadre d'une chirurgie de l'épilepsie (Feddersen et al., 2007).

Nous avons également montré que la stimulation à 130 Hz du PF était plus efficace lorsqu'elle était appliquée du côté ipsilatéral au foyer épileptique. Ces données sont en accord avec l'organisation des projections du PF, qui sont majoritairement ipsilatérales chez le rongeur (Vercelli et al., 2003). Néanmoins, il est intéressant de noter qu'un effet antiépileptique est également obtenu suite à des stimulations controlatérales, même si les seuils sont significativement plus élevés que lors de stimulations ipsilatérales. Ceci peut s'expliquer par les connexions réciproques que le PF établit avec le noyau réticulaire du thalamus. Une communication croisée entre les différents noyaux thalamiques ipsi- et contralatéraux par l'intermédiaire du nRT a été mise en évidence par Raos et Bentivoglio (Raos et Bentivoglio, 1993) et peut expliquer pourquoi, lors de notre étude, une stimulation controlatérale au foyer peut avoir un effet sur les crises focales, mais avec des intensités plus élevées. Enfin, une stimulation bilatérale n'est pas plus efficace pour interrompre les crises

hippocampiques en cours, suggérant une voie d'action préférentiellement ipsilatérale entre le PF et l'hippocampe.

Lors de cette étude, deux stimulations étaient espacées d'au moins une minute, pour éviter un phénomène d'échappement, clairement décrit lors de stimulations répétées du NST ou de la SNr chez le GAERS (Vercueil et al., 1998; Feddersen et al., 2007) ou la souris EMLT (Deransart et Depaulis, 2004). Ce phénomène d'échappement consiste en une perte d'efficacité d'une deuxième stimulation lorsque deux stimulations sont espacées de moins d'une minute. Cette perte d'efficacité empêche de ce fait la stimulation chronique des structures concernées, dans ces deux modèles expérimentaux d'épilepsie ; et constitue la différence majeure entre l'épilepsie et la maladie de Parkinson, en terme de stimulation chronique. En effet, la stimulation continue du NST possède une efficacité et des effets persistants à la fois dans les études expérimentales et chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Krack et al., 2002). Néanmoins, des essais cliniques de stimulation chronique du NST initiés chez des patients épileptiques semblent montrer une efficacité persistante sur la suppression des crises (Loddenkemper et al., 2001; Chabardes et al., 2002). Une explication possible à cet échappement dans les modèles expérimentaux serait que l'efficacité de la stimulation chronique pourrait être progressive, après plusieurs jours ou semaines de stimulation chronique, comme lors de stimulations chez l'homme (Shi et al., 2006). Cette hypothèse n'a pas pu être testée dans le cadre de cette étude en partie en raison de la complexité d'un tel protocole expérimental liée à la nécessité d'avoir un système miniaturisé embarqué sur l'animal.

Stimulations électriques des ganglions de la base

A l'heure actuelle, peu de données ont étudié les effets de la stimulation électrique des ganglions de la base dans le cadre des épilepsies focales pharmacorésistantes. En 2005, Usui et collaborateurs ont montré que la stimulation à haute fréquence du NST supprimait les crises limbiques secondairement généralisées dans un modèle d'épilepsie temporale induite par injection systémique de kaïnate chez le rat (Usui et al., 2005). Ceci suggère que la stimulation du NST serait efficace dans le blocage de du processus de généralisation d'une crise focale. Par contre, la stimulation de la SNr

est inefficace dans ce modèle, suggérant qu'il existe un mécanisme de suppression différent du contrôle nigral des crises, probablement par l'activation antidromique de la voie cortico-sous-thalamique (Usui et al., 2005 ; Gradinaru et al., 2009).
Dans un modèle d'épilepsie focale induite chez le rat par kindling de l'amygdale, un effet antiépileptique persistant, qui consiste en un blocage de la généralisation et de l'expression comportementale des crises a été obtenu après stimulation bilatérale à haute fréquence de la SNr (Shi et al., 2006). Toutes ces données concernent des types de crises focales secondairement généralisées et impliquent de ce fait des systèmes de contrôle des processus moteurs par les structures des ganglions de la base. Enfin, chez la souris EMLT, la stimulation à 130 Hz de la SNr, utilisant les mêmes paramètres que ceux de notre étude, permet de bloquer les crises focales récurrentes au niveau de l'hippocampe, confirmant le rôle important du contrôle nigral dans ce type d'épilepsie (Deransart et Depaulis, 2004).
Toutes ces études se sont basées sur la mise en évidence d'un contrôle nigral des crises d'épilepsie généralisées et sur le succès de la stimulation électrique du NST pour le traitement symptomatique de troubles moteurs comme ceux de la maladie de Parkinson. Dans le cas d'épilepsies focales temporales, les résultats obtenus concernent essentiellement le contrôle de l'expression comportementale et motrice des crises, c'est à dire leur généralisation secondaire (Usui et al., 2005 ; Shi et al., 2006). L'originalité de notre approche réside dans le fait que nous faisons l'hypothèse d'un contrôle des rythmes oscillatoires aussi bien physiologiques que pathologiques, et de ce fait que la mise en jeu ponctuelle du PF pourrait avoir une incidence sur la survenue des crises.

Stimulations électriques du noyau antérieur du thalamus

Le noyau antérieur du thalamus est idéalement positionné pour exercer une influence sur les crises limbiques car il reçoit des afférences, et projette en retour, via le cortex cingulaire, sur l'hippocampe (Groenewegen et Witter, 2004). Bien que des essais cliniques aient déjà été initiés chez des patients épileptiques (Cooper and Upton, 1985), peu de données expérimentales ont examiné le rôle de ce noyau sur des modèles chroniques d'épilepsie d'origine limbique. Les premiers travaux

concernant la stimulation électrique du noyau antérieur ont montré un effet anticonvulsivant de stimulations à 100 Hz sur les crises corticales généralisées induites par le pentylènetétrazole (PTZ) chez le rat. À l'inverse, la stimulation à basse fréquence (8Hz) favorisait l'induction de telles crises (Mirski et al., 1997). Takebayashi et collaborateurs ont montré que la stimulation à haute fréquence (SHF) du noyau antérieur supprimait les crises focales corticales et limbiques récurrentes induites par injection de kaïnate intra-corticale et intra-amygdalienne, respectivement (Takebayashi et al., 2007a, b). Par contre, lorsque le kaïnate est injecté en intrapéritonéal, la stimulation chronique à 100 Hz du noyau antérieur *aggrave* la fréquence et non la sévérité des crises récurrentes développées après un état de mal chez le rat (Lado, 2006). Dans un modèle induit par injection de pilocarpine, la SHF du noyau antérieur retarde la survenue de l'état de mal et supprime partiellement les crises limbiques pendant la phase chronique (Hamani et al., 2004, 2008). C'est sur la base de ces données, parfois contradictoires, que l'intérêt de la stimulation du noyau antérieur comme cible thérapeutique dans le traitement d'épilepsies réfractaire aux médicaments connaît un nouvel essor. L'efficacité de cette nouvelle approche, notamment dans le traitement des épilepsies partielles est actuellement en cours d'évaluation outre-Atlantique (programme SANTE : Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy).

Tableau 8 : Stimulation cérébrale profonde et épilepsies limbiques chez le rongeur

Structure ciblée	Modèle animal	Type de crises	Fréquence de stimulation	Résultats	Référence
NST	Rat Kaïnate (i.p.)	Crises temporales secondairement généralisées	130 Hz	Blocage de la généralisation secondaire des crises	Usui et al, 2005
SNr	Rat Kaïnate(i.p.)	Crises temporales	130 Hz	Pas de blocage des crises	Usui et al, 2005
SNr	Kindling amygdalien (rat)	Crises limbiques secondairement généralisées	130 Hz	Suppression de l'expression comportementale des crises	Shi et al, 2006
Thalamus : noyau antérieur	PTZ (rat)	Crises corticales généralisées	100 Hz	Effet anticonvulsivant	Mirski et al, 1997
Thalamus : noyau antérieur	Kaïnate intra-amygdalien	Crises focales limbiques secondairement généralisées	130 Hz	Diminution de la fréquence des crises et de leur généralisation secondaire	Takebayashi et al, 2007
Thalamus : noyau antérieur	Kaïnate i.p. (rat)	Crises focales limbiques secondairement généralisées	100 Hz	Augmentation de la fréquence des crises	Lado et al, 2006
Thalamus : noyau antérieur	Rat pilocarpine	Crises limbiques	130 Hz	Diminution des crises	Hamani et al, 2008
SNr	Souris EMLT	EMLT	130 Hz	Blocage des crises hippocampiques	Deransart et Depaulis, 2004
PF	Souris EMLT	EMLT	130 Hz	Blocage des crises hippocampiques	Langlois et al, 2009

3.3. Stimulation cérébrale profonde et épilepsies pharmacorésistantes chez l'homme

Un tableau de synthèse résume les données importantes contenues dans cette partie (Tableau 9, page 144).

Épilepsie mésio-temporale et stimulation du foyer épileptogène

Le développement d'une méthode non ablative est devenue une nécessité au cours de ces dernières années pour les patients pharmacorésistants chez lesquels la chirurgie de résection n'est pas possible. De façon surprenante, les premiers résultats de la stimulation directe du foyer épileptique ne sont que très récents, et une amélioration relative de la survenue des crises mésiotemporales a été observée à la suite d'une telle approche. Lors de stimulation chronique de l'hippocampe, certaines études ont rapporté une amélioration de 50 à 100% sur la fréquence des crises (Velasco et al., 2001b; Vonck et al., 2002) alors qu'une étude en double aveugle ne fait état que d'une amélioration inférieure à 20% (Tellez-Zenteno et al., 2006). La dernière étude du groupe de Velasco rapporte que la stimulation chronique de l'hippocampe entraîne une diminution significative du nombre de crises partielles complexes (100% chez 5/9 patients), mais avec de grandes différences d'efficacité entre les patients qui présentent ou non une sclérose hippocampique (Velasco et al., 2007a; Velasco et al., 2007b). Des études similaires ont été réalisées par le groupe de Boon et Vonk chez des patients atteints d'épilepsie mésiotemporale pharmacorésistante (Boon et al., 2007, 2009). Lors de ces études, 10 patients ont suivi un protocole de stimulation chronique de la région mésiotemporale où se situait le foyer épileptogène. Après un suivi de 31 mois en moyenne, un patient ne présentait plus de crises depuis 1 an, six patients présentaient une réduction de la fréquence des crises supérieure à 50%, deux autres patients présentaient eux une réduction allant de 30 à 49% et un patient ne répondait pas à la stimulation (Boon et al., 2007).

Actuellement, deux études cliniques sont en cours : la première étude contrôlée en double-aveugle (METTLE) vise à déterminer si la stimulation hippocampique unilatérale est plus efficace que l'implantation de l'électrode seule, sans stimulation délivrée, chez des patients souffrant d'épilepsie temporale ; la deuxième étude (CoRaStiR ; www.clinicaltrials.gov), multicentrique, consiste à comparer les effets de la stimulation hippocampique à ceux d'une résection chirurgicale, chez des patients atteints d'épilepsie mésiotemporale pharmacorésistante.

En conclusion, les données disponibles, parfois contradictoires, suggèrent un effet bénéfique de la SHF du foyer épileptogène. Néanmoins, l'efficacité semble varier fortement suivant le type d'épilepsie concerné et la présence de lésions histopathologiques, ne permettant pas de conclure quant au bénéfice réel d'une telle approche chez une population donnée de patients.

Épilepsies pharmacorésistantes et stimulation des ganglions de la base

Malgré les nombreuses données expérimentales démontrant l'implication des ganglions de la base dans le contrôle des crises d'épilepsie, peu d'équipes cliniques ont tenté de moduler leur activité dans le but de traiter des épilepsies réfractaires. Ceci peut être dû au fait que les techniques développées autour de la stimulation cérébrale profonde sont relativement récentes et que le concept de contrôle nigral des épilepsies n'a été proposé que dans les années 90, contrairement à la théorie centre-encéphalique des épilepsie, où le rôle clé du thalamus a été proposé depuis les années 1940. Depuis 1998, cinq patients présentant une épilepsie pharmacorésistante ont été opérés à Grenoble et stimulés à haute fréquence de façon chronique au niveau du NST (Benabid et al., 2002 ; Chabardes et al., 2002). Les résultats de cette stimulation, avec les mêmes paramètres que dans le cadre de la maladie de Parkinson (130 Hz, monopolaire, largeur d'impulsion de 60 µsec) a permis une amélioration de la fréquence des crises allant de 40 à 80% chez 4 patients. Un protocole similaire mené à Cleveland sur des patients souffrant de formes d'épilepsie différentes n'a cependant pas permis d'obtenir de résultats aussi encourageants (Loddenkemper et al., 2001). Récemment, deux cas d'épilepsie

partielle traités par stimulation du NST ont été rapportés où la stimulation chronique a permis une diminution de 30% des crises environ (Handforth et al., 2006).
Une étude clinique en cours, impliquant des membres de notre équipe, a pour objectif de tester l'efficacité en double aveugle et cross-over, de stimulations bilatérales du NST/SNr chez des patients souffrant d'épilepsie associées à une anomalie du chromosome 20 en anneaux. Cette étude (Stimep) a permis d'inclure 4 patients jusqu'à présent et il est encore trop tôt pour en tirer des conclusions.

En conclusion, la stimulation électrique des ganglions de la base demeure une alternative thérapeutique peu utilisée dans le traitement des épilepsies. Les patients stimulés souffrent généralement d'épilepsies généralisées pharmacorésistantes. Le peu de données disponibles chez l'animal épileptique et la grande variabilité entre les patients atteints de syndromes épileptiques peuvent en partie expliquer le faible nombre d'études cliniques recensées à ce jour.

Épilepsies pharmacorésistantes et stimulation du complexe CM/PF

Le groupe de Velasco et collaborateurs s'est intéressé depuis de nombreuses années à la neuromodulation du noyau centromédian du thalamus par stimulations électriques et leurs effets sur la survenue des crises de différentes formes d'épilepsies difficilement traitables en clinique. En résumé, la stimulation à haute fréquence du CM/PF induit une diminution significative du nombre de crises tonico-cloniques, généralisées, d'absences atypiques et de crises partielles motrices chez les patients suivis sur du moyen terme (>1 an) (Velasco et al., 1995). De la même façon, chez 16 patients souffrant de crises partielles complexes et tonicocloniques, la stimulation à 130 Hz du CM/PF permet de réduire les crises partielles complexes et d'améliorer de manière très importante la fréquence des crises tonicocloniques (Velasco et al., 2002). Cependant, la neuromodulation du CM/PF n'est indiquée et appliquée actuellement qu'à des patients présentant des épilepsies généralisées, chez lesquels n'a pas été mise en évidence une origine focale, comme dans le cas du

syndrome de Lennox-Gastaut. Chez ces patients, une telle neuromodulation permet une amélioration globale des crises d'environ 80% (Velasco et al., 2006).
Sur une cohorte de patients souffrants de crises partielles complexes ou tonico-cloniques, Fisher et collaborateurs, dans une étude en double aveugle, n'ont pas trouvé de différence significative entre les périodes « on » et « off » de stimulation (Fisher et al., 1992). Ceci a soulevé la question de la réelle efficacité de la neuromodulation électrique de structures cérébrales dans le traitement de l'épilepsie mais surtout du type de crise sur lesquelles la stimulation du CM/PF est efficace. Une autre étude de Velasco et collaborateurs a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les périodes de stimulation « on » et « off » mais qu'il existait une différence très importante entre les périodes « off » et la période basale, période de référence avant le début du protocole de stimulation (Velasco et al., 2000c). Lors des périodes d'arrêt de la stimulation, la fréquence des crises n'atteint jamais plus de 20% des crises enregistrées avant le début du protocole de stimulation. Ceci suggère que l'efficacité de la stimulation du CM/PF se mettrait en place graduellement et qu'il existerait un effet anticonvulsivant résiduel sur ces types de crises.

En conclusion, la stimulation du CM/PF a montré une efficacité globale satisfaisante chez des patients atteints de formes d'épilepsie pour la plupart généralisées ou secondairement généralisées. Néanmoins, il manque aujourd'hui une étude contrôlée sur la SHF du CM/PF sur des cohortes de patients homogènes (types de crises, syndromes étudiés…).

Tableau 9 : Stimulation cérébrale profonde et épilepsies pharmacorésistantes chez l'homme

Structure ciblée	Type d'épilepsie	Fréquence de stimulation	Résultats	Référence
Hippocampe	EMLT	130 Hz	Réduction des crises de 50 à 100%	Velasco et al., 2001; Vonck et al., 2002 ; Velasco et al, 2007b
Hippocampe	EMLT	130 Hz	Réduction <20%	Tellez-Zenteno et al., 2006
Hippocampe	EMLT	130 Hz	Réduction des crises de 30 à 90%	Boon et al., 2007 ; Vonk et al., 2009
NST	Variés	130 Hz	Réduction des crises de 40 à 80%	Chabardes et al., 2002
NST	Variés	130 Hz	Inefficace	Loddenkemper et al., 2001
NST	Epilepsie bitemporale, épilepsie frontale	130 Hz	Réduction des crises de 30%	Handforth et al., 2006
CM/PF	Syndrome de Lennox-Gastaut	130 Hz	Réduction des crises > 80%	Velasco et al., 2006
CM/PF	Crises partielles complexes	130 Hz	Efficacité variable	Velasco et al., 2001c
CM/PF	Crises partielles complexes et tonico-cloniques	65 Hz	Pas de différence entre les périodes on/ off de stimulation	Fisher et al., 1992

Conclusion :

La neuromodulation des structures cérébrales dans le traitement des épilepsies est une méthode permettant une réduction des crises avec une efficacité variable, une mortalité et une morbidité chirurgicale nulles à ce jour. De nombreux exemples ont montré que les observations expérimentales sur des modèles animaux peuvent être assez aisément extrapolées à l'homme.

Dans le cas présent, le modèle de souris EMLT présente de nombreux critères d'analogie avec la pathologie humaine, et on peut raisonnablement penser que les résultats obtenus sur ce modèle constituent un pré-requis intéressant quant à une extrapolation prudente au primate non humain puis à l'homme.

Parmi les différentes structures étudiées à ce jour pour le traitement des épilepsies chez le rongeur, il apparaît que le PF est une cible pertinente, tant pour les épilepsies généralisées que partielles. En effet, l'ensemble de nos résultats est en faveur d'une action bénéfique et spécifique de la SHF du PF dans le modèle d'EMLT chez la souris. Ce noyau pourrait donc constituer une cible thérapeutique potentielle dans le traitement des patients souffrant d'épilepsie mésiotemporale non opérable associée à une sclérose hippocampique et chez qui les traitements médicamenteux demeurent inefficaces. Néanmoins, une étude indispensable de stimulation chronique est à envisager avant de pouvoir extrapoler les présents résultats à la pathologie humaine. Les données cliniques concernant l'utilisation de la SHF pour le traitement des épilepsies sont à ce jour peu convaincantes et leur limitation majeure réside dans l'hétérogénéité des syndromes épileptiques traités au sein d'une même étude. Finalement, notre rapproche et nos résultats plaident pour une meilleure connaissance des modalités d'implication d'une structure cérébrale dans les mécanismes physiopathologiques d'une pathologie chez l'animal avant d'extrapoler à l'homme, afin de pouvoir anticiper le mieux possible tous les effets associés aux stimulations et définir une stratégie thérapeutique adéquate.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'épilepsie, avec une prévalence de près de 1% de la population, demeure un problème de santé publique et sa prise en charge médicamenteuse ou chirurgicale n'est pas systématiquement efficace ou applicable chez 30% des patients. Le syndrome d'épilepsie mésiotemporale fait partie des épilepsies les plus difficiles à soigner en clinique, de part sa forte pharmacorésistance. De plus, 70% de ces patients ne peuvent pas bénéficier d'une chirurgie de résection du foyer épileptogène. De ce fait, le développement de nouvelles cibles et stratégies thérapeutiques innovantes est toujours un défi d'actualité.

En s'intéressant à une structure située hors du foyer et des circuits neuronaux épileptiques mais dont la modulation est susceptible d'affecter la survenue des crises, nous proposons une approche originale de contrôle à distance des crises limbiques par le thalamus. Cette approche présente à la fois un intérêt théorique, par la compréhension du fonctionnement coordonné de réseaux neuronaux distants dans la régulation des crises d'épilepsie, et pratique, par les perspectives thérapeutiques qui en découlent, notamment la stimulation cérébrale profonde de structures sous-corticales dans le traitement d'épilepsies pharmacorésistantes.

Nous avons montré dans ce travail par différentes approches méthodologiques *in vivo* que le noyau parafasciculaire du thalamus pouvait moduler la survenue des oscillations synchrones pathologiques caractéristiques des crises focales hippocampiques, dans un modèle d'épilepsie mésiotemporale chez la souris. En effet, les enregistrements des potentiels de champ locaux ainsi que de l'activité unitaire des neurones du PF et de l'hippocampe in vivo nous ont permis de mettre en évidence une augmentation de l'activité synchrone oscillatoire et de la fréquence de décharge des neurones du PF qui coïncident avec la fin des crises hippocampiques. De plus, la modulation pharmacologique des afférences du PF est capable d'interférer avec la survenue des crises hippocampiques. Enfin la stimulation cérébrale à haute fréquence du PF permet d'interrompre les crises au sein de l'hippocampe. Cette étude a permis de montrer que le PF est en mesure d'exercer un contrôle à distance des crises focales mésiotemporales et qu'il était probablement impliqué dans un ensemble de processus permettant leur interruption.

Bien que très préliminaire, cette étude réalisée dans un modèle validé d'EMLT ouvre pourtant sur de nombreuses questions à explorer.

Le PF à l'interface entre oscillations physiologiques et pathologiques ?

Le PF joue un rôle important dans les processus de synchronisation neuronale, notamment lors d'oscillations physiologiques tels que le cycle veille-sommeil et lors de la modulation de l'état de vigilance (voir introduction). Nous avons montré lors de cette étude un changement de l'activité oscillatoire du PF précédant l'arrêt de la crise hippocampique. De nombreuses études ont montré que les crises d'épilepsie, notamment dans le cas de l'EMLT, apparaissaient de façon prépondérante pendant le sommeil (pour revue voir : Foldvary-Schaefer et Grigg-Damberger, 2006). Récemment, une étude a montré que la genèse et la propagation d'activités paroxystiques au sein de l'hippocampe étaient favorisées par des oscillations lentes, suggérant que des rythmes oscillatoires de type sommeil à ondes lentes pouvaient promouvoir l'apparition de tels rythmes pathologiques (Nazer et Dickson, 2009). De façon réciproque, l'incidence des troubles du sommeil est, en moyenne, deux fois plus élevée chez des patients atteints d'épilepsies partielles, en comparaison avec des individus contrôles (de Weerd et al., 2004). Ceci met en évidence les liens réciproques qui existent entre rythmes synchrones oscillatoires physiologiques et pathologiques. Si le PF est un acteur essentiel à l'interface entre oscillations physiologiques et pathologiques, susceptible de constituer une structure d'intérêt dans la chirurgie de l'épilepsie, des modifications des cycles veille/sommeil par enregistrements polysomnographiques devraient pouvoir être mises en évidence dans notre modèle chez la souris EMLT. Ceci nécessiterait le recueil EEG sur de longues périodes, idéalement par télémétrie. Cependant, un enregistrement filaire sur 24h pourrait nous donner un aperçu de la structuration des différentes composantes du sommeil chez la souris EMLT.

Cette question soulève celle de la pertinence d'envisager le traitement de patients épileptiques par modulation de l'activité du PF au risque de perturber les cycles veille-sommeil. Dans la perspective d'une application thérapeutique, il est nécessaire de montrer au préalable que la stimulation du PF n'entraîne pas de perturbations (i) des cycles physiologiques comme les cycles veille-sommeil ni (ii) d'autres modalités

fonctionnelles, également traitées par le PF comme l'intégration des informations nociceptives (Eglen et al., 2001). Une étude récente a montré que la SHF du CM/PF chez des patients souffrant d'épilepsies généralisées et ayant subi une section du corps calleux réduit le nombre de crises, avec une augmentation de l'attention, sans entraîner de somnolences. Ceci suggère que le CM/PF est capable de traiter simultanément mais de façon distincte plusieurs modalités (Cukiert et al., 2009). Ces données laissent penser que des stimulations adaptées du CM/PF permettent de supprimer les évènements paroxystiques pathologiques sans affecter fondamentalement les rythmes physiologiques.

EMLT, tonus dopaminergique et voie habénulo-interpédonculaire

Un versant important du contrôle des crises d'épilepsie concerne le système dopaminergique. Le concept d'un dysfonctionnement du tonus inhibiteur dopaminergique dans la physiopathologie des épilepsies a été largement décrit durant ces 20 dernières années (pour revue, voir Starr, 1996).

Chez l'homme, peu d'études se sont intéressées au rôle de la dopamine dans les épilepsies focales, et plus particulièrement les épilepsies mésiotemporales. Werhahn et collaborateurs ont mis en évidence par TEP une diminution de la liaison d'un antagoniste des récepteurs D2 chez les patients atteints d'EMLT associée à une sclérose hippocampique. Cette diminution est visible dans les zones proches du foyer d'initiation des crises au niveau du pole temporal. De façon surprenante, malgré une diminution de la consommation de glucose et une atrophie, aucune diminution de liaison de l'antagoniste aux récepteurs D2 n'a été détectée dans l'hippocampe lésé. Cette étude s'est intéressée aux déficits fonctionnels au niveau cortical seulement, suggérant que les récepteurs D2/D3 jouent un rôle spécifique dans la physiopathologie de l'EMLT (Werhahn et al., 2006).

Récemment, une étude par imagerie a montré l'existence, chez des patients souffrant d'EMLT, de changements fonctionnels au niveau de la neurotransmission dopaminergique au sein des ganglions de la base, non associés à des variations métaboliques. Plus particulièrement, la consommation de L-Dopa diminue de façon

symétrique et bilatérale dans le noyau caudé, le putamen et la SN alors que l'hypométabolisme, objectivé par la consommation de glucose, n'est détecté que dans les structures limbiques, le pole temporal et le thalamus ipsilatéral (Bouilleret et al., 2008). Ces données suggèrent une implication spécifique du système dopaminergique et des ganglions de la base dans l'EMLT chez l'homme.

Dans le cadre de notre étude, nous ne pouvons pas exclure que les effets obtenus lors des stimulations à haute fréquence ne soient pas, même en partie, liés à une atteinte du *fasciculus retroflexus (fr)*, un tractus de fibres de passage qui scinde le PF en une partie latérale d'une partie médiane. Le fr contient les fibres de passage de la voie habénulo-interpédonculaire (Fig. 26) (Paxinos et Franklin, 2001). L'habénula est une structure diencéphalique qui reçoit, entre autres, de nombreuses afférences en provenance du système limbique, et des ganglions de la base. Le noyau interpédonculaire reçoit des fibres provenant de l'habénula, de l'hippocampe et projette vers le système limbique (hippocampe et cortex entorhinal) (Fig. 26 ; pour revue, voir : Klemm, 2004).

Or, il a été montré récemment que la stimulation de l'habénula provoquait une inhibition des neurones dopaminergiques de la SN et de l'aire tegmentale ventrale, et que des lésions du fr empêchaient un tel effet (Ji et Shepard, 2007). On peut faire l'hypothèse que la manipulation des fibres du fr puisse (i) moduler également le tonus dopaminergique au sein des GGBs ou (ii) agir sur le noyau interpédonculaire, qui est relié au système limbique, générateur de crises dans notre modèle.
D'autre part, les effets sur les crises hippocampiques consécutifs à des manipulations du PF, par l'intermédiaire de ses projections sur la SNr (Fig.26) pourraient résulter d'une mise en jeu des projections habénulo-hippocampiques et de ce fait moduler la survenue des crises.

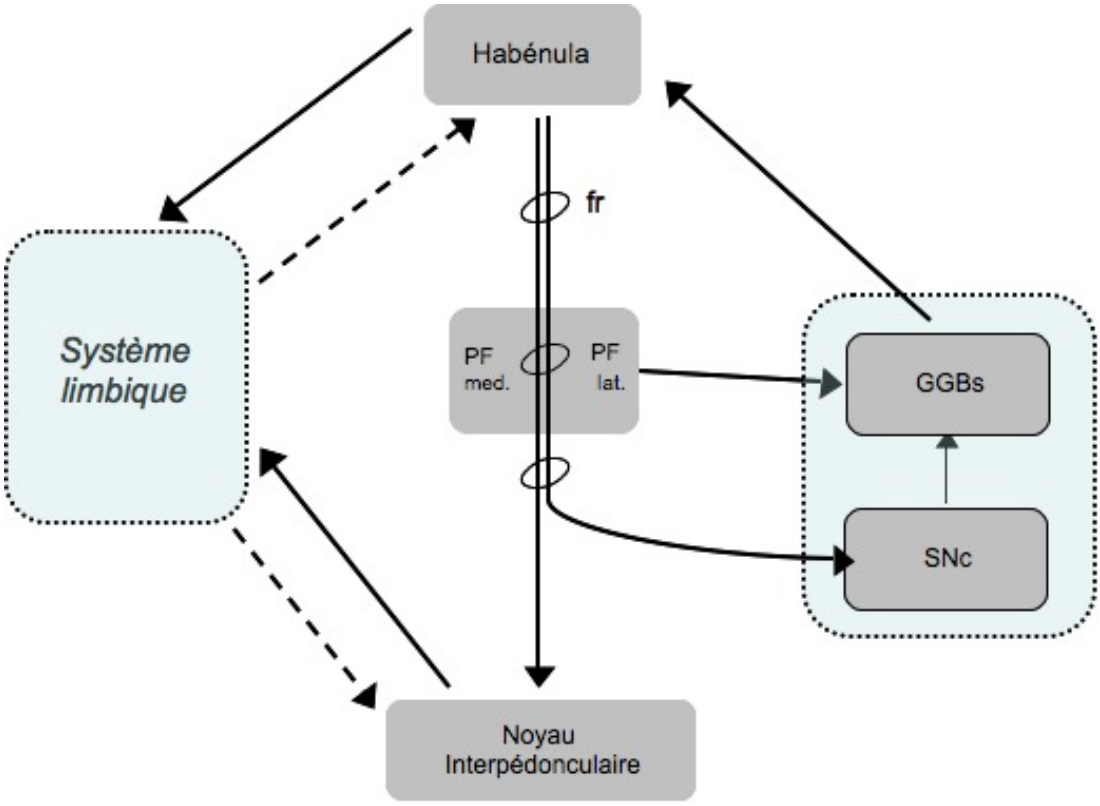


Figure 26 : Relations anatomiques entre la voie habénulo-interpédonculaire, les ganglions de la base et le système limbique. *Fr* : *fasciculus retroflexus* ; GGBs : ganglions de la base ; SNc : substantia nigra pars compacta.

Dans cette optique, il serait nécessaire d'évaluer les effets que pourraient avoir l'interruption du fasciculus retroflexus sur (i) le tonus dopaminergique (par autoradiographie ou microdialyse intracérébrale) et (ii) la survenue des crises focales hippocampiques (par des enregistrements en potentiels de champs locaux, en télémétrie) dans notre modèle d'épilepsie mésiotemporale chez la souris.

Le PF, structure modulatrice des crises d'EMLT : pourquoi, comment ?

Nous avons montré lors de ce travail par différents types de manipulations que le PF était en mesure d'influencer la survenue de crises focales hippocampiques et que son activité était modifiée aux abords des fins de crises, suggérant ainsi un rôle du PF parmi un ensemble de processus qui permettent l'interruption des crises.

Selon la définition présentée dans les objectifs de cette étude, une structure modulatrice :

- *Reçoit une information d'une autre structure anatomiquement connectée, en relation avec un stimulus donné.*

Nous avons montré que la fréquence de décharge des neurones du PF diminuait pendant les crises hippocampiques, et que ce phénomène résultait d'une hyperpolarisation. Ceci suggère que le PF est informé de la survenue des crises (le stimulus), probablement par l'intermédiaire du cortex, de la SNr ou du nRT.

- *L'intègre et la traite de manière spécifique.*

Concernant ce point, nous avons montré, bien que ces données soient à confirmer, que l'activité synchrone oscillatoire du PF augmentait progressivement durant la crise, suggérant que ces oscillations à basse fréquence se mettent en place en relation avec l'hyperpolarisation des neurones du PF.

- *Produit une réponse en lien avec l'information initiale , destinée soit à la structure émettrice directement, soit à une structure en relation avec celle-ci, et qui va interférer avec l'activité de la structure émettrice pour en modifier la réponse.*

Enfin, la fréquence de décharge des neurones et l'activité synchrone oscillatoire du PF augmentent transitoirement et de façon concomitante à la fin de crise hippocampique. Ceci suggère que le PF, informé du déroulement de la crise, produit une réponse qui va participer à l'interruption des crises. Comme discuté avant, cette réponse va être transmise à, ou agir sur, des structures directement reliées à l'hippocampe afin d'interférer avec les évènements paroxystiques et d'y mettre fin.

Si l'ensemble de ces observations nous ont permis de proposer le PF comme une structure modulatrice des crises hippocampiques dans notre modèle, de nombreuses zones d'ombres persistent encore. En particulier, pourquoi un noyau thalamique qui, à l'inverse du noyau antérieur, n'est pas relié directement aux structures limbiques, développe une capacité modulatrice sur les crises? Une piste de réponse peut résider dans ses connexions étroites avec les ganglions de la base d'une part et le nRT d'autre part. Les GGB peuvent moduler les crises dans la plupart des modèles animaux d'épilepsie. Concernant la modulation d'activités oscillatoires

(physiologiques ou pathologiques), le nRT semble la cible la plus pertinente. On peut alors imaginer que les modifications d'activités dans le PF se mettent en place parallèlement à celles des ganglions de la base. Il serait dans ce cas pertinent de regarder à quel moment au cours de l'épileptogenèse les activités des structures les plus pertinentes (SNr, striatum, nRT et PF) évoluent. Ceci pourrait être réalisé dans un premier temps par des enregistrements en potentiels de champ et pourrait permettre d'établir une chronologie des changements possibles des patrons d'activité de ces structures. Une fois les principaux acteurs identifiés, des approches par enregistrements unitaires *in vivo* des neurones des structures concernées pourraient permettre d'identifier les mécanismes cellulaires concourant à la mise en place du phénotype épileptique. La spécificité de ces mécanismes vis-à-vis d'un syndrome particulier d'épilepsie serait également à rechercher en s'appuyant sur l'utilisation d'autres modèles animaux, afin d'en apprécier la pertinence éventuelle d'un point de vue thérapeutique.

REFERENCES

A

Adam C, Clemenceau S, Semah F, Hasboun D, Samson S, Dormont D, Samson Y, Philippon J, Baulac M (1997) [Strategy of evaluation and surgical results in medial temporal lobe epilepsy]. Rev Neurol (Paris) 153:641-651.

Albe-Fessard D, Kruger L (1962) Duality of unit discharges from cat centrum medianum in response to natural and electrical stimulation. J Neurophysiol 25:3-20.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 9:357-381.

Andre V, Ferrandon A, Marescaux C, Nehlig A (2000) The lesional and epileptogenic consequences of lithium-pilocarpine-induced status epilepticus are affected by previous exposure to isolated seizures: effects of amygdala kindling and maximal electroshocks. Neuroscience 99:469-481.

Arabadzisz D, Antal K, Parpan F, Emri Z, Fritschy JM (2005) Epileptogenesis and chronic seizures in a mouse model of temporal lobe epilepsy are associated with distinct EEG patterns and selective neurochemical alterations in the contralateral hippocampus. Exp Neurol 194:76-90.

Aymerich MS, Barroso-Chinea P, Perez-Manso M, Munoz-Patino AM, Moreno-Igoa M, Gonzalez-Hernandez T, Lanciego JL (2006) Consequences of unilateral nigrostriatal denervation on the thalamostriatal pathway in rats. Eur J Neurosci 23:2099-2108.

B

Babb TL, Pereira-Leite J, Mathern GW, Pretorius JK (1995) Kainic acid induced hippocampal seizures in rats: comparisons of acute and chronic seizures using intrahippocampal versus systemic injections. Ital J Neurol Sci 16:39-44.

Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH, Levesque MF (1991) Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. Neuroscience 42:351-363.

Bacci JJ, Kerkerian-Le Goff L, Salin P (2002) Effects of intralaminar thalamic nuclei lesion on glutamic acid decarboxylase (GAD65 and GAD67) and cytochrome oxidase subunit I mRNA expression in the basal ganglia of the rat. Eur J Neurosci 15:1918-1928.

Bacci JJ, Kachidian P, Kerkerian-Le Goff L, Salin P (2004) Intralaminar thalamic nuclei lesions: widespread impact on dopamine denervation-mediated cellular defects in the rat basal ganglia. J Neuropathol Exp Neurol 63:20-31.

Beatty JA, Sylwestrak EL, Cox CL (2009) Two distinct populations of projection neurons in the rat lateral parafascicular thalamic nucleus and their cholinergic responsiveness. Neuroscience 162:155-173.

Ben-Ari Y (1985) Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. Neuroscience 14:375-403.

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

Ben-Ari Y, Tremblay E, Ottersen OP, Naquet R (1979) Evidence suggesting secondary epileptogenic lesion after kainic acid: pre treatment with diazepam reduces distant but not local brain damage. Brain Res 165:362-365.

Benabid AL, Minotti L, Koudsie A, de Saint Martin A, Hirsch E (2002) Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luysi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report. Neurosurgery 50:1385-1391; discussion 1391-1382.

Berendse HW, Groenewegen HJ (1990) Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. J Comp Neurol 299:187-228.

Bertram EH, Zhang DX (1999) Thalamic excitation of hippocampal CA1 neurons: a comparison with the effects of CA3 stimulation. Neuroscience 92:15-26.

Bertram EH, Zhang D, Williamson JM (2008) Multiple roles of midline dorsal thalamic nuclei in induction and spread of limbic seizures. Epilepsia 49:256-268.

Bertram EH, Zhang DX, Mangan P, Fountain N, Rempe D (1998) Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. Epilepsy Res 32:194-205.

Bertram EH, Mangan PS, Zhang D, Scott CA, Williamson JM (2001) The midline thalamus: alterations and a potential role in limbic epilepsy. Epilepsia 42:967-978.

Blumcke I, Beck H, Lie AA, Wiestler OD (1999) Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 36:205-223.

Boon P, Raedt R, de Herdt V, Wyckhuys T, Vonck K (2009) Electrical stimulation for the treatment of epilepsy. Neurotherapeutics 6:218-227.

Boon P, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L, Van Zandijcke M, De Smedt T, Dewaele I, Achten R, Wadman W, Dewaele F, Caemaert J,

Van Roost D (2007) Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. Epilepsia 48:1551-1560.

Bouilleret V, Loup F, Kiener T, Marescaux C, Fritschy JM (2000a) Early loss of interneurons and delayed subunit-specific changes in GABA(A)-receptor expression in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. Hippocampus 10:305-324.

Bouilleret V, Schwaller B, Schurmans S, Celio MR, Fritschy JM (2000b) Neurodegenerative and morphogenic changes in a mouse model of temporal lobe epilepsy do not depend on the expression of the calcium-binding proteins parvalbumin, calbindin, or calretinin. Neuroscience 97:47-58.

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

Bouilleret V, Semah F, Chassoux F, Mantzaridez M, Biraben A, Trebossen R, Ribeiro MJ (2008) Basal ganglia involvement in temporal lobe epilepsy: a functional and morphologic study. Neurology 70:177-184.

Bragin A, Engel J, Jr., Wilson CL, Vizentin E, Mathern GW (1999) Electrophysiologic analysis of a chronic seizure model after unilateral hippocampal KA injection. Epilepsia 40:1210-1221.

Bragin A, Azizyan A, Almajano J, Wilson CL, Engel J, Jr. (2005) Analysis of chronic seizure onsets after intrahippocampal kainic acid injection in freely moving rats. Epilepsia 46:1592-1598.

Brandt C, Ebert U, Loscher W (2004) Epilepsy induced by extended amygdala-kindling in rats: lack of clear association between development of spontaneous seizures and neuronal damage. Epilepsy Res 62:135-156.

Bressand K, Roucard C, Depaulis A (2009) La souris MTLE : un modèle validé pour l'évaluation de molécules anti-épileptiques pour le traitement de l'épilepsie mésiotemporale. Epilepsies 21:1-9.

Brodie MJ, Dichter MA (1996) Antiepileptic drugs. N Engl J Med 334:168-175.

Brodie MJ, Dichter MA (1997) Established antiepileptic drugs. Seizure 6:159-174.

Brodie MJ, French JA (2000) Management of epilepsy in adolescents and adults. Lancet 356:323-329.

Bronen RA, Cheung G, Charles JT, Kim JH, Spencer DD, Spencer SS, Sze G, McCarthy G (1991) Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. AJNR Am J Neuroradiol 12:933-940.

Bullitt E (1989) Induction of c-fos-like protein within the lumbar spinal cord and thalamus of the rat following peripheral stimulation. Brain Res 493:391-397.

Buzsaki G, Smith A, Berger S, Fisher LJ, Gage FH (1990) Petit mal epilepsy and parkinsonian tremor: hypothesis of a common pacemaker. Neuroscience 36:1-14.

C

Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G (1996) The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia. Trends Neurosci 19:19-24.

Caparros-Lefebvre D, Ruchoux MM, Blond S, Petit H, Percheron G (1994) Long-term thalamic stimulation in Parkinson's disease: postmortem anatomoclinical study. Neurology 44:1856-1860.

Caparros-Lefebvre D, Pollak P, Feltin MP, Blond S, Benabid AL (1999a) [The effect of thalamic stimulation on levodopa induced dyskinesias--evaluation of a new target: the center parafascicular median]. Rev Neurol (Paris) 155:543-550.

Caparros-Lefebvre D, Blond S, N'Guyen J P, Pollak P, Benabid AL (1999b) Chronic deep brain stimulation for movement disorders. Adv Tech Stand Neurosurg 25:61-136; discussion 136-138.

Castle M, Aymerich MS, Sanchez-Escobar C, Gonzalo N, Obeso JA, Lanciego JL (2005) Thalamic innervation of the direct and indirect basal ganglia pathways in the rat: Ipsi- and contralateral projections. J Comp Neurol 483:143-153.

Cavalheiro EA, Riche DA, Le Gal La Salle G (1982) Long-term effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 53:581-589.

Cavazos JE, Sutula TP (1990) Progressive neuronal loss induced by kindling: a possible mechanism for mossy fiber synaptic reorganization and hippocampal sclerosis. Brain Res 527:1-6.

Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann E, Robitaille Y, Lopes-Cendes I, et al. (1993) Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. Neurology 43:1083-1087.

Cendes F, Kahane, P., Brodie, M., Andermann, F. (2002) The mesio-temporal lobe

epilepsy syndrome. In: Roger, J, Bureau M, Dravet, C, Genton, P, Tassinari, CA, Wolf, P (Eds), Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence John Libbey and Compagny, Eastleigh, K, :513-530.

Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Koudsie A, Hirsch E, Benabid AL (2002) Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. Epileptic Disord 4 Suppl 3:S83-93.

Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Tassi L, Grand S, Hoffmann D, Benabid AL (2005) The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures. Brain 128:1818-1831.

Charpier S, Leresche N, Deniau JM, Mahon S, Hughes SW, Crunelli V (1999) On the putative contribution of GABA(B) receptors to the electrical events occurring during spontaneous spike and wave discharges. Neuropharmacology 38:1699-1706.

Chen J, Zeng SL, Rao ZR, Shi JW (1992) Serotonergic projections from the midbrain periaqueductal gray and nucleus raphe dorsalis to the nucleus parafascicularis of the thalamus. Brain Res 584:294-298.

Cohen I, Navarro V, Le Duigou C, Miles R (2003) Mesial temporal lobe epilepsy: a pathological replay of developmental mechanisms? Biol Cell 95:329-333.

Cooper IS, Upton AR (1985) Therapeutic implications of modulation of metabolism and functional activity of cerebral cortex by chronic stimulation of cerebellum and thalamus. Biol Psychiatry 20:811-813.

Cornwall J, Phillipson OT (1988) Afferent projections to the parafascicular thalamic nucleus of the rat, as shown by the retrograde transport of wheat germ agglutinin. Brain Res Bull 20:139-150.

Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA (1989a) Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. Ann Neurol 25:582-593.

Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA (1989b) Calcium currents in rat thalamocortical relay neurones: kinetic properties of the transient, low-threshold current. J Physiol 414:587-604.

Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA (1989c) Specific petit mal anticonvulsants reduce calcium currents in thalamic neurons. Neurosci Lett 98:74-78.

Crabtree JW, Collingridge GL, Isaac JT (1998) A new intrathalamic pathway linking modality-related nuclei in the dorsal thalamus. Nat Neurosci 1:389-394.

Crunelli V, Leresche N (2002) Block of Thalamic T-Type Ca(2+) Channels by Ethosuximide Is Not the Whole Story. Epilepsy Curr 2:53-56.

Cukiert A, Burattini JA, Cukiert CM, Argentoni-Baldochi M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA (2009) Centro-median stimulation yields additional seizure frequency and attention improvement in patients previously submitted to callosotomy. Seizure 18:588-592.

D

da Silva AV, Regondi MC, Cavalheiro EA, Spreafico R (2005) Disruption of cortical development as a consequence of repetitive pilocarpine-induced status epilepticus in rats. Epilepsia 46 Suppl 5:22-30.

Dahl D, Winson J (1986) Influence of neurons of the parafascicular region on neuronal transmission from perforant pathway through dentate gyrus. Brain Res 377:391-396.

Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C (1998) Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. Prog Neurobiol 55:27-57.

de Weerd A, de Haas S, Otte A, Trenite DK, van Erp G, Cohen A, de Kam M, van Gerven J (2004) Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. Epilepsia 45:1397-1404.

Dean P, Redgrave P, Westby GW (1989) Event or emergency? Two response systems in the mammalian superior colliculus. Trends Neurosci 12:137-147.

Deniau JM, Chevalier G (1992) The lamellar organization of the rat substantia nigra pars reticulata: distribution of projection neurons. Neuroscience 46:361-377.

Depaulis A (1992) The inhibitory control of the substantia nigra over generalized non-convulsive seizures in the rat. J Neural Transm Suppl 35:125-139.

Depaulis A (2003) Physiopathologie des crises d'épilepsie. Encycl Med Chir Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS; 17-044-R-10 10 p.

Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C (1994) Endogenous control of epilepsy: the nigral inhibitory system. Prog Neurobiol 42:33-52.

Depaulis A, Snead OC, 3rd, Marescaux C, Vergnes M (1989) Suppressive effects of intranigral injection of muscimol in three models of generalized non-convulsive epilepsy induced by chemical agents. Brain Res 498:64-72.

Depaulis A, Marescaux C, Liu Z, Vergnes M (1990a) The GABAergic nigro-collicular pathway is not involved in the inhibitory control of audiogenic seizures in the rat. Neurosci Lett 111:269-274.

Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C, Lannes B, Warter JM (1988) Evidence that activation of GABA receptors in the substantia nigra suppresses spontaneous spike-and-wave discharges in the rat. Brain Res 448:20-29.

Depaulis A, Vergnes M, Liu Z, Kempf E, Marescaux C (1990b) Involvement of the nigral output pathways in the inhibitory control of the substantia nigra over generalized non-convulsive seizures in the rat. Neuroscience 39:339-349.

Deransart C, Depaulis A (2002) The control of seizures by the basal ganglia? A review of experimental data. Epileptic Disord 4 Suppl 3:S61-72.

Deransart C, Depaulis A (2004) Le concept de contrôle nigral des épilepsies s'applique-t-il aux épilepsies partielles pharmacorésistantes ? . Epilepsies 16:75-82.

Deransart C, Marescaux C, Depaulis A (1996) Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. Neuroscience 71:721-728.

Deransart C, Vercueil L, Marescaux C, Depaulis A (1998) The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. Epilepsy Res 32:213-223.

Deransart C, Le-Pham BT, Hirsch E, Marescaux C, Depaulis A (2001) Inhibition of the substantia nigra suppresses absences and clonic seizures in audiogenic rats, but not tonic seizures: evidence for seizure specificity of the nigral control. Neuroscience 105:203-211.

Deransart C, Hellwig B, Heupel-Reuter M, Leger JF, Heck D, Lucking CH (2003) Single-unit analysis of substantia nigra pars reticulata neurons in freely behaving rats with genetic absence epilepsy. Epilepsia 44:1513-1520.

Deschenes M, Bourassa J, Doan VD, Parent A (1996) A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. Eur J Neurosci 8:329-343.

Destexhe A, Contreras D, Steriade M (1998) Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells. J Neurophysiol 79:999-1016.

Diehl B, LaPresto E, Najm I, Raja S, Rona S, Babb T, Ying Z, Bingaman W, Luders HO, Ruggieri P (2003) Neocortical temporal FDG-PET hypometabolism correlates with temporal lobe atrophy in hippocampal sclerosis associated with microscopic cortical dysplasia. Epilepsia 44:559-564.

Dolleman-Van Der Weel MJ, Witter MP (1996) Projections from the nucleus reuniens thalami to the entorhinal cortex, hippocampal field CA1, and the subiculum in the rat arise from different populations of neurons. J Comp Neurol 364:637-650.

Dolleman-Van der Weel MJ, Lopes da Silva FH, Witter MP (1997) Nucleus reuniens thalami modulates activity in hippocampal field CA1 through excitatory and inhibitory mechanisms. J Neurosci 17:5640-5650.

E

Eglen RM, Choppin A, Watson N (2001) Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. Trends Pharmacol Sci 22:409-414.

Eisenach JC (1999) Muscarinic-mediated analgesia. Life Sci 64:549-554.

Engel J, Jr. (1996a) Introduction to temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 26:141-150.

Engel J, Jr. (1996b) Surgery for seizures. N Engl J Med 334:647-652.

Engel J, Jr. (1998) Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. Neurology 51:1243-1244.

Engel J, Jr. (2001) Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? Neuroscientist 7:340-352.

Engel JJ, Williamson PD, Wieser HG (1997) Mesial temporal lobe epilepsy. In : A comprehensive textbook (Vol 1) ((Eds) JJeaTAP, ed)), Philadelphia : Lippincott-Raven press:2417-2426.

Erro E, Lanciego JL, Gimenez-Amaya JM (1999) Relationships between thalamostriatal neurons and pedunculopontine projections to the thalamus: a neuroanatomical tract-tracing study in the rat. Exp Brain Res 127:162-170.

F

Fahrner A, Kann G, Flubacher A, Heinrich C, Freiman TM, Zentner J, Frotscher M, Haas CA (2007) Granule cell dispersion is not accompanied by enhanced neurogenesis in temporal lobe epilepsy patients. Exp Neurol 203:320-332.

Feddersen B, Vercueil L, Noachtar S, David O, Depaulis A, Deransart C (2007) Controlling seizures is not controlling epilepsy: a parametric study of deep brain stimulation for epilepsy. Neurobiol Dis 27:292-300.

Feger J, Bevan M, Crossman AR (1994) The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. Neuroscience 60:125-132.

Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Cysyk BJ, McPherson R, Lesser RP, Gordon B, Schwerdt P, Rise M (1992) Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. Epilepsia 33:841-851.

Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M (2006) Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. J Clin Neurophysiol 23:4-20.

Franck JE, Pokorny J, Kunkel DD, Schwartzkroin PA (1995) Physiologic and morphologic characteristics of granule cell circuitry in human epileptic hippocampus. Epilepsia 36:543-558.

Freyaldenhoven TE, Ali SF, Schmued LC (1997) Systemic administration of MPTP induces thalamic neuronal degeneration in mice. Brain Res 759:9-17.

Frotscher M, Soriano E, Misgeld U (1994) Divergence of hippocampal mossy fibers. Synapse 16:148-160.

Fuentealba P, Steriade M (2005) The reticular nucleus revisited: intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. Prog Neurobiol 75:125-141.

Fujikawa DG (2003) Neuronal death in mesial temporal sclerosis: separating morphology from mechanism. Epilepsia 44:1607; author reply 1607-1608.

G

Gale K (1985) Mechanisms of seizure control mediated by gamma-aminobutyric acid: role of the substantia nigra. Fed Proc 44:2414-2424.

Gale K, Pazos A, Maggio R, Japikse K, Pritchard P (1993) Blockade of GABA receptors in superior colliculus protects against focally evoked limbic motor seizures. Brain Res 603:279-283.

Garant DS, Gale K (1987) Substantia nigra-mediated anticonvulsant actions: role of nigral output pathways. Exp Neurol 97:143-159.

Garcia-Cairasco N, Rossetti F, Oliveira JA, Furtado Mde A (2004) Neuroethological study of status epilepticus induced by systemic pilocarpine in Wistar audiogenic rats (WAR strain). Epilepsy Behav 5:455-463.

Giesler GJ, Jr., Menetrey D, Basbaum AI (1979) Differential origins of spinothalamic tract projections to medial and lateral thalamus in the rat. J Comp Neurol 184:107-126.

Glenn LL, Steriade M (1982) Discharge rate and excitability of cortically projecting intralaminar thalamic neurons during waking and sleep states. J Neurosci 2:1387-1404.

Groenewegen HJ, Berendse HW (1994) The specificity of the 'nonspecific' midline and intralaminar thalamic nuclei. Trends Neurosci 17:52-57.

Groenewegen HJ, Galis-de Graaf Y, Smeets WJ (1999) Integration and segregation of limbic cortico-striatal loops at the thalamic level: an experimental tracing study in rats. J Chem Neuroanat 16:167-185.

Grunwerg BS, Krauthamer GM (1992) Sensory responses of intralaminar thalamic neurons activated by the superior colliculus. Exp Brain Res 88:541-550.

Guerreiro C, Cendes F, Li LM, Jones-Gotman M, Andermann F, Dubeau F, Piazzini A, Feindel W (1999) Clinical patterns of patients with temporal lobe epilepsy and pure amygdalar atrophy. Epilepsia 40:453-461.

Guimaraes AP, Guimaraes FS, Prado WA (2000) Modulation of carbachol-induced antinociception from the rat periaqueductal gray. Brain Res Bull 51:471-478.

H

Haber SN (2003) The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. J Chem Neuroanat 26:317-330.

Habert MO, Huberfeld G (2008) [Ictal single photon computed tomography and SISCOM: methods and utility]. Neurochirurgie 54:226-230.

Hallanger AE, Levey AI, Lee HJ, Rye DB, Wainer BH (1987) The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. J Comp Neurol 262:105-124.

Hamani C, Lozano AM (2003) Physiology and pathophysiology of Parkinson's disease. Ann N Y Acad Sci 991:15-21.

Hamani C, Ewerton FI, Bonilha SM, Ballester G, Mello LE, Lozano AM (2004) Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. Neurosurgery 54:191-195; discussion 195-197.

Hamani C, Hodaie M, Chiang J, del Campo M, Andrade DM, Sherman D, Mirski M, Mello LE, Lozano AM (2008) Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus: effects of electrical stimulation on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. Epilepsy Res 78:117-123.

Handforth A, DeSalles AA, Krahl SE (2006) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. Epilepsia 47:1239-1241.

Harte SE, Hoot MR, Borszcz GS (2004) Involvement of the intralaminar parafascicular nucleus in muscarinic-induced antinociception in rats. Brain Res 1019:152-161.

Heck N, Garwood J, Loeffler JP, Larmet Y, Faissner A (2004) Differential upregulation of extracellular matrix molecules associated with the appearance of granule cell dispersion and mossy fiber sprouting during epileptogenesis in a murine model of temporal lobe epilepsy. Neuroscience 129:309-324.

Heinrich C, Nitta N, Flubacher A, Muller M, Fahrner A, Kirsch M, Freiman T, Suzuki F, Depaulis A, Frotscher M, Haas CA (2006) Reelin deficiency and displacement of mature neurons, but not neurogenesis, underlie the formation of granule cell dispersion in the epileptic hippocampus. J Neurosci 26:4701-4713.

Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM (2000a) Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. Brain 123 (Pt 7):1410-1421.

Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM (2000b) Degeneration of the centre median-parafascicular complex in Parkinson's disease. Ann Neurol 47:345-352.

Houser CR (1990) Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. Brain Res 535:195-204.

Houser CR (1999) Neuronal loss and synaptic reorganization in temporal lobe epilepsy. Adv Neurol 79:743-761.

Huberfeld G, Habert MO, Clemenceau S, Maksud P, Baulac M, Adam C (2006) Ictal brain hyperperfusion contralateral to seizure onset: the SPECT mirror image. Epilepsia 47:123-133.

Huguenard JR, McCormick DA (2007) Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. Trends Neurosci 30:350-356.

Hunter J, Jasper HH (1949) Effects of thalamic stimulation in unanaesthetised animals; the arrest reaction and petit mal-like seizures, activation patterns and generalized convulsions. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1:305-324.

I

Iadarola MJ, Gale K (1982) Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. Science 218:1237-1240.

Inoue K, Morimoto K, Sato K, Yamada N, Otsuki S (1992) Mechanisms in the development of limbic status epilepticus and hippocampal neuron loss: an experimental study in a model of status epilepticus induced by kindling-like electrical stimulation of the deep prepyriform cortex in rats. Acta Med Okayama 46:129-139.

Irvine DR (1980) Acoustic properties of neurons in posteromedial thalamus of cat. J Neurophysiol 43:395-408.

Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguiere F (2000) The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 48:614-623.

Ito S, Craig AD (2005) Vagal-evoked activity in the parafascicular nucleus of the primate thalamus. J Neurophysiol 94:2976-2982.

J

Jackson GD (1995) The diagnosis of hippocampal sclerosis: other techniques. Magn Reson Imaging 13:1081-1093.

Ji H, Shepard PD (2007) Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABA(A) receptor-mediated mechanism. J Neurosci 27:6923-6930.

Joel D, Weiner I (1994) The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. Neuroscience 63:363-379.

Johnston D, Brown TH (1981) Giant synaptic potential hypothesis for epileptiform activity. Science 211:294-297.

Jones EG (2001) The thalamic matrix and thalamocortical synchrony. Trends Neurosci 24:595-601.

Jones EG (2009) Synchrony in the interconnected circuitry of the thalamus and cerebral cortex. Ann N Y Acad Sci 1157:10-23.

Jones EG, Leavitt RY (1974) Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. J Comp Neurol 154:349-377.

K

Kaelber WW, Mitchell CL, Yarmat AJ, Afifi AK, Lorens SA (1975) Centrum-medianum--parafascicularis lesions and reactivity to noxious and non-noxious stimuli. Exp Neurol 46:282-290.

Kahane P, Huot JC, Hoffmann D, Lo Russo G, Benabid AL, Murani C (2001) Perisylvian cortex involvement in seizures affecting the temporal lobe. In : Avanzani G, Beaumanoir A, Murani C, eds Limbic seizure in children London: John Libbey&Compagny Ltd:115-127.

Kerkerian-Le Goff L, Bacci JJ, Jouve L, Melon C, Salin P (2009) Impact of surgery targeting the caudal intralaminar thalamic nuclei on the pathophysiological functioning of basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease. Brain Res Bull 78:80-84.

Kienzler F, Norwood BA, Sloviter RS (2009) Hippocampal injury, atrophy, synaptic reorganization, and epileptogenesis after perforant pathway stimulation-induced status epilepticus in the mouse. J Comp Neurol 515:181-196.

Kim JH, Im KC, Kim JS, Lee SA, Lee JK, Khang SK, Kang JK (2007) Ictal hyperperfusion patterns in relation to ictal scalp EEG patterns in patients with unilateral hippocampal sclerosis: a SPECT study. Epilepsia 48:270-277.

Kimura M, Minamimoto T, Matsumoto N, Hori Y (2004) Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system. Neurosci Res 48:355-360.

Kirouac GJ, Li S, Mabrouk G (2004) GABAergic projection from the ventral tegmental area and substantia nigra to the periaqueductal gray region and the dorsal raphe nucleus. J Comp Neurol 469:170-184.

Klemm WR (2004) Habenular and interpeduncularis nuclei: shared components in multiple-function networks. Med Sci Monit 10:RA261-273.

Kobayashi S, Nakamura Y (2003) Synaptic organization of the rat parafascicular nucleus, with special reference to its afferents from the superior colliculus and the pedunculopontine tegmental nucleus. Brain Res 980:80-91.

Kobow K, Jeske I, Hildebrandt M, Hauke J, Hahnen E, Buslei R, Buchfelder M, Weigel D, Stefan H, Kasper B, Pauli E, Blumcke I (2009) Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. J Neuropathol Exp Neurol 68:356-364.

Kohling R, Lucke A, Straub H, Speckmann EJ, Tuxhorn I, Wolf P, Pannek H, Oppel F (1998) Spontaneous sharp waves in human neocortical slices excised from epileptic patients. Brain 121 (Pt 6):1073-1087.

Kolmac CI, Mitrofanis J (1997) Organisation of the reticular thalamic projection to the intralaminar and midline nuclei in rats. J Comp Neurol 377:165-178.

Kolomiets BP, Deniau JM, Glowinski J, Thierry AM (2003) Basal ganglia and processing of cortical information: functional interactions between trans-striatal and trans-subthalamic circuits in the substantia nigra pars reticulata. Neuroscience 117:931-938.

Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P (2002) Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. Mov Disord 17 Suppl 3:S188-197.

Krauss JK, Pohle T, Weigel R, Burgunder JM (2002) Deep brain stimulation of the centre median-parafascicular complex in patients with movement disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72:546-548.

Krauthamer GM, Krol JG, Grunwerg BS (1992) Effect of superior colliculus lesions on sensory unit responses in the intralaminar thalamus of the rat. Brain Res 576:277-286.

Krout KE, Loewy AD (2000) Parabrachial nucleus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. J Comp Neurol 428:475-494.

Krout KE, Belzer RE, Loewy AD (2002) Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. J Comp Neurol 448:53-101.

Krout KE, Loewy AD, Westby GW, Redgrave P (2001) Superior colliculus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. J Comp Neurol 431:198-216.

Kubova H, Moshe SL (1994) Experimental models of epilepsy in young animals. J Child Neurol 9 Suppl 1:S3-11.

Kuisle M, Wanaverbecq N, Brewster AL, Frere SG, Pinault D, Baram TZ, Luthi A (2006) Functional stabilization of weakened thalamic pacemaker channel regulation in rat absence epilepsy. J Physiol 575:83-100.

Kwan P, Brodie MJ (2005) Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. Epilepsia 46:224-235.

L

Lacey CJ, Bolam JP, Magill PJ (2007) Novel and distinct operational principles of intralaminar thalamic neurons and their striatal projections. J Neurosci 27:4374-4384.

Lado FA (2006) Chronic bilateral stimulation of the anterior thalamus of kainate-treated rats increases seizure frequency. Epilepsia 47:27-32.

Lanciego JL, Gonzalo N, Castle M, Sanchez-Escobar C, Aymerich MS, Obeso JA (2004) Thalamic innervation of striatal and subthalamic neurons projecting to the rat entopeduncular nucleus. Eur J Neurosci 19:1267-1277.

Lanciego JL, Rodriguez-Oroz MC, Blesa FJ, Alvarez-Erviti L, Guridi J, Barroso-Chinea P, Smith Y, Obeso JA (2008) Lesion of the centromedian thalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. Mov Disord 23:708-715.

Le Duigou C, Bouilleret V, Miles R (2008) Epileptiform activities in slices of hippocampus from mice after intra-hippocampal injection of kainic acid. J Physiol 586:4891-4904.

Lehmann H, Ebert U, Loscher W (1998) Amygdala-kindling induces a lasting reduction of GABA-immunoreactive neurons in a discrete area of the ipsilateral piriform cortex. Synapse 29:299-309.

Llinas RR, Steriade M (2006) Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. J Neurophysiol 95:3297-3308.

Llinas RR, Leznik E, Urbano FJ (2002) Temporal binding via cortical coincidence detection of specific and nonspecific thalamocortical inputs: a voltage-dependent dye-imaging study in mouse brain slices. Proc Natl Acad Sci U S A 99:449-454.

Loddenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezai AR, Dinner DS, Montgomery EB, Jr., Luders HO (2001) Deep brain stimulation in epilepsy. J Clin Neurophysiol 18:514-532.

Lohman RJ, Liu L, Morris M, O'Brien TJ (2005) Validation of a method for localised microinjection of drugs into thalamic subregions in rats for epilepsy pharmacological studies. J Neurosci Methods 146:191-197.

Loiseau P, Jallon P (1995) [Drug-resistant epilepsy in adults]. Rev Neurol (Paris) 151:295-306.

Longo BM, Mello LE (1998) Supragranular mossy fiber sprouting is not necessary for spontaneous seizures in the intrahippocampal kainate model of epilepsy in the rat. Epilepsy Res 32:172-182.

Loscher W (1997) Animal models of intractable epilepsy. Prog Neurobiol 53:239-258.

Lurton D, El Bahh B, Sundstrom L, Rougier A (1998) Granule cell dispersion is correlated with early epileptic events in human temporal lobe epilepsy. J Neurol Sci 154:133-136.

Lurton D, Sundstrom L, Brana C, Bloch B, Rougier A (1997) Possible mechanisms inducing granule cell dispersion in humans with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 26:351-361.

M

Ma HC, Dohi S, Wang YF, Ishizawa Y, Yanagidate F (2001) The antinociceptive and sedative effects of carbachol and oxycodone administered into brainstem pontine reticular formation and spinal subarachnoid space in rats. Anesth Analg 92:1307-1315.

Macdonald RL (1988) Anticonvulsant drug actions on neurons in cell culture. J Neural Transm 72:173-183.

Macdonald RL (1989) Antiepileptic drug actions. Epilepsia 30 Suppl 1:S19-28; discussion S64-18.

Magloczky Z, Freund TF (1993) Selective neuronal death in the contralateral hippocampus following unilateral kainate injections into the CA3 subfield. Neuroscience 56:317-335.

Malpeli JG (1999) Reversible inactivation of subcortical sites by drug injection. J Neurosci Methods 86:119-128.

Margerison JH, Corsellis JA (1966) Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. Brain 89:499-530.

Marini G, Pianca L, Tredici G (1996) Thalamocortical projection from the parafascicular nucleus to layer V pyramidal cells in frontal and cingulate areas of the rat. Neurosci Lett 203:81-84.

Marini G, Tredici G, Mancia M (1998) Abolition of the neocortically monitored theta rhythm after ibotenic acid lesion of the parafascicular nucleus in behaving rats. Sleep Res Online 1:128-131.

Marini G, Pianca L, Tredici G (1999) Descending projections arising from the parafascicular nucleus in rats: trajectory of fibers, projection pattern and mapping of terminations. Somatosens Mot Res 16:207-222.

Mathern GW, Kuhlman PA, Mendoza D, Pretorius JK (1997) Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. J Neuropathol Exp Neurol 56:199-212.

Matsumoto N, Minamimoto T, Graybiel AM, Kimura M (2001) Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. J Neurophysiol 85:960-976.

Mazarati A, Bragin A, Baldwin R, Shin D, Wilson C, Sankar R, Naylor D, Engel J, Wasterlain CG (2002) Epileptogenesis after self-sustaining status epilepticus. Epilepsia 43 Suppl 5:74-80.

Mazarati AM, Wasterlain CG, Sankar R, Shin D (1998) Self-sustaining status epilepticus after brief electrical stimulation of the perforant path. Brain Res 801:251-253.

McHaffie JG, Stanford TR, Stein BE, Coizet V, Redgrave P (2005) Subcortical loops through the basal ganglia. Trends Neurosci 28:401-407.

McIntyre DC, Stuckey GN, Stokes KA (1982) Effects of amygdala lesions on dorsal hippocampus kindling in rats. Exp Neurol 75:184-190.

McLean MJ, Macdonald RL (1983) Multiple actions of phenytoin on mouse spinal cord neurons in cell culture. J Pharmacol Exp Ther 227:779-789.

McNamara JO, Morrisett R, Nadler JV (1992) Recent advances in understanding mechanisms of the kindling model. Adv Neurol 57:555-560.

McNamara JO, Galloway MT, Rigsbee LC, Shin C (1984) Evidence implicating substantia nigra in regulation of kindled seizure threshold. J Neurosci 4:2410-2417.

Meeren HK, Veening JG, Moderscheim TA, Coenen AM, van Luijtelaar G (2009) Thalamic lesions in a genetic rat model of absence epilepsy: dissociation between spike-wave discharges and sleep spindles. Exp Neurol 217:25-37.

Meier R, Haussler U, Aertsen A, Deransart C, Depaulis A, Egert U (2007) Short-term changes in bilateral hippocampal coherence precede epileptiform events. Neuroimage 38:138-149.

Mello LE, Cavalheiro EA, Tan AM, Kupfer WR, Pretorius JK, Babb TL, Finch DM (1993) Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: cell loss and mossy fiber sprouting. Epilepsia 34:985-995.

Mengual E, de las Heras S, Erro E, Lanciego JL, Gimenez-Amaya JM (1999) Thalamic interaction between the input and the output systems of the basal ganglia. J Chem Neuroanat 16:187-200.

Meurs A, Clinckers R, Ebinger G, Michotte Y, Smolders I (2006) Substantia nigra is an anticonvulsant site of action of topiramate in the focal pilocarpine model of limbic seizures. Epilepsia 47:1519-1535.

Minamimoto T, Kimura M (2002) Participation of the thalamic CM-Pf complex in attentional orienting. J Neurophysiol 87:3090-3101.

Mirski MA, Rossell LA, Terry JB, Fisher RS (1997) Anticonvulsant effect of anterior thalamic high frequency electrical stimulation in the rat. Epilepsy Res 28:89-100.

Morimoto K, Goddard GV (1987) The substantia nigra is an important site for the containment of seizure generalization in the kindling model of epilepsy. Epilepsia 28:1-10.

Mormann F, Kreuz T, Andrzejak RG, David P, Lehnertz K, Elger CE (2003) Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. Epilepsy Res 53:173-185.

Moruzzi G, Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1:455-473.

Moruzzi G, Magoun HW (1995) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. 1949. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 7:251-267.

Mouroux M, Feger J (1993) Evidence that the parafascicular projection to the subthalamic nucleus is glutamatergic. Neuroreport 4:613-615.

Mouroux M, Hassani OK, Feger J (1995) Electrophysiological study of the excitatory parafascicular projection to the subthalamic nucleus and evidence for ipsi- and contralateral controls. Neuroscience 67:399-407.

Mouroux M, Hassani OK, Feger J (1997) Electrophysiological and Fos immunohistochemical evidence for the excitatory nature of the parafascicular projection to the globus pallidus. Neuroscience 81:387-397.

Munari C, Hoffmann D, Francione S, Kahane P, Tassi L, Lo Russo G, Benabid AL (1994) Stereo-electroencephalography methodology: advantages and limits. Acta Neurol Scand Suppl 152:56-67, discussion 68-59.

N

Nadler JV, Perry BW, Cotman CW (1978) Intraventricular kainic acid preferentially destroys hippocampal pyramidal cells. Nature 271:676-677.

Nail-Boucherie K, Le-Pham BT, Gobaille S, Maitre M, Aunis D, Depaulis A (2005) Evidence for a role of the parafascicular nucleus of the thalamus in the control of epileptic seizures by the superior colliculus. Epilepsia 46:141-145.

Nakamura Y, Otake K, Tokuno H (2006) The parafascicular nucleus relays spinal inputs to the striatum: an electron microscope study in the rat. Neurosci Res 56:73-79.

Nazer F, Dickson CT (2009) Slow oscillation state facilitates epileptiform events in the hippocampus. J Neurophysiol 102:1880-1889.

Neckelmann D, Amzica F, Steriade M (1998) Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. III. Synchronizing mechanisms. J Neurophysiol 80:1480-1494.

Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K, Van Laere K, Palmini A, Van Billoen H, Dupont P (2006) Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Neuroimage 32:684-695.

Newman DB, Ginsberg CY (1994) Brainstem reticular nuclei that project to the thalamus in rats: a retrograde tracer study. Brain Behav Evol 44:1-39.

Niedermeyer E (1999) A concept of consciousness. Ital J Neurol Sci 20:7-15.

Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG (2004) Is the persistent sodium current a specific target of anti-absence drugs? Neuroreport 15:1049-1052.

Niquet J, Jorquera I, Faissner A, Ben-Ari Y, Represa A (1995) Gliosis and axonal sprouting in the hippocampus of epileptic rats are associated with an increase of tenascin-C immunoreactivity. J Neurocytol 24:611-624.

Nissinen J, Pitkanen A (2007) Effect of antiepileptic drugs on spontaneous seizures in epileptic rats. Epilepsy Res 73:181-191.

Nitta N, Heinrich C, Hirai H, Suzuki F (2008) Granule cell dispersion develops without neurogenesis and does not fully depend on astroglial cell generation in a mouse model of temporal lobe epilepsy. Epilepsia 49:1711-1722.

Nolte MW, Loscher W, Gernert M (2006) Pedunculopontine neurons are involved in network changes in the kindling model of temporal lobe epilepsy. Neurobiol Dis 23:206-218.

O

Obenaus A, Esclapez M, Houser CR (1993) Loss of glutamate decarboxylase mRNA-containing neurons in the rat dentate gyrus following pilocarpine-induced seizures. J Neurosci 13:4470-4485.

Okada R, Negishi N, Nagaya H (1989) The role of the nigrotegmental GABAergic pathway in the propagation of pentylenetetrazol-induced seizures. Brain Res 480:383-387.

Okazaki MM, Evenson DA, Nadler JV (1995) Hippocampal mossy fiber sprouting and synapse formation after status epilepticus in rats: visualization after retrograde transport of biocytin. J Comp Neurol 352:515-534.

Okazaki MM, Molnar P, Nadler JV (1999) Recurrent mossy fiber pathway in rat dentate gyrus: synaptic currents evoked in presence and absence of seizure-induced growth. J Neurophysiol 81:1645-1660.

Olney JW, Rhee V, Ho OL (1974) Kainic acid: a powerful neurotoxic analogue of glutamate. Brain Res 77:507-512.

Oppenheim C, Dormont D, Hasboun D, Bazin B, Samson S, Lehericy S, Baulac M, Marsault C (1999) Bilateral mesial temporal sclerosis: MRI with high-resolution fast spin-echo and fluid-attenuated inversion-recovery sequences. Neuroradiology 41:471-479.

Orieux G, Francois C, Feger J, Yelnik J, Vila M, Ruberg M, Agid Y, Hirsch EC (2000) Metabolic activity of excitatory parafascicular and pedunculopontine inputs to the subthalamic nucleus in a rat model of Parkinson's disease. Neuroscience 97:79-88.

P

Pallud J, Devergnas A, Chabardes S, Depaulis A (2008) [Animal models to develop surgery of focal epilepsies?]. Neurochirurgie 54:128-134.

Pare D, Smith Y, Parent A, Steriade M (1988) Projections of brainstem core cholinergic and non-cholinergic neurons of cat to intralaminar and reticular thalamic nuclei. Neuroscience 25:69-86.

Parent A, Hazrati LN (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res Brain Res Rev 20:91-127.

Patel S, Millan MH, Meldrum BS (1987) Neurotransmission in the pedunculopontine nucleus and pilocarpine-induced motor limbic seizures in rats. Neurosci Lett 74:243-249.

Pavlides C, Aoki C, Chen JS, Bailey WH, Winson J (1987) Differential glucose utilization in the parafascicular region during slow-wave sleep, the still-alert state and locomotion. Brain Res 423:399-402.

Paz JT, Deniau JM, Charpier S (2005) Rhythmic bursting in the cortico-subthalamo-pallidal network during spontaneous genetically determined spike and wave discharges. J Neurosci 25:2092-2101.

Paz JT, Chavez M, Saillet S, Deniau JM, Charpier S (2007) Activity of ventral medial thalamic neurons during absence seizures and modulation of cortical paroxysms by the nigrothalamic pathway. J Neurosci 27:929-941.

Peschanski M, Besson JM (1984) A spino-reticulo-thalamic pathway in the rat: an anatomical study with reference to pain transmission. Neuroscience 12:165-178.

Petrof I, Sherman SM (2009) Synaptic properties of the mammillary and cortical afferents to the anterodorsal thalamic nucleus in the mouse. J Neurosci 29:7815-7819.

Pinault D (1996) A novel single-cell staining procedure performed in vivo under electrophysiological control: morpho-functional features of juxtacellularly labeled thalamic cells and other central neurons with biocytin or Neurobiotin. J Neurosci Methods 65:113-136.

Pinault D (2003) Cellular interactions in the rat somatosensory thalamocortical system during normal and epileptic 5-9 Hz oscillations. J Physiol 552:881-905.

Pinault D (2004) The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. Brain Res Brain Res Rev 46:1-31.

Pinault D, Deschenes M (1998) Projection and innervation patterns of individual thalamic reticular axons in the thalamus of the adult rat: a three-dimensional, graphic, and morphometric analysis. J Comp Neurol 391:180-203.

Pinault D, Vergnes M, Marescaux C (2001) Medium-voltage 5-9-Hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy: in vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons. Neuroscience 105:181-201.

Pinault D, Leresche N, Charpier S, Deniau JM, Marescaux C, Vergnes M, Crunelli V (1998) Intracellular recordings in thalamic neurones during spontaneous spike and wave discharges in rats with absence epilepsy. J Physiol 509 (Pt 2):449-456.

Pollard H, Khrestchatisky M, Moreau J, Ben-Ari Y, Represa A (1994) Correlation between reactive sprouting and microtubule protein expression in epileptic hippocampus. Neuroscience 61:773-787.

Proper EA, Oestreicher AB, Jansen GH, Veelen CW, van Rijen PC, Gispen WH, de Graan PN (2000) Immunohistochemical characterization of mossy fibre sprouting in the hippocampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. Brain 123 (Pt 1):19-30.

R

Racine R (1978) Kindling: the first decade. Neurosurgery 3:234-252.

Racine RJ (1972) Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. After-discharge threshold. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 32:269-279.

Raedt R, Van Dycke A, Van Melkebeke D, De Smedt T, Claeys P, Wyckhuys T, Vonck K, Wadman W, Boon P (2009) Seizures in the intrahippocampal kainic acid epilepsy model: characterization using long-term video-EEG monitoring in the rat. Acta Neurol Scand 119:293-303.

Raju DV, Shah DJ, Wright TM, Hall RA, Smith Y (2006) Differential synaptology of vGluT2-containing thalamostriatal afferents between the patch and matrix compartments in rats. J Comp Neurol 499:231-243.

Raos V, Bentivoglio M (1993) Crosstalk between the two sides of the thalamus through the reticular nucleus: a retrograde and anterograde tracing study in the rat. J Comp Neurol 332:145-154.

Redgrave P, Marrow L, Dean P (1992) Topographical organization of the nigrotectal projection in rat: evidence for segregated channels. Neuroscience 50:571-595.

Reep RL, Goodwin GS, Corwin JV (1990) Topographic organization in the corticocortical connections of medial agranular cortex in rats. J Comp Neurol 294:262-280.

Represa A, Le Gall La Salle G, Ben-Ari Y (1989a) Hippocampal plasticity in the kindling model of epilepsy in rats. Neurosci Lett 99:345-350.

Represa A, Robain O, Tremblay E, Ben-Ari Y (1989b) Hippocampal plasticity in childhood epilepsy. Neurosci Lett 99:351-355.

Represa A, Niquet J, Pollard H, Ben-Ari Y (1995) Cell death, gliosis, and synaptic remodeling in the hippocampus of epileptic rats. J Neurobiol 26:413-425.

Riban V, Bouilleret V, Pham-Le BT, Fritschy JM, Marescaux C, Depaulis A (2002) Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. Neuroscience 112:101-111.

Rodrigo S, Oppenheim C, Leclerc X, Soto-Ares G, Pruvo JP, Meder JF (2008) [Structural MRI in adult partial epilepsy]. Neurochirurgie 54:191-196.

Rogawski MA, Loscher W (2004) The neurobiology of antiepileptic drugs. Nat Rev Neurosci 5:553-564.

Rosenfeld JP, Holzman BS (1978) Effects of morphine on medial thalamic and medial bulboreticular aversive stimulation thresholds. Brain Res 150:436-440.

S

Salin P, Kachidian P (1998) Thalamo-striatal deafferentation affects preproenkephalin but not preprotachykinin gene expression in the rat striatum. Brain Res Mol Brain Res 57:257-265.

Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, Fritz B, Eisenberg B, Biondi T, O'Connor J, Kobylarz EJ, Farris S, Machado A, McCagg C, Plum F, Fins JJ, Rezai AR (2007) Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. Nature 448:600-603.

Schmahmann JD (2003) Vascular syndromes of the thalamus. Stroke 34:2264-2278.

Schmidt D, Elger CE (2004) What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? Epilepsy Behav 5:627-635.

Seidenbecher T, Pape HC (2001) Contribution of intralaminar thalamic nuclei to spike-and-wave-discharges during spontaneous seizures in a genetic rat model of absence epilepsy. Eur J Neurosci 13:1537-1546.

Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M (1998) Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology 51:1256-1262.

Sharma AK, Reams RY, Jordan WH, Miller MA, Thacker HL, Snyder PW (2007) Mesial temporal lobe epilepsy: pathogenesis, induced rodent models and lesions. Toxicol Pathol 35:984-999.

Shehab S, Simkins M, Dean P, Redgrave P (1995) The dorsal midbrain anticonvulsant zone--I. Effects of locally administered excitatory amino acids or bicuculline on maximal electroshock seizures. Neuroscience 65:671-679.

Shehab S, McGonigle D, Hughes DI, Todd AJ, Redgrave P (2005) Anatomical evidence for an anticonvulsant relay in the rat ventromedial medulla. Eur J Neurosci 22:1431-1444.

Sherman SM, Guillery RW (1998) On the actions that one nerve cell can have on another: distinguishing "drivers" from "modulators". Proc Natl Acad Sci U S A 95:7121-7126.

Shi LH, Luo F, Woodward D, Chang JY (2006) Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata exerts long lasting suppression of amygdala-kindled seizures. Brain Res 1090:202-207.

Shibley H, Smith BN (2002) Pilocarpine-induced status epilepticus results in mossy fiber sprouting and spontaneous seizures in C57BL/6 and CD-1 mice. Epilepsy Res 49:109-120.

Slaght SJ, Paz T, Mahon S, Maurice N, Charpier S, Deniau JM (2002) Functional organization of the circuits connecting the cerebral cortex and the basal ganglia: implications for the role of the basal ganglia in epilepsy. Epileptic Disord 4 Suppl 3:S9-22.

Slaght SJ, Paz T, Chavez M, Deniau JM, Mahon S, Charpier S (2004) On the activity of the corticostriatal networks during spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy. J Neurosci 24:6816-6825.

Sloviter RS (1987) Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. Science 235:73-76.

Sloviter RS (1991) Feedforward and feedback inhibition of hippocampal principal cell activity evoked by perforant path stimulation: GABA-mediated mechanisms that regulate excitability in vivo. Hippocampus 1:31-40.

Smith AD, Bolam JP (1990) The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. Trends Neurosci 13:259-265.

Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. Neuroscience 86:353-387.

Smith Y, Raju DV, Pare JF, Sidibe M (2004) The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. Trends Neurosci 27:520-527.

Smith Y, Raju D, Nanda B, Pare JF, Galvan A, Wichmann T (2009) The thalamostriatal systems: anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states. Brain Res Bull 78:60-68.

So NK (1991) Depth electrode studies in mesial temporal lobe epilepsy. In : Epilepsy surgery Luders H ed:371-384.

Sommer C, Roth SU, Kiessling M (2001) Kainate-induced epilepsy alters protein expression of AMPA receptor subunits GluR1, GluR2 and AMPA receptor binding protein in the rat hippocampus. Acta Neuropathol 101:460-468.

Spanedda F, Cendes F, Gotman J (1997) Relations between EEG seizure morphology, interhemispheric spread, and mesial temporal atrophy in bitemporal epilepsy. Epilepsia 38:1300-1314.

Spencer SS, Guimaraes P, Katz A, Kim J, Spencer D (1992) Morphological patterns of seizures recorded intracranially. Epilepsia 33:537-545.

Sperk G (1994) Kainic acid seizures in the rat. Prog Neurobiol 42:1-32.

Sperk G, Lassmann H, Baran H, Kish SJ, Seitelberger F, Hornykiewicz O (1983) Kainic acid induced seizures: neurochemical and histopathological changes. Neuroscience 10:1301-1315.

Starr MS (1996) The role of dopamine in epilepsy. Synapse 22:159-194.

Steriade M (2003) The corticothalamic system in sleep. Front Biosci 8:d878-899.

Steriade M, Glenn LL (1982) Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from midbrain reticular core. J Neurophysiol 48:352-371.

Steriade M, Amzica F (1994) Dynamic coupling among neocortical neurons during evoked and spontaneous spike-wave seizure activity. J Neurophysiol 72:2051-2069.

Steriade M, Contreras D (1995) Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. J Neurosci 15:623-642.

Steriade M, Timofeev I (2003) Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. Neuron 37:563-576.

Steriade M, Amzica F (2003) Sleep oscillations developing into seizures in corticothalamic systems. Epilepsia 44 Suppl 12:9-20.

Steriade M, Dossi RC, Nunez A (1991) Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. J Neurosci 11:3200-3217.

Steriade M, Amzica F, Neckelmann D, Timofeev I (1998) Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. II. Extra- and intracellular patterns. J Neurophysiol 80:1456-1479.

Su HS, Bentivoglio M (1990) Thalamic midline cell populations projecting to the nucleus accumbens, amygdala, and hippocampus in the rat. J Comp Neurol 297:582-593.

Sugimoto T, Hattori T, Mizuno N, Itoh K, Sato M (1983) Direct projections from the centre median-parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. J Comp Neurol 214:209-216.

Sundstrom LE, Mitchell J, Wheal HV (1993) Bilateral reorganisation of mossy fibres in the rat hippocampus after a unilateral intracerebroventricular kainic acid injection. Brain Res 609:321-326.

Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L (1989) Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. Ann Neurol 26:321-330.

Sutula TP, Golarai G, Cavazos J (1992) Assessing the functional significance of mossy fiber sprouting. Epilepsy Res Suppl 7:251-259.

Suzuki F, Junier MP, Guilhem D, Sorensen JC, Onteniente B (1995) Morphogenetic effect of kainate on adult hippocampal neurons associated with a prolonged expression of brain-derived neurotrophic factor. Neuroscience 64:665-674.

Suzuki F, Makiura Y, Guilhem D, Sorensen JC, Onteniente B (1997) Correlated axonal sprouting and dendritic spine formation during kainate-induced neuronal morphogenesis in the dentate gyrus of adult mice. Exp Neurol 145:203-213.

Swanson LW (1982) The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. Brain Res Bull 9:321-353.

T

Takebayashi S, Hashizume K, Tanaka T, Hodozuka A (2007a) The effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal cortical seizure status in rats. Epilepsia 48:348-358.

Takebayashi S, Hashizume K, Tanaka T, Hodozuka A (2007b) Anti-convulsant effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal limbic seizure in rats. Epilepsy Res 74:163-170.

Taylor RB, Wennberg RA, Lozano AM, Sharpe JA (2000) Central nystagmus induced by deep-brain stimulation for epilepsy. Epilepsia 41:1637-1641.

Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, Kubu CS, Wiebe S (2006) Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. Neurology 66:1490-1494.

Timofeev I, Grenier F, Steriade M (2002a) The role of chloride-dependent inhibition and the activity of fast-spiking neurons during cortical spike-wave electrographic seizures. Neuroscience 114:1115-1132.

Timofeev I, Bazhenov M, Sejnowski T, Steriade M (2002b) Cortical hyperpolarization-activated depolarizing current takes part in the generation of focal paroxysmal activities. Proc Natl Acad Sci U S A 99:9533-9537.

Truong L, Allbutt HN, Coster MJ, Kassiou M, Henderson JM (2009) Behavioural effects of a selective NMDA NR1A/2B receptor antagonist in rats with unilateral 6-OHDA+parafascicular lesions. Brain Res Bull 78:91-96.

Tsumori T, Yokota S, Ono K, Yasui Y (2002) Synaptic organization of GABAergic projections from the substantia nigra pars reticulata and the reticular thalamic nucleus to the parafascicular thalamic nucleus in the rat. Brain Res 957:231-241.

Tsumori T, Yokota S, Ono K, Yasui Y (2003) Nigrothalamostriatal and nigrothalamocortical pathways via the ventrolateral parafascicular nucleus. Neuroreport 14:81-86.

Turak B, Kehrli P, Pallud J, Devaux B (2008) [Corticectomy: technical considerations]. Neurochirurgie 54:287-296.

Turski L, Cavalheiro EA, Czuczwar SJ, Turski WA, Kleinrok Z (1987) The seizures induced by pilocarpine: behavioral, electroencephalographic and neuropathological studies in rodents. Pol J Pharmacol Pharm 39:545-555.

Turski L, Ikonomidou C, Turski WA, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA (1989) Review: cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy. Synapse 3:154-171.

Turski WA, Cavalheiro EA, Bortolotto ZA, Mello LM, Schwarz M, Turski L (1984) Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis. Brain Res 321:237-253.

U

Usui N, Maesawa S, Kajita Y, Endo O, Takebayashi S, Yoshida J (2005) Suppression of secondary generalization of limbic seizures by stimulation of subthalamic nucleus in rats. J Neurosurg 102:1122-1129.

V

Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ (2002) The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. Brain Res Brain Res Rev 39:107-140.

van Groen T, Wyss JM (1990) The postsubicular cortex in the rat: characterization of the fourth region of the subicular cortex and its connections. Brain Res 529:165-177.

Velasco AL, Wilson CL, Babb TL, Engel J, Jr. (2000a) Functional and anatomic correlates of two frequently observed temporal lobe seizure-onset patterns. Neural Plast 7:49-63.

Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD (2007a) Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. Epilepsia 48:1895-1903.

Velasco AL, Velasco F, Jimenez F, Velasco M, Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Fanghanel G, Boleaga B (2006) Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia 47:1203-1212.

Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G (1987) Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. Epilepsia 28:421-430.

Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jimenez F (1993) Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: I. Clinical seizures and paroxysmal EEG activity. Epilepsia 34:1052-1064.

Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Marquez I (2001a) Stimulation of the central median thalamic nucleus for epilepsy. Stereotact Funct Neurosurg 77:228-232.

Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Menez D, Rocha L (2001b) Electrical stimulation for epilepsy: stimulation of hippocampal foci. Stereotact Funct Neurosurg 77:223-227.

Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jimenez F, Marquez I, Rise M (1995) Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies. Epilepsia 36:63-71.

Velasco F, Velasco AL, Velasco M, Jimenez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G (2007b) Deep brain stimulation for treatment of the epilepsies: the centromedian thalamic target. Acta Neurochir Suppl 97:337-342.

Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Brito F, Rise M, Carrillo-Ruiz JD (2000b) Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. Neurosurgery 47:295-304; discussion 304-295.

Velasco M, Velasco F, Velasco AL (2001c) Centromedian-thalamic and hippocampal electrical stimulation for the control of intractable epileptic seizures. J Clin Neurophysiol 18:495-513.

Velasco M, Brito F, Jimenez F, Gallegos M, Velasco AL, Velasco F (1998) Effect of fentanyl and naloxone on a thalamic induced painful response in intractable epileptic patients. Stereotact Funct Neurosurg 71:90-102.

Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Jimenez F, Brito F, Marquez I (2000c) Acute and chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus: modulation of reticulo-cortical systems and predictor factors for generalized seizure control. Arch Med Res 31:304-315.

Velasco M, Eugenia-Diaz-de Leon A, Marquez I, Brito F, Carrillo-Ruiz JD, Velasco AL, Velasco F (2002) Temporo-spatial correlations between scalp and centromedian thalamic EEG activities of stage II slow wave sleep in patients with generalized seizures of the cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. Clin Neurophysiol 113:25-32.

Velisek L, Veliskova J, Moshe SL (2002) Electrical stimulation of substantia nigra pars reticulata is anticonvulsant in adult and young male rats. Exp Neurol 173:145-152.

Veliskova J, Velisek L, Nunes ML, Moshe SL (1996) Developmental regulation of regional functionality of substantial nigra GABAA receptors involved in seizures. Eur J Pharmacol 309:167-173.

Vercelli A, Marini G, Tredici G (2003) Anatomical organization of the telencephalic connections of the parafascicular nucleus in adult and developing rats. Eur J Neurosci 18:275-289.

Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C, Bressand K, Marescaux C, Depaulis A, Benabid AL (1998) High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. Epilepsy Res 31:39-46.

Vertes RP (1991) A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. J Comp Neurol 313:643-668.

Vesper J, Steinhoff B, Rona S, Wille C, Bilic S, Nikkhah G, Ostertag C (2007) Chronic high-frequency deep brain stimulation of the STN/SNr for progressive myoclonic epilepsy. Epilepsia 48:1984-1989.

Vonck K, Boon P, Achten E, De Reuck J, Caemaert J (2002) Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 52:556-565.

Voutsinos-Porche B, Koning E, Kaplan H, Ferrandon A, Guenounou M, Nehlig A, Motte J (2004) Temporal patterns of the cerebral inflammatory response in the rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. Neurobiol Dis 17:385-402.

W

Weigel R, Krauss JK (2004) Center median-parafascicular complex and pain control. Review from a neurosurgical perspective. Stereotact Funct Neurosurg 82:115-126.

Werhahn KJ, Landvogt C, Klimpe S, Buchholz HG, Yakushev I, Siessmeier T, Muller-Forell W, Piel M, Rosch F, Glaser M, Schreckenberger M, Bartenstein P (2006) Decreased dopamine D2/D3-receptor binding in temporal lobe epilepsy: an [18F]fallypride PET study. Epilepsia 47:1392-1396.

White H (2003) Preclinical development of antiepileptic drugs : past, present, and future directions. Epilepsia 44:2-8.

Wichert-Ana L, Velasco TR, Terra-Bustamante VC, Araujo D, Jr., Junior VA, Kato M, Leite JP, Assirati JA, MacHado HR, Bastos AC, Sakamoto AC (2001) Typical and atypical perfusion patterns in periictal SPECT of patients with unilateral temporal lobe epilepsy. Epilepsia 42:660-666.

Wieser HG (2004) ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia 45:695-714.

Wisden W, Laurie DJ, Monyer H, Seeburg PH (1992) The distribution of 13 GABAA receptor subunit mRNAs in the rat brain. I. Telencephalon, diencephalon, mesencephalon. J Neurosci 12:1040-1062.

Wouterlood FG, Saldana E, Witter MP (1990) Projection from the nucleus reuniens thalami to the hippocampal region: light and electron microscopic tracing study in the rat with the anterograde tracer Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. J Comp Neurol 296:179-203.

Wyckhuys T, Geerts PJ, Raedt R, Vonck K, Wadman W, Boon P (2009) Deep brain stimulation for epilepsy: knowledge gained from experimental animal models. Acta Neurol Belg 109:63-80.

Wyss JM, Swanson LW, Cowan WM (1979) A study of subcortical afferents to the hippocampal formation in the rat. Neuroscience 4:463-476.

Y

Yamasaki DS, Krauthamer GM, Rhoades RW (1986) Superior collicular projection to intralaminar thalamus in rat. Brain Res 378:223-233.

Yasukawa T, Kita T, Xue Y, Kita H (2004) Rat intralaminar thalamic nuclei projections to the globus pallidus: a biotinylated dextran amine anterograde tracing study. J Comp Neurol 471:153-167.

Young RF, Jacques DS, Rand RW, Copcutt BC, Vermeulen SS, Posewitz AE (1995) Technique of stereotactic medial thalamotomy with the Leksell Gamma Knife for treatment of chronic pain. Neurol Res 17:59-65.

Z

Zhang H, Rosenberg HC, Tietz EI (1991) Anticonvulsant actions and interaction of GABA agonists and a benzodiazepine in pars reticulata of substantia nigra. Epilepsy Res 8:11-20.

ARTICLES SCIENTIFIQUES

Journal section: *Neurobiology of Disease*, regular article

Involvement of the thalamic parafascicular nucleus in mesial temporal lobe epilepsy

Abbreviated title:
Parafascicular control of temporal lobe epilepsy

Mélanie LANGLOIS[1], Pierre Olivier POLACK[3], Hélène BERNARD[1], Olivier DAVID[2], Stéphane CHARPIER[3], Antoine DEPAULIS[1] and Colin DERANSART[1]*

Grenoble Institut des Neurosciences, Inserm U 836-UJF-CEA-CHU, Grenoble, France
[1]Equipe 9: Dynamique des Réseaux Synchrones Epileptiques
[2]Equipe 5: Neuroimagerie Fonctionnelle & Métabolique
[3] *Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UPMC/INSERM UMR-S 975; CNRS UMR 7225, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

* Corresponding author:
Grenoble - Institut des Neurosciences
Université Joseph Fourier
Centre de recherche Inserm U 836-UJF-CEA-CHU
Equipe 9: *Dynamique des Réseaux Synchrones Epileptiques*
Bâtiment Edmond J. Safra
Domaine de la Merci
38706 La Tronche Cedex
Tél.:+33 (0) 4 56 52 06 56 Fax : +33 (0) 4 56 52 06 57
colin.deransart@ujf-grenoble.fr

Number of figures : 7 Number of tables : 1 Number of pages: 44
Number of words for Abstract : 248/ Introduction : 488/ Discussion : 1588

Keywords : Mesial temporal lobe epilepsy, Animal model, Parafascicular nucleus, Electrophysiology, High-frequency stimulation, Intracerebral microinjections

Acknowledgements : This work was supported by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, the Agence Nationale de la Recherche (ANR-06-NEURO-005-01) and the Région Rhone-Alpes (Cluster Handicap, Vieillissement et Neurosciences). We thank Dr. Isabelle Guillemain for critical reading of this manuscript and Anne-Marie Godeheu for histological processing. ML received a PhD fellowship from the Ministère Français de la Recherche.

Abstract:

Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is characterized by focal seizures, associated with hippocampal sclerosis and often resistance to antiepileptic drugs. The parafascicular nucleus (PF) of the thalamus is involved in the generation of physiological oscillatory rhythms. It receives excitatory inputs from the cortex and inhibitory inputs from the basal ganglia, a system implicated in the control of epileptic seizures. The aim of this study was to examine the involvement of the PF in the occurrence of Hippocampal Paroxysmal Discharges (HPD) in a chronic animal model of MTLE.

We recorded the local field potential (LFP) and the extra and intracellular activity of hippocampal and PF neurons during spontaneous HPD *in vivo*. The end of the HPD was concomitant with a slow repolarisation in hippocampal neurons leading to an electrical silence. In contrast, it was associated in the PF with a transient increase in the power of the 10-20 Hz band in LFP and a depolarization of PF neurons resulting in a sustained firing.

We tested the role of the PF in the control of HPD by single 130-Hz electrical stimulation of this nucleus and bilateral intra-PF injection of NMDA and $GABA_A$ antagonist and agonist. High-frequency PF stimulation interrupted ongoing HPD at intensity devoid of behavioral effects. NMDA antagonist and $GABA_A$ agonist suppressed hippocampal discharges in a dose-dependent way, whereas NMDA agonist and $GABA_A$ antagonist increased HPD.

Altogether these data suggest that the PF nucleus plays a role in the modulation of MTLE seizures.

Abbreviations:
- DBS: deep brain stimulation
- dPSPs: depolarizing post synaptic potentials
- EEG: electroencephalogram
- HFS: high-frequency stimulation
- HPD: hippocampal paroxysmal discharges
- KA: kainic acid
- LFP: local field potential
- MTLE: mesial temporal lobe epilepsy
- nRT: thalamic reticular nucleus
- PF: parafascicular nucleus
- SNr: substantia nigra pars reticulata

Introduction

The parafascicular nucleus (PF) of rodents, also called centro-median/parafascicular complex (CM/PF) in primates, belongs to the intralaminar system of the thalamus. Its input-output connectivity confers to this structure a key position to interfere with both cortical and basal ganglia functions. Indeed, PF receives afferent fibers from the somatosensory and motor cortices, reticular thalamic nucleus (nRT), zona incerta, entopeduncular nucleus, substantia nigra pars reticulata (SNr), mesencephalic reticular formation and pedunculopontine nucleus, and sends glutamatergic projections to motor, somatosensory and entorhinal cortices and to subcortical targets, such as the striatum, subthalamic nucleus and SNr (Berendse and Groenewegen, 1991; Groenewegen and Berendse, 1994; Mouroux et al., 1995; Deschênes et al., 1996; Van der Werf et al., 2002; Smith et al., 2004). PF participates to cognitive (sleep wake cycle, reward mechanisms), sensory and motor processes (Pavlides et al., 1987; Van der Werf et al., 2002; Saadé et al., 2007) as well as sensorimotor coordination (Liu et al., 2008). Recent clinical studies showed that deep brain stimulation (DBS) of the CM/PF improves behavioral and motor processes in patients with traumatic brain injuries (Schiff et al., 2007) and has therapeutical effects in severe generalized epileptic syndromes (Velasco et al., 2000, 2001, 2002, 2006). However, its effect on epilepsies such as the mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) has never been tested (Cendes et al., 2002). MTLE is a focal epilepsy syndrom, with recurrent seizures mostly confined to the hippocampus and ipsilateral temporal lobe. Its is associated with a unilateral hippocampal sclerosis, characterized by an extensive neuronal loss in the CA1 and CA3 regions and the hilus of the dentate gyrus, a reactive gliosis and strong neuroplasticity (Engel, 1996; Wieser, 2004). Most patients with MTLE become resistant to antiepileptic drugs (Engel, 1996; Cendes et al., 2002) and surgical resection of the sclerotic temporal lobe has become an alternative therapy (Ojemann et al., 1987; Chabardes et al., 2005).

Here, we tested the hypothesis that the PF could control focal epileptic seizures, using a recently characterized mouse model of MTLE. In this model,

unilateral intrahippocampal injection of kainic acid (KA) initially induces a non-convulsive focal status epilepticus, followed by a latent period of about two weeks, during which recurrent spontaneous hippocampal paroxysmal discharges (HPD) and hippocampal sclerosis progressively develop (Suzuki et al., 1995; Riban et al., 2002). Hippocampal seizures sporadically spread to the cerebral cortex and are resistant to most antiepileptic drugs (Riban et al., 2002). Altogether, this murine model reproduces most of electroclinical, histological and pharmacological features of MTLE. In order to examine the correlated changes occurring in the networks and neurons of PF and hippocampus during MLTE, we performed in this model *in vivo* local field potential (LFP) recordings, as well as extra- and intracellular recordings from the hippocampus and PF nucleus. The putative remote control of hippocampal seizures by the PF nucleus was further investigated by testing the effects of 130-Hz stimulations and pharmacological manipulations of this nucleus on the occurrence of hippocampal paroxysms.

Materials and Methods

Animals

Experiments were performed on 63 eight-week old C57Bl/6 male mice (Janvier, Le-Genest-St-Isle, France) weighing 26-35g, housed in individual cages with food and water *ad libitum* and kept in a 12h/12h light-dark cycle. All animal experimentations were carried out in accordance with the rules of the European Committee Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC) and all procedures were approved by the local department of the veterinarian services for the use and care of animals (agreement #380612) as well as by the ethical committee of our institutes. All efforts were made to minimize animal suffering and reduce the number of animals used in each series of experiments.

Freely moving experiments

Mice were stereotaxically injected under general anesthesia (Chloral Hydrate 4% in NaCl 0.9%, 10 mL/kg i.p.) with 50 nL of a 20 mM solution of kainic acid (KA, Sigma, Lyon, France) in 0.9% NaCl (i.e., 1 nmol) into the right dorsal hippocampus (antero-posterior (AP) = -1.9, medio-lateral (ML) = -1.5, dorso-ventral (DV) = -2 mm) with bregma as the reference (Paxinos and Franklin, 2001), using a stainless steel cannula (outer diameter, 0.28 mm, Cortat SA, Courrendlin, Switzerland) connected to a 0.5-μL micro-syringe (Hamilton, Bonaduz, Switzerland) via PE20 tubing filled with distilled water. Each injection was performed over 1 min using a micro-pump (CMA/100, Carnegie Medicin, Stockholm, Sweden) as in previous reports (Riban et al., 2002; Heinrich et al., 2006). At the end of the injection, the cannula was left in place for an additional 1-min period to limit reflux along the cannula track.

After intrahippocampal injection, all mice were implanted with (i) two monopolar surface electrodes placed over the left and right frontoparietal cortex for pharmacological experiments or bipolar electrode within the right frontal sensorimotor cortex (AP = +1.4, ML = -1.6, DV = -2 mm from Bregma) for signal analysis; (ii) a monopolar electrode placed over the cerebellum (reference electrode) and (iii) a bipolar electrode inserted into the injected hippocampus. The electrodes

were made of stainless steel wire isolated by polyester (diameter, 0.125mm) (FE245840, Goodfellow, Lille, France). They were inserted in the skull above the cortex and the cerebellum. The bipolar electrode was formed of two twisted polyester insulated stainless steel wires. It was aimed at the right hippocampus with the same coordinates as for the injection site.

For recordings or stimulations within the PF, mice were implanted bilaterally with bipolar electrodes (AP = -2.3, ML = ± 0.6, DV = -3.7 mm from Bregma). For local drug applications, they were implanted with stainless steel injection guide-cannulae (o.d., 0.40 mm; i.d., 0.3 mm, Phymep, Paris, France) (AP = -2.3, ML = ±0.6, DV = -2.6 mm from bregma). These guide-cannulae were positioned 1.1 mm above the target areas. Stainless-steel stylets (o.d., 0.27mm, Cortat, Switzerland) were inserted into the guide-cannulae to keep their patency. All the electrodes were soldered to a female microconnector (BLR150Z, Fischer Elektronik, Lüdenscheid, Germany) fixed to the skull by cyanolytic glue and dental acrylic cement. Animals were allowed a week for recovery after surgery.

In vivo extra- and intracellular recording experiments

Extra- (single-unit) and intracellular recordings were performed *in vivo* from 10 adult (12–16 weeks old) C57B6 male mice, four weeks after they received an intrahippocampal injection of KA. Animals were initially anaesthetized with chloral hydrate (Chloral Hydrate 4% in NaCl 0.9%, 10 mL/kg i.p.). A cannula was then inserted into the trachea, and the animal was placed in a stereotaxic frame. Wounds and pressure points were repeatedly (every 2 h) infiltrated with lidocaine (2%). Once the surgical procedures had been completed (see below), mice were maintained in a narcotized and sedated state by injections of fentanyl (3 $\mu g.kg^{-1}$, i.p.; Janssen-Cilag, Issy-les-Moulinaux, France) and haloperidol (600 $\mu g\ kg^{-1}$, i.p.; Janssen-Cilag, Issy-les-Moulinaux, France) repeated every 20-30 min (Charpier et al. 1999; Slaght et al., 2002). To obtain long-lasting stable intracellular recordings, mice were immobilized with *D*-Tubocurarine (0.2 mg, i.p. every hour; Sigma, Paris, France) and artificially ventilated. The degree of anesthesia was assessed by continuously monitoring the LFPs and heart rate, and additional doses of fentanil, haloperidol and *D*-Tubocurarine

were administrated at the slightest change toward an awaked pattern. Body temperature was maintained (36.5–37.5°C) with a homeothermic blanket. At the end of the experiments, animals received an overdose of sodium pentobarbital (60 mg/kg, i.p. ; Doléthal, Centravet, Lapalisse, France).

Electrophysiological recordings and analysis

For standard local field potentials recordings (LFPs), animals were placed in Plexiglas boxes (14x14x24.5 cm) for habituation at least one hour before recordings. LFPs were recorded in awake freely moving animals using a digital acquisition system (Coherence 3NT; Deltamed, Paris, France) with a sampling rate of 256 Hz and analog band-pass filtering between 1 Hz and 90 Hz. Each animal was recorded at regular intervals (three times/week) for 1 month after KA injection to monitor the progressive development of HPD (i.e., epileptogenesis) and their stabilization and recurrence (i.e., chronic phase) as described previously (Riban et al., 2002). Only animals showing reproducible and recurrent HPD were used in this study.
For the quantification of seizures reproducibility, the number, mean and cumulative duration of hippocampal discharges were measured every week during three 20-min periods and then averaged. For local drug applications the number, mean and cumulative duration of hippocampal discharges were measured during three and six 20-min periods before and after local drug application, respectively. For PF electrical stimulation experiments, animals were recorded for one hour before the stimulation sessions. During the recording and stimulation sessions, the mice were continuously watched to detect changes in their behavior.

Mice were directly connected to a miniature headstage preamplifier (MPA8I, Multi Channel Systems, Reutlingen, Germany) and signals were amplified, filtered (2000x, bandpass 1 Hz-5 kHz; FA32I, Multi Channel Systems) and stored to hard disk (16 bit ADC, 2 kHz sampling frequency; CED Power1401, CED, Cambridge, UK) using the Spike2 software.
Time-frequency analysis of 36 HPD and concomitant right PF and sensorimotor cortex activity collected in 6 freely moving mice was performed using an in-house

developed toolbox for dynamical analysis of intracerebral LFP. The amplitude (square-root of power) of oscillatory activity between 1 and 60 Hz was obtained using standard time-frequency analysis based on the Morlet wavelet transform (Le Van Quyen et al., 2001). The first and last spikes of each discharge were used to define its onset and termination, respectively. Time window of analysis of each discharge was defined to contain six seconds before HPD onset and after HPD termination. For each frequency, the amplitude was computed on 7 periods length sliding time-window, providing an effective frequency specific time resolution. Time-frequency sampling of the time frequency plane was 50 ms/1Hz. Time-frequency data were normalized using the standard procedure: for each frequency, the mean of the baseline was subtracted to the data and then demeaned data were divided by the standard deviation of the baseline. Baseline was defined as the four seconds preceding each HPD. Finally, the typical time-frequency pattern of recorded HPD was defined as the median value over HPD of the normalized time-frequency charts computed as such. Before median averaging, time-frequency charts were resampled linearly on an arbitrary time scale to normalize HPD duration.

Neurons from the hippocampus, presumably located within the CA1 region, were recorded within 1 mm of the LFP electrode at the following coordinates: 2.3 mm posterior to the Bregma, 0.6 mm lateral to the midline, and 1.5-2mm under the cortical surface. Intra- and extracellular recordings of thalamic neurons were made from the PF nucleus ipsilateral to the injected hippocampus, at the following stereotaxic coordinates: 2.3 mm posterior to the Bregma, 0.6 mm lateral to the midline, and 2.75-3.75mm ventral to the brain surface. In all experiments, the intracellular or single-unit extracellular recordings were simultaneously performed with the corresponding ipsilateral hippocampal LFP.

Intracellular recordings were obtained with glass micropipettes filled with 2M potassium acetate (50-70 MΩ) and the reference electrode was placed in a muscle at the opposite side of the head. For single-unit extracellular recordings and juxtacellular labeling (see below), glass electrodes were filled with 0.5 M NaCl and 1.7% neurobiotin (10–20 MΩ ; Vector Laboratories, Burlingame, CA).

Intracellular recordings were obtained under current-clamp conditions using the active bridge mode of an Axoclamp-2B amplifier (Axon Instruments, Union City, CA, USA). Data were digitized with a sampling rate of 10 kHz (intracellular and extracellular signals), or 1 kHz (LFP) for off-line analysis. Measurements of apparent membrane input resistance and time constant were based on the linear electrical cable theory applied to an idealized isopotential neuron (Rall, 1969). Membrane input resistance was assessed by measurement of the mean ($n \geq 10$) membrane potential change at the end of hyperpolarizing current pulses of –0.4 nA (200 ms duration, applied every 1.25 s), and the membrane time constant was the time taken for the membrane potential to reach 63% of its final value. Average membrane potential of hippocampal and thalamic neurons was determined from the average membrane potential of all interictal periods. When a tip potential was recorded after termination of the intracellular recording, the membrane potential values were corrected accordingly. The amplitude of action potentials was calculated as the potential difference between their voltage threshold, measured as the membrane potential at which the dV/dt exceeded 10 V s^{-1} (Mahon et al., 2003), and the peak of the spike waveform. Numerical values are given as means ± s.d unless stated otherwise.
Cumulative histograms of the binned action potential discharge of extracellularly recorded neurons were performed by first encoding in time the position of the peak of LFP spikes and action potentials in two separate channels using the memory buffer function, then using the "stimulus histogram" function of the Spike 2 software (CED Software; Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK).

Morphological identification of recorded PF neurons

Extracellularly recorded neurons were labeled by juxtacellular injection of neurobiotin (Pinault, 1996). Briefly, positive current pulses (1–8 nA; 200 ms) were applied at a frequency of 2.5 Hz through the bridge circuit of the amplifier. The current was slowly increased while the electrode was advanced toward the neuron in 1 µm steps (LSS-1000 Inchworm Motor Positioning System; Burleigh Instruments, Fishers, NY) until the cell discharge was driven by the injected current. Current pulses were applied for a 10–30 min period to obtain a reliable labeling of neuronal processes. At

1–2 h after the injection, the animal received a lethal dose of pentobarbital and was perfused via the ascending aorta with 200 ml of 0.3% glutaraldehyde and 4% paraformaldehyde in phosphate buffer (PB), 0.1 M, pH 7.4. Brains were postfixed for 2 h in the same fixative solution without glutaraldehyde and then immersed in 30% sucrose PB at 4°C until sectioning. Frozen sections of fixed brains were cut at 50–70 μm in the frontal plane and serially collected in PB. After several rinses in PB, neurobiotin was revealed by incubation of the sections in the avidin–biotin peroxidase complex (1 : 100; Vector Laboratories) in PB containing 0.3% Triton X-100 for at least 12 h at 4°C. Incubated sections where washed in PB (two times for 10 min) before immersion in a solution containing 0.005% 3,3′-diaminobenzidine tetrahydrochloride (Sigma, St Louis, MO, USA), 0.4% nickel-ammonium sulfate, and 0.0006% H_2O_2. After several washes in PB, sections were mounted on gelatin-coated slides, counterstained with safarin, and dehydrated through alcohol to xylene for light microscopic examination. The location of labeled neurons within the PF thalamic nucleus was confirmed using the atlas of Paxinos and Franklin (2001).

Intracerebral electrical stimulations

All stimulations were performed with a Grass S88H stimulator (Grass Technologies, West Warwick, USA) delivering square current pulses of constant current. After a reference period of 60 min, the animals equipped with bipolar intra-PF electrodes received 5-s single-shock electrical stimulations applied within the first 2-s of a HPD onset. The parameters used (frequency = 130Hz, monophasic mode, pulse width = 60 μs) were determined according to previous stimulation studies of other structures (e.g., SNr, subthalamic nucleus) showing suppressive effects on epileptic seizures (Vercueil et al., 1998; Velisek et al., 2002; Deransart et al., 2004; Feddersen et al., 2007). Additional trials were made with 20-Hz stimulations. The stimulation intensity was progressively increased from 5 μA to 150 μA by 5-μA steps, with at least 1 min interval between two stimulations, until the observation of (i) HPD interruption, defined as the return to baseline of hippocampus activity within 2 sec following stimulation onset for at least 15 seconds (= antiepileptic threshold); (ii) head upright orientation or limb movement (= behavioral threshold) or (iii) cloni of the limbs or

contralateral whole body turning around the axis (= motor threshold) (Deransart et al., 2004). Such thresholds were determined for different modes of stimulation (referential vs. bipolar; unilateral vs. bilateral).

Intra-parafascicular drug applications

CGP40116 (D-(E)-2-amino-4-methyl-5-phosphono-3-pentanoic acid, Ciba Geigy), NMDA (N-methyl-D-aspartate, Sigma), muscimol (5-aminomethyl-3-hydroxyisoxazole, Sigma), and picrotoxine (Sigma) were dissolved in NaCl 0.9%, aliquoted and kept frozen at -80°C.

After a 60-min reference period of LFPs recording, animals were gently handled and received within 1 min a bilateral injection of (i) 2 or 4 pmoles (10 or 20 μM) of CGP40116, a competitive inhibitor of NMDA glutamatergic receptors, (ii) 17.5 or 35 pmoles of muscimol, a $GABA_A$ receptors agonist, (iii) 5 or 10 pmoles of NMDA, the glutamatergic NMDA receptors agonist, (iv) 2.5 or 5 pmoles of picrotoxin, a $GABA_A$ receptors antagonist, in a volume of 200 nL/side. These compounds and the doses used were determined according to previous studies in other animal models of epilepsy (Deransart et al., 1996; 1998; 1999; Nail-Boucherie et al., 2005). Injection cannulae (o.d., 0.28mm) were connected to a 10 μL Hamilton microsyringe moved by a micro-pump (CMA/100, Carnegie Medicin, Stockholm, Sweden). Each animal received the drug and the vehicle (NaCl 0.9%) according to a latin-square design with at least 48h between 2 injections. Each mouse was thus used as its own control and was injected a maximum of 4 times. LFP activity was then recorded for 120 minutes. The animals were continuously watched to detect any behavioral effects induced by the drug injection.

Histology

Upon completion of each freely moving experiment, the animals were killed with an overdose of pentobarbital (60 mg/kg, i.p.; Doléthal, Centravet, Lapalisse, France) and their brains were removed, frozen and cut in 20-µm coronal sections. These

sections were stained with cresyl violet and each recording, stimulation or injection site was localized with reference to the atlas of Paxinos and Franklin (Paxinos & Franklin, 2001). Only data from animals with (i) correct location of the hippocampal electrode; (ii) correct histological feature in the injected hippocampus (Riban et al., 2002) and (iii) injection or stimulation sites located within the boundaries of the PF were kept in statistical analyses.

Statistics

For the follow-up of HPD stability, data were expressed as mean ± SEM of cumulative duration, mean duration and number of HPD per 20-min periods. The data collected at different weeks after KA injection, were compared using a non-parametric analysis of variance for related samples (Friedman test). Paired comparisons between two time-points were done using a non-parametric test for related samples (Wilcoxon test) (Siegel, 1956).

For deep brain stimulation experiments, thresholds were expressed as mean ± SEM and were compared using the non-parametric tests of Kruskal–Wallis and Mann–Whitney when independent groups were concerned (localization study, comparisons between modes of stimulation) or using the non-parametric tests of Friedman and Wilcoxon for related samples (comparisons between parameters of stimulations, comparison between periods).

For local drug application experiments, data were expressed as mean ± SEM of percentage of cumulative duration, mean duration and number of HPD per 20-min periods, compared with vehicle condition (NaCl, 100%). Within each period, the means between test conditions were compared using a non-parametric analysis of variance (Friedman test). Then, paired comparisons versus control conditions (vehicle only) were performed using a non-parametric test for related samples (Wilcoxon test).

Statistical analysis was performed with SigmaStat 3.0 (SPSS, Chicago, IL). The significance level for all statistical analysis was set at $p<0.05$.

Results

1. *Correlated changes in hippocampus, PF nucleus and sensorimotor cortex local field potentials during hippocampal paroxysmal discharges*

Recurrent hippocampal paroxysmal discharges (HPD) (Fig.1A) were observed in the ipsilateral hippocampus two weeks after KA injection and were recorded thereafter during the 6-week duration of the study. These discharges generally occurred at rest and were associated with behavioral arrest and/or mild facial automatisms, as previously described (Heinrich et al., 2006; Meier et al., 2007; Riban et al., 2002). In between HPD, isolated spikes or bursts of 3-4 spikes were observed in the hippocampus. Only occasionally, a propagation of the paroxystic activity to the cerebral cortex, leading to a generalized clonic seizure, was recorded. The stability of HPD was first assessed in 9 mice from 2 to 7 weeks after KA injection using the mean and cumulated duration as well as the number of HPD by 20 min periods. These variables were found very stable over the 6 weeks, with no significant statistical differences (Table 1).

We performed time-frequency power analysis (Fig.1) of LFPs recorded in the hippocampus, PF nucleus and sensorimotor cortex of freely moving mice displaying established recurrent HPD (n=36 HPD from 6 mice, 28±5 days after KA injection) (Fig.1A). Oscillatory hippocampal activities were mostly below 40 Hz (Fig.1B) with two distinct time-dependent behaviors: (i) hippocampal LFP power drastically increased in the 2-10 Hz frequency band at the beginning of the HPD and then progressively decreased and, (ii) a weaker increase of power was also observed between 20 and 40 Hz which was maintained throughout the HPD (Fig.1B top left map, 1C). In the PF (n=36 HPD from 6 mice) and the sensorimotor cortex (n=28 HPD from 3 mice), a progressive increase of synchronous oscillatory activity was detected between 5 and 20 Hz (Fig.1B and 1C). The power averaged in this frequency-band reached its maximum value in the PF just upon termination of the HPD (Fig.1C). This increase of synchronous oscillatory activity was then further analyzed (Fig.1B right panel maps) and a transient increase in the 10-20Hz band was

found to occur during the last second of the HPD. Such dynamic changes in LFP activity were not observed in the hippocampus.

These data show that although no paroxysmal-like activity was found in the PF during HPD, the specific electrical changes observed in this structure suggests a functional link between PF and hippocampus during HPD.

2. *Intracellular activities of hippocampal neurons during spontaneous HPD in vivo*

To further understand the relationships between hippocampal and PF neuronal activity, we determined the neuronal substrate of HPD by simultaneously recording hippocampal LFPs and intracellular activities. Recorded hippocampal neurons were located in the CA1 region of the epileptic hippocampus in the vicinity (1mm) of the KA injection site. These neurons had electrical membrane properties and intrinsic firing patterns similar to those previously described from CA1 pyramidal neurons recorded from normal rats *in vivo* (Henze and Buzsáki, 2001) and KA-treated mice *in vitro* (Le Duigou et al. 2008). Their action potential had an amplitude of 63.5 ± 4.5 mV (n = 8 cells), a duration of 1.3 ± 0.5 ms (n = 8 cells), a voltage threshold of -51.6 ± 7.1 mV (n = 8 cells) and was followed by a high-amplitude afterhyperpolarization (10.6 ± 7.4 mV, n = 8 cells) (Fig. 2A). Membrane input resistance and membrane time constant were of 31.1 ± 14.8 MΩ and 3.9 ± 2.4 ms, respectively (n = 8 cells) (Fig.2A). In response to injection of suprathreshold current pulses, hippocampal cells discharged repetitively with a tonic and regular firing pattern (Fig.2A).

In absence of paroxysmal activity in the corresponding LFP, hippocampal neurons were highly polarized, with a mean membrane potential of -78.1 ± 9.6 mV (n = 8 cells), and displayed small-amplitude bursts of depolarizing postsynaptic potentials (dPSPs) that remained, in the vast majority of the cells (7 out of 8), subthreshold for action potential generation (Fig.2B1, arrow). The remaining neuron showed a moderate background spontaneous firing of 1.76 Hz.

The occurrence of interictal-like activities, which consisted in single or short clusters (2-5 paroxysmal events) of high-voltage sharp waves, as described previously (Riban

et al., 2002), was coincident in hippocampal cells with an increase in both duration and amplitude, of the grouped dPSPs (Fig.2B1, crossed arrow). A progressive temporal summation (lasting 0.5-1 s) of these interictal excitatory synaptic events (Fig.2B2, arrow) could eventually lead to a sustained depolarization (up to 33.7 ± 9.2 mV; n = 126 interictal events from 8 cells) generating bursts of action potentials (13.4 ± 5.3 action potentials; n = 126 interictal events from 8 cells) (Fig.2B2). These paroxysmal depolarizing shifts slowly decayed within 3.3 ± 1.5 sec (n = 126 interictal events; 8 cells).

HPD were characterized in the LFP by the repetition of high-voltage biphasic sharp waves (44.0 ± 14.4 waves; n = 58 HPD from 8 cells) (Fig.2C, D), lasting 16.9 ± 7.6 s and having an interval frequency (2.9 ± 1.3 Hz) similar to that calculated from behaving KA-treated mice (see Table1). Contrasting with the interictal discharges, the start of HPD was concomitant with an abrupt (Fig. 2C, inset) and large (33.6 ± 8.2 mV; n = 58 HPD from 8 cells) depolarization, arising from a relatively quiescent membrane potential and causing a burst of action potentials (Fig.2C, D). This initial ictal neuronal event was followed by a sustained membrane depolarization of 19.2 ± 6.9 mV (n = 58 HPD from 8 cells), which was maintained throughout the HPD (Fig.2C, D). This prolonged depolarization was mostly crowned by repeated sharp depolarizing potentials, which occurred from the decay phase of the preceding one and generated a cluster of action potentials (4.0 ± 1.8 action potentials, n = 58 epileptic HPD from 8 cells). At the end of the HPD, hippocampal neurons slowly repolarized, within 6.3 ± 3.6 s (n = 58 HPD from 8 cells), toward their interictal membrane potential.

These findings provide, to our knowledge, the first *in vivo* intracellular description of the interictal and ictal events occurring in the hippocampus of a mouse model of MTLE.

3. *Intracellular activity of PF neurons during HPD*

To investigate the functional coupling between hippocampus and thalamic PF nucleus during HPD, we performed *in vivo* intracellular recordings of PF neurons, simultaneously with LFP activities in the ipsilateral CA1 region. The 5 recorded

neurons, from 5 different mice, had a membrane resistance of 29.7 ± 9.3 MΩ and a membrane time constant of 10.5 ± 3.7 ms (Fig.3A). Their action potentials had an amplitude of 58.1 ± 6.8 mV, a duration of 0.9 ± 0.3 ms and were followed by an after-hyperpolarization of large amplitude (9.2 ± 4.4 mV) (Fig.3A). When applied from the resting potential, suprathreshold current pulses elicited sustained tonic firing (Fig.3A). Moreover, membrane hyperpolarization, induced by injection of negative current, was immediately followed by a small post-anodal depolarization generating action potentials (Fig.3A). Altogether, these electrical membrane properties were consistent with those classically described in thalamocortical cells (Jahnsen and Llinás, 1984).

During interictal periods, the intracellular activity of PF neurons was characterized by a sustained barrage of high-frequency, small amplitude, depolarizing synaptic potentials, corresponding to a mean membrane potential of -58.5 ± 3.8 mV (n = 161 interictal periods from 5 neurons). This background synaptic activity caused an irregular discharge of action potentials, with a mean frequency of 7.9 ± 7.0 Hz (n = 5 neurons) (Fig.3B, C).

The intracellular activity of PF neurons (n = 3) was clearly affected by the occurrence of HPD. The onset of hippocampal paroxysms was correlated with a slight hyperpolarization of PF neurons and a transient decrease in the mean firing rate (Fig. 3B, C), which could lead to a complete interruption in cell discharge. A striking finding was the robust increase in PF neurons firing that coincided with the termination of HPD (Fig.3B, C). This sustained excitation had a duration of 3.0 ± 1.8 sec (n = 27 from 3 cells) and resulted in a mean firing rate of 17.7 ± 9.5 Hz (Fig.3B, C). Similar exacerbated activities in PF neurons could be also observed immediately after interictal discharges in the hippocampal LFPs (result not shown). Continuous injection of negative DC currents revealed that these discharges in PF neurons at the end of the seizure were due to a sustained membrane depolarization sculpted by the temporal summation of high-frequency dPSPs (Fig.3, D).

This data confirms and extends the correlated changes found in the thalamic LFPs as a function of the different phases of the HPD, and further indicates a mirror-like firing activity in hippocampal and thalamic cells.

4. *Extracellular activity of PF neurons during HPD*

To further extend the statistical analysis of the functional relationships between hippocampus and PF nucleus during HPD, we then recorded the spontaneous activity of PF neurons in KA-treated mice by extracellular recordings of 30 single units from 7 mice. Recorded cells, which were morphologically identified by juxtacellular injection of neurobiotin (see Materials and Methods), were located within the PF nucleus (Fig.4A1). We could discriminate two populations of PF cells according to their distinctive patterns of electrical activity which were affected, or not, by the occurrence of HPD. However, all PF neurons showed an arrhythmic spontaneous spike activity (2.9 ± 0.53 Hz) during the interictal periods (Fig.4A2, A3).

The first sub-population of PF cells (Fig.4A2, n=19), the activity of which was changed during HPD, had a mean firing frequency during interictal periods of 3.04 ± 0.77 Hz (from 0.1 to 9.48 Hz,). During interictal clusters of isolated spikes (interictal discharges ; Fig.4B1, B2) and HPD (Fig.4B3, B4), the firing rate of this set of thalamic neurons decreased, reaching the mean value of 2.4 ± 0.6 Hz (range, 0 – 4.89 Hz, n = 375 interictal clusters of isolated spikes) and 1.44 ± 0.28 Hz (range, 0 – 4.2 Hz, n = 131 HPD), respectively. The transition between interictal clusters of isolated spikes or HPD and post-ictal periods was characterized in these PF cells by a drastic increase in their firing rate (Fig.4B2, B4), the end of hippocampal paroxysms being concomitant with an abrupt and transient excitation of these neurons. Before this increase of firing rate, the mean discharge frequency of PF thalamic cells during hippocampal paroxysmal events was 2.5 ± 0.26 Hz, whereas the rebound of excitation had a mean frequency of 11 ± 0.68 Hz and lasted 2.02 ± 0.12 sec (n=102 interictal clusters of isolated spikes and HPD, 19 cells). This increase in the firing rate of PF cells concomitant with the end of hippocampal events was statistically significant ($p<0.001$, Mann-Whitney rank sum test).

The second category of PF cells (n = 11), which were also located within the boundaries of the PF nucleus, did not show any significant change in their firing rate between ictal and interictal periods (interictal mean frequency: 2 ± 0.63 Hz, range: 0.084 – 6.58 Hz; mean frequency during clusters of isolated spikes: 2.53 ± 0.8 Hz,

range: 0.054 – 8.88 Hz; mean frequency during HPD: 3 ± 0.85 Hz, range: 0.86 – 7.34 Hz ; n = 11 cells).

Finally, 13 neurons located outside the PF (e.g : ventral posteromedial, centrolateral or posterior thalamic nuclei) were recorded in the same conditions and their firing pattern did not show any detectable correlation with hippocampal LFP and was not modified by the occurrence of HPD (interictal mean frequency: 3.25 ± 1.15 Hz, range: 0.031 – 13.6 Hz; mean frequency during clusters of isolated spikes: 3.83 ± 1.3 Hz, range: 0.67 – 15.1 Hz ; mean frequency during HPD: 2.75 ± 0.85 Hz, range : 0.62 – 9.4 Hz ; n = 13 cells).

Altogether, our intra- and extracellular recordings from the PF demonstrate that the firing pattern of most of PF neurons is drastically modified by the occurrence of HPD.

5. Suppressive effect of high-frequency stimulation (HFS) of the PF nucleus

To test the hypothesis of a role of the PF in the control of HPD, we then examined the effects of HFS of this structure. Such stimulations are now commonly used for DBS in human patients and are suggested to result in an overall suppression of the local neuronal activity (McIntyre et al., 2004), although this effect is very much debated (e.g., Gradinaru et al., 2009). In this experiment, we tested single ipsilateral, contralateral or bilateral 5-s stimulations of the PF using either monophasic and bipolar modes (frequency = 130-HZ, pulse width = 60 μs) in 18 mice. In a few mice, the effects of lower frequency (20 Hz) were also tested in order to mimick the behavior of PF neurons observed at termination of HPD.

5.1 Ipsilateral stimulations

In 9 animals with both electrode tips located within the ipsilateral PF nucleus, bipolar stimulations interrupted the ongoing HPD at a mean threshold of 25 ± 1.9 μA. The antiepileptic and behavioral thresholds were significantly lower than the motor threshold (73% and 65% decrease, respectively; p=0.004, Wilcoxon Test) (Fig. 5A).

A slight but not significant difference was observed between antiepileptic and behavioral thresholds (p=0.25, Wilcoxon Test). Furthermore, time-frequency analysis revealed that ipsilateral 130-Hz stimulations of the PF at the antiepileptic threshold suppressed all oscillatory activities between 0 and 20Hz at the hippocampal and cortical levels (Fig. 5C).

When a referential mode was used (monopolar stimulation with one PF electrode as the cathode and the reference electrode over the cerebellum as the anode), the thresholds were slightly increased (about 6%) although no significant differences were observed (results not shown).

To investigate the specificity of the PF as a target for deep brain stimulation, we compared the thresholds for ipsilateral bipolar stimulations between sites located within the ipsilateral PF (IN sites, n=9) and adjacent regions (OUT sites n=6, namely the posterior thalamic nuclei group; the ventral anterior pretectal nucleus; the dorsal anterior pretectal nucleus and the periventricular fiber system) (see Fig. 5D). The thresholds for antiepileptic, behavioral and motor effects were significantly lower when stimulations were applied within the PF region (p=0.013, p=0.016, p=0.013, respectively, Mann-Whitney Test) (Fig. 5B, D).

Then we tested the effect of 20-Hz stimulations, which corresponds to the mean firing rate of PF neurons during the rebound of excitation observed at the end of HPD. In two mice equipped with bipolar electrodes in the ipsilateral PF, 20-Hz stimulation did not interrupt ongoing HPD, whatever the amount of current applied (up to 150 µA). However, transient interruptions of HPD were observed which lasted the duration of the stimulation (results not shown). This suggests that 20-Hz stimulation of the PF interfere with HPD without terminating them.

5.2 Contralateral and bilateral stimulations

Contralateral stimulations of the PF also interrupted ongoing HPD (n=9 mice), with a mean antiepileptic threshold of 35 ± 3.2 µA and higher behavioral (- 10 %, p=0.25) and motor ones (- 95 %, p=0.004, Wilcoxon Test). All these thresholds were significantly higher than for ipsilateral stimulations (Antiepileptic: p=0.03; Behavioral: p=0.006; Motor: p=0.001, Mann-Whitney Test) (Fig. 5A). When bilateral stimulations

were applied (n=4 mice), bipolar 130-HZ stimulation interrupted HPD with threshold values that were similar to ipsilateral stimulations (p=0.12), and significantly lower than contralateral ones (p=0.017, Fig. 5A).

6. Effects of PF glutamatergic neurotransmission modulation on HPD

The PF receives strong glutamatergic inputs mainly arising from the sensorimotor cortex. In order to determine the potential role of this glutamatergic neurotransmission on the PF, the effects of (i) blockade and (ii) potentiation of NMDA-mediated glutamatergic neurotransmission on the occurrence of HPD were examined by local application of CGP40116 (n=8 mice) or NMDA (n=9 mice), respectively.

Bilateral intra-PF injection of CGP40116 (2 and 4 pmoles/side) significantly suppressed the number of HPD (data not shown) and their cumulated duration for up to 100 min at the highest dose (Fig. 6A), as compared to the vehicle condition. During the first 40 minutes post-injection, the number and cumulated duration of HPD were decreased by more than 95 %, as compared to vehicle (NaCl injection, 100%) (Fig. 6A). Ictal activity then returned to baseline (reference period, Ref1, 2, 3) within 2h (Fig. 6A). Moreover, the latency for the re-occurrence of HPD after drug injection was significantly increased at 2 or 4 pmoles/side in a dose-dependent way (Fig. 6B). At either dose, the interictal activity in the hippocampus or in the cortex during the 0-20 and 20-40 minutes periods post-injection was not altered as indicated by the stability of the shape of the LFP amplitude spectrum between pre and post injection periods (data not shown).

In addition, the suppressive effects on HPD were observed only when injections were performed inside the PF (Fig. 6D, black dots: tips of injection cannulaes). In 3 additional animals injected outside the PF (namely: dorsal anterior pretectal nucleus, deep mesencephalic nucleus, ventral tegmental area) no significant effects on HPD suppression or re-occurrence latency (16±4 min outside PF *vs* 48±6 min inside PF at 4 pmoles/side) were observed (Fig. 6B, D, open triangles).

Finally, at the doses used, no behavioral effects were observed: mice remained quiet in their test cage, and explored their environment or groomed. In 2 mice injected with a higher dose (8 pmoles/side), suppression of HPD was observed, along with prostrations beginning within the first minutes following the injection and lasting for up to 60 min (results not shown).

By contrast, bilateral intra-PF injection of NMDA significantly increased by 100 and 202%, respectively, the number (data not shown) and cumulative duration of HPD during the first 20 min after injection of the lowest dose (5 pmoles/side) as compared to vehicle injection (NaCl, 100%) (Fig. 6A). This worsening effect was mostly over (19 and 36%, respectively) 40 min after injection and back to the baseline level, at 60 min post injection (Fig. 6A). No effects on mean duration of HPD were observed (data not shown). At this dose, no behavioral or motor side-effects were observed at any time. At the highest dose of NMDA (10 pmoles/side), behavioral side effects such as sniffing or exploring behaviors were observed that clearly interfered with the occurrence of HPD. Nonetheless, the latency of reoccurrence of the first HPD after drug injection significantly decreased after injection of both 5 and 10 pmoles/side, as compared to NaCl (Fig. 6C). However, no generalizations of the HPD by spreading to the cortex were ever observed.
In 5 additional animals injected outside the boundaries of the PF (namely: ventromedial thalamic nucleus; mediodorsal thalamic nucleus; dorsal anterior pretectal nucleus; superior cerebellar peduncle; posterior thalamic nuclei group) no significant effects on HPD suppression or re-occurrence latency (14±3 min outside *vs* 4±1 min inside at 5 pmoles/side) were observed (Fig. 6C).

7. *Effects of PF GABAergic neurotransmission modulation on HPD*

To determine the potential role of GABAergic neurotransmission from the basal ganglia structures (mainly the SNr) on the PF neurons, the effects of (i) potentiation and (ii) blockade of $GABA_A$-mediated neurotransmission were examined by local applications of muscimol (n=8) or picrotoxin (n=8), respectively.

Bilateral intra-PF injection of muscimol (17.5 and 35 pmoles/side) significantly suppressed the number of HPD (data not shown) and their cumulated duration for up to 80 min at the highest dose, as compared to vehicle injection (Fig. 7A). At the lowest dose, bilateral injection of muscimol induced a significant suppression in the number of HPD for 40 min and a significant decrease in cumulated duration for 20 min post injection, as compared to vehicle injection (data not shown). At the highest dose, the number and cumulated duration of HPD decreased by more than 90% during the first 20min period post-injection, compared to vehicle condition (NaCl, 100%) (Fig. 7A). It then progressively returned to baseline within 2h. Moreover, the latency for the re-occurrence of HPD after drug injection increased significantly at 17.5 or 35 pmoles/side in a dose-dependent way (Fig. 7B). At either dose, the interictal activity in the hippocampus or the cortex during the 0-20 and 20-40 minutes periods post-injection was not altered as indicated by the stability of the shape of the LFP amplitude spectrum between pre and post injection periods (data not shown).

In addition, the suppressive effects were observed only when injections were performed within the PF (Fig. 7B and D, black dots: tips of injection cannulaes). In 7 additional animals injected outside the PF (namely: superior cerebellar peduncle, ventromedial thalamic nucleus, posterior hypothalamic area, periacqueductal gray, lateral hypothalamic area, deep mesencephalic nucleus, ventral tegmental area) no significant effects on HPD suppression or re-occurrence latency (15±2 min outside PF *vs* 50±6 inside PF at 35 pmoles/side) were observed (Fig. 7B, D, open triangles).

Finally, at the doses used, no behavioral effects were observed. In 2 mice injected with a higher dose of muscimol (70 pmoles/side), behavioral and motor side effects as forelimb stereotypies in upright position and rotations were observed, beginning within the first minutes following the injection and lasting for up to 60 min. In this case, LFP recordings were contaminated by movement artifacts.

Bilateral intra-PF injection of picrotoxin induced a significant increase in the number and cumulative duration of HPD during the first hour after injection at the lowest dose (2.5 pmoles/side; Fig. 7A). The cumulated duration of HPD were worsened by 107%, 195 and 52 %, 20, 40 and 60 minutes, respectively, as compared to vehicle

(NaCl, 100%) (Fig. 7A). The latency of reoccurrence of the first HPD after drug injection significantly decreased after injection of 2.5 pmoles/side, as compared to NaCl (Fig. 7C). At this dose, neither behavioral nor motor side effects were observed. At the dose of 5 pmoles/side, picrotoxine also induced an aggravation in both the number and cumulated duration of HPD (35 and 42%, respectively, between 40 and 60 min post injection) lasting up to 60 minutes. However, at this dose, motor side effects were noticed that interfered with the occurrence of HPD but no generalizations of the HPD by spreading to the cortex were ever observed. In 4 additional animals injected outside the boundaries of the PF (namely: lateral habenular nucleus; ethmoid nucleus; dorsal anterior pretectal nucleus; subcommissural nucleus), no significant effects on HPD suppression or re-occurrence latency (10±2 min outside PF *vs* 4±1 inside PF at 2.5 pmoles/side) were observed (Fig. 7C).

Discussion

We showed here that (i) PF neurons are hyperpolarized during HPD and fire synchronously just before the end of the HPD, (ii) HFS of this structure interrupts ongoing HPD and (iii) pharmacological inhibition or activation of the PF neurons respectively suppresses or aggravates HPD. These data suggest that the PF plays a role in the control of focal hippocampal seizures in MTLE.

Hippocampal neuronal activity during HPD

This study provides the first description of the intracellular activity of hippocampal neurons during spontaneous HPD *in vivo*. Recorded neurons in the CA1 region, could be either pyramidal neurons or granule cells. Indeed, very few CA1, CA3 and hilar neurons are still present 2-3 weeks following KA injection, whereas granule cells are dispersed in the dorsal hippocampus (Riban et al., 2002). However, the interictal firing profile of hippocampal cells, characterized by a sharp depolarization crowned by a cluster of action potentials, closely resemble that observed *in vitro* in identified pyramidal neurons from a similar mice model (Le Duigou et al, 2008). It is also consistent with the "paroxysmal depolarization shift" described *in vitro* from other animal models and human tissue during interictal high-voltage sharp waves (Tancredi et al., 1990; Smith et al., 1998; Huberfeld et al., 2008). The intracellular events underlying the spontaneous occurrence of HPD are composed of a sustained membrane depolarization on which rhythmic supraliminar depolarizations are superimposed. Although this exacerbated neuronal activity shares some features with that found *in vivo* in pyramidal cells during cortical seizures, further investigations will be required to determine the specific synaptic and intrinsic mechanisms underlying the intracellular paroxysmal activity in hippocampal cell (Giaretta et al., 1987; Steriade et al, 1998).

How PF neurons are influenced during HPD ?

Electrophysiological recordings show quite different patterns of activity in the PF during HPD, as compared to the hippocampus. Frequency normalization of power in the parafascicular LFP unveils synchronous oscillatory activity below 10 Hz that

increases progressively during the course of HPD. A slight hyperpolarization of PF neurons associated with a decrease in their firing rate was concomitant with the occurrence of HPD. By contrast, the termination of HPD coincided with a sudden pronounced depolarization leading to an increase in the firing rate of PF neurons and an increase of power in the LFP 10-20 Hz band. This indicates that although PF neurons are not actively involved in the generation of HPD, their activity is drastically modulated by HPD.

The hyperpolarization of PF neurons during HPD does not show voltage-dependent sensibility and does not reverse in polarity following DC hyperpolarization while the membrane potential is hold at hyperpolarized potential. This may result either from a disfacilitation of glutamatergic inputs or to a shunting inhibition of PF neurons originating from the nRT or the SNr which receives fibers from the hippocampus and targets the distal dendrites of PF neurons (Tsumori et al., 2002).

The brief suprathreshold depolarization of PF neurons just before the termination of HPD results from a barrage of depolarizing post-synaptic potentials, which could be amplified by the decrease in the activity of SNr cells, a process previously observed at the termination of generalized cortical seizures (Deransart et al., 2003; Paz et al., 2007). Assuming such a scenario in the mouse model of MTLE, the reduced activity of inhibitory nigral projections onto PF cells might resume the hyperpolarization of the thalamic neurons and facilitate the dendritic summation and propagation of their excitatory postsynaptic potentials. This is in agreement with the suppression of HPD observed in MTLE mice following injection of muscimol in the SNr (Deransart et al., 2004).

Is the PF involved in the interruption of HPD?

The short change in activity observed in a majority of PF neurons within the second that precedes the end of HPD strongly suggests the involvement of this structure in the active termination of seizures. This is in line with the general concept that some subcortical circuits, such as those of the basal ganglia, may play a role in the modulation of epileptic seizures (Deransart and Depaulis, 2002). The involvement of the PF in a subcortical circuit modulating seizures is confirmed by the suppression of HPD observed following HFS or pharmacological manipulations. However, it was not

possible to establish whether HPD suppression that results from manipulating the PF is associated with hyperpolarization or depolarization of PF neurons. Our data suggest that HPD modulation is obtained with drug infusions that may either hyperpolarize or depolarize PF neurons. However, 20Hz stimulation for 5 sec of the PF had no effects on HPD. The local injection of muscimol may also facilitate synchronization of PF neurons, as it was shown in the nRT, and therefore facilitate the regular occurrence of bursts of action potentials (Liu et al., 1992; Cope et al., 2005). Further experiments coupling local drug application with intracellular recordings remain necessary to precisely understand how our electrophysiological data fit with our stimulation and pharmacological data.

Which circuits mediate the modulatory effects of PF over HPD?

Although initially described, no monosynaptic projection from the PF to the hippocampus has been confirmed in more recent studies (Wyss et al., 1979; Van der Werf et al., 2002). Therefore, the increased activity in PF neurons, as well as the suppressive or worsening effects on HPD, very likely involves relay structures such as the cerebral cortex (frontal, entorhinal and parahippocampal cortices) or subcortical structures as the basal ganglia or the nRT. In the present study, several data suggest that the PF exerts a control over the hippocampus via a modulation of cortical synchronization. Indeed, time-frequency analysis of LFPs recordings revealed that synchronous oscillatory activity in the 10-20 Hz frequency band also increased in the sensorimotor cortex during the last second of HPD. These data are consistent with the role of PF in the modulation of many physiological oscillatory activities that could interfere with the pathological synchronous oscillations in the hippocampus (Glenn and Steriade, 1982; Dahl and Winson, 1986; Pavlides et al., 1987; Steriade et al., 1991; Seidenbecher and Pape, 2001; Lacey et al., 2007). Connections from the PF nucleus to the entorhinal cortex have been described and are likely to be involved in the modulatory effects observed in our study (Berendse & Groenewegen, 1991). The fact that HFS of the PF interrupts ongoing HPD with a greater efficacy when applied ipsilaterally to the injected hippocampus is in agreement with anatomical studies describing projections of the PF as mainly ipsilateral (Vercelli et al., 2003). On the other hand, cross-talk between the two PF nuclei through the nRT has also been

described (Raos and Bentivoglio, 1993; Kolmac et al., 1997). This crosstalk could explain the interruption of HPD - although less effective - when stimulation was applied on the contralateral side, and why bilateral stimulations were not more efficient to stop HPD.

Our data also suggest that the control of the PF over the HPD might be mediated through the basal ganglia. As their main thalamic glutamatergic input, the PF exerts an overall modulation of the basal ganglia structures (McHaffie et al., 2005). It could mediate its antiepileptic effects through its diffuse projections to the striatum and the subthalamic nucleus by impinging on the activity of the SNr, a structure modulating seizures in MTLE mice (Deransart et al., 2004). In a genetic model of absence epilepsy, striatal output neurons were shown to be silent during the paroxysmal activities and to exhibit a rebound firing at the end of the ictal discharges (Slaght et al., 2004). The transient interruption of firing, similar to that of PF neurons in our model, presumably decreases the synaptic inhibition on SNr neurons and modifies the balance between synaptic inhibition and excitation of the SNr neurons, tending to reinforce the actions of excitatory synaptic inputs arising from the subthalamic nucleus (Kita, 1994). Whether the transient burst of action potentials observed in the PF at the end of HPD triggers striatal neurons or is triggered by nigral ones will require further electrophysiological studies.

The PF nucleus: a potential therapeutic target for focal seizures?

Both drug applications and HFS in the PF reduced the occurrence of HPD without affecting their LFP pattern, mean duration or background EEG activity and can be obtained without behavioral side effects. This suggests that such manipulations act on the ability of the hippocampus to generate HPD rather than on changing their EEG characteristics. Our pharmacological results also suggest that the antiepileptic effects of 130-Hz stimulation of the PF are rather associated with neuronal inhibition, in agreement with several studies, although this question still remains debated (McIntyre et al., 2004). However, imposing a frequency that strongly differs from

that observed intrinsically during HPD may also explain the antiepileptic effects observed (Garcia et al., 2005).

We also showed that the modulation of seizures is specific to the PF. Indeed, outside pharmacological or electrical manipulations were ineffective or required higher intensity. The PF may therefore constitute an interesting target for therapeutical DBS in patients with drug-resistant seizures. This is in agreement with several clinical studies where HFS of the CM/PF reduced and even abolished generalized seizures in patients with Lennox-Gastaud syndrome, an effect thought to be related to the activation of ipsilateral desynchronizing thalamocortical projections (Velasco et al., 2000, 2006). Our present study thus provides new hypothesis to understand the antiepileptic effects of DBS applied to the CM/PF in human.

Altogether, our data suggest that the PF can influence the generation of seizures in the hippocampus. The synchronized oscillations and the increased firing rate of PF neurons at the end of HPD requires further investigations to understand its role in the termination of seizures.

References

Berendse HW and Groenewegen HJ (1991) Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. Neuroscience 42(1):73-102.

Cendes F, Kahane P, Brodie M, Andermann F (2002) The mesio-temporal lobe epilepsy syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C.A, Wolf P (Eds.), Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. John Libbey and Compagny, Eastleigh, K, pp. 513-530.

Chabardès S, Kahane P, Minotti L, Tassi L, Grand S, Hoffmann D, Benabid AL (2005) The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures. Brain128(Pt 8):1818-31.

Charpier S, Leresche N, Deniau JM, Mahon S, Hughes SW, Crunelli V (1999) On the putative contribution of GABA(B) receptors to the electrical events occurring during spontaneous spike and wave discharges. Neuropharmacology. 38(11):1699-706.

Cope DW, Hughes SW, Crunelli V (2005) GABAA receptor-mediated tonic inhibition in thalamic neurons. J Neurosci. 25(50):11553-63.

Dahl D and Winson J (1986) Influence of neurons of the parafascicular region on neuronal transmission from perforant pathway through dentate gyrus. Brain Research 377:391-396.

Deschênes M, Bourassa J, Doan VD, Parent A (1996) A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. Eur J Neurosci 8(2):329-43.

Deransart C, Marescaux C, Depaulis A (1996) Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. Neuroscience 71(3):721-8.

Deransart C, Lê BT, Marescaux C, Depaulis A (1998) Role of the subthalamo-nigral input in the control of amygdala-kindled seizures in the rat. Brain Res 807(1-2):78-83

Deransart C, Riban V, Lê BT, Hechler V, Marescaux C, Depaulis A (1999) Evidence for the involvement of the pallidum in the modulation of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. Neurosci Lett 265(2):131-4.

Deransart C, Depaulis A (2002) The control of seizures by the basal ganglia? A review of experimental data. Epileptic Disord. 4 Suppl 3:S61-72.

Deransart C, Hellwig B, Heupel-Reuter M, Léger JF, Heck D, Lücking CH (2003) Single-unit analysis of substantia nigra pars reticulata neurons in freely behaving rats with genetic absence epilepsy. Epilepsia 44(12):1513-20.

Deransart C, Depaulis A (2004) Le concept de contrôle nigral des épilepsies s'applique-t-il aux épilepsies partielles pharmacorésistantes ? Epilepsies 16 : 75-82.

Deschênes, M., Bourassa, J., Doan, V.D., Parent, A., 1996. A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. Eur J Neurosci 8(2):329-43.

Engel Jr.J (1996) Introduction to temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 26,141-150

Feddersen B, Vercueil L, Noachtar S, David O, Depaulis A, Deransart C (2007) Controlling seizures is not controlling epilepsy: a parametric study of deep brain stimulation for epilepsy. Neurobiol Dis 27(3):292-300.

Garcia L, D'Alessandro G, Fernagut PO, Bioulac B, Hammond C (2005) Impact of high- frequency stimulation parameters on the pattern of discharge of subthalamic neurons. J Neurophysiol 94: 3662-9.

Giaretta D, Avoli M, Gloor P (1987) Intracellular recordings in pericruciate neurons during spike and wave discharges of feline generalized penicillin epilepsy. Brain Res. 405(1):68-79.

Glenn LL and Steriade M (1982) Discharge rate and excitability of cortically projecting intralaminar thalamic neurons during waking and sleep states. J Neurosci 2(10):1387-404.

Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K (2009) Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. Science 324(5925):354-9.

Groenewegen HJ and Berendse HW (1994) The specificity of the 'nonspecific' midline and intralaminar thalamic nuclei. Trends Neurosci 17(2):52-7.

Heinrich C, Nitta N, Flubacher A, Müller M, Fahrner A, Kirsch M, Freiman T, Suzuki F, Depaulis A, Frotscher M, Haas CA (2006) Reelin deficiency and displacement of mature neurons, but not neurogenesis, underlie the formation of granule cell dispersion in the epileptic hippocampus. J Neurosci 26(17):4701-13.

Henze DA, Buzsáki G (2001) Action potential threshold of hippocampal pyramidal cells in vivo is increased by recent spiking activity. Neuroscience 105(1):121-30.

Huberfeld G, Clemenceau S, Cohen I, Pallud J, Wittner L, Navarro V, Baulac M, Miles R (2008) Epileptiform activities generated in vitro by human temporal lobe tissue. Neurochirurgie. 54(3):148-58.

Jahnsen H, Llinás R (1984) Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. J Physiol. 349:205-26.

Kita H (1994) Parvalbumin-immunopositive neurons in rat globus pallidus: a light and electron microscopic study. Brain Res. 657(1-2):31-41.

Kolmac C.I and Mitrofanis J (1997) Organisation of the reticular thalamic projection to the intralaminar and midline nuclei in rats. J Comp Neurol 377(2):165-78.

Lacey CJ, Bolam JP, Magill PJ (2007) Novel and distinct operational principles of intralaminar thalamic neurons and their striatal projections. J Neurosci 27(16):4374-84.

Le Duigou C, Bouilleret V, Miles R (2008) Epileptiform activities in slices of hippocampus from mice after intra-hippocampal injection of kainic acid. J Physiol 586(Pt 20):4891-904.

Le Van Quyen M, Foucher J, Lachaux J, Rodriguez E, Lutz A, Martinerie J, Varela FJ (2001) Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. J Neurosci Methods 111(2):83-98.

Liu C, Wang Y, Smallwood PM, Nathans J (2008) An essential role for Frizzled5 in neuronal survival in the parafascicular nucleus of the thalamus. J Neurosci 28(22):5641-53.

Liu Z, Vergnes M, Depaulis A, Marescaux C (1992) Involvement of intrathalamic GABAB neurotransmission in the control of absence seizures in the rat. Neuroscience. 48(1):87-93.

Mahon S, Casassus G, Mulle C, Charpier S (2003) Spike-dependent intrinsic plasticity increases firing probability in rat striatal neurons in vivo. J Physiol. 550(3):947-59.

Meier R, Häussler U, Aertsen A, Deransart C, Depaulis A, Egert U (2007) Short-term changes in bilateral hippocampal coherence precede epileptiform events. Neuroimage 38(1):138-49.

McHaffie JG, Stanford TR, Stein BE, Coizet V, Redgrave P (2005) Subcortical loops through the basal ganglia. Trends Neurosci 28(8):401-7.

McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL (2004) Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. Clin Neurophysiol 115(6):1239-48.

Mouroux M, Hassani OK, Féger J (1995) Electrophysiological study of the excitatory parafascicular projection to the subthalamic nucleus and evidence for ipsi- and contralateral controls. Neuroscience 67(2):399-407.

Nail-Boucherie K, Lê-Pham BT, Gobaille S, Maitre M, Aunis D, Depaulis A (2005) Evidence for a role of the parafascicular nucleus of the thalamus in the control of epileptic seizures by the superior colliculus. Epilepsia 46(1):141-5.

Ojemann GA (1987) Surgical therapy for medically intractable epilepsy. J Neurosurg 66(4):489-99.

Pavlides C, Aoki C, Chen JS, Bailey WH, Winson J (1987) Differential glucose utilization in the parafascicular region during slow-wave sleep, the still-alert state and locomotion. Brain Res 423(1-2):399-402.

Paxinos, G. & Franklin, K.B.J. (2001) the Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates, 2nd edn. Academic Press, New York.

Paz JT, Chavez M, Saillet S, Deniau JM, Charpier S (2007) Activity of ventral medial thalamic neurons during absence seizures and modulation of cortical paroxysms by the nigrothalamic pathway. J Neurosci. 27(4):929-41.

Pinault D (1996) A novel single-cell staining procedure performed in vivo under electrophysiological control: morpho-functional features of juxtacellularly labeled thalamic cells and other central neurons with biocytin or Neurobiotin. J Neurosci Methods 65(2):113-136.

Rall W (1969) Time constants and electrotonic length of membrane cylinders and neurons. Biophys J. 9(12):1483-1508.

Raos V and Bentivoglio M (1993) Crosstalk between the two sides of the thalamus through the reticular nucleus: a retrograde and anterograde tracing study in the rat. J Comp Neurol 332(2):145-54.

Riban V, Bouilleret V, Pham-Lê BT, Fritschy JM, Marescaux C, Depaulis A (2002) Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. Neuroscience 112(1):101-11.

Saadé NE, Al Amin H, Abdel Baki S, Chalouhi S, Jabbur SJ, Atweh SF (2007) Reversible attenuation of neuropathic-like manifestations in rats by lesions or local blocks of the intralaminar or the medial thalamic nuclei. Exp Neurol 204(1):205-19.

Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, Fritz B, Eisenberg B, Biondi T, O'Connor J, Kobylarz EJ, Farris S, Machado A, McCagg C, Plum F, Fins JJ, Rezai AR (2007) Behavioral improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. Nature 448:600-604.

Seidenbecher T, Pape HC (2001) Contribution of intralaminar thalamic nuclei to spike-and-wave-discharges during spontaneous seizures in a genetic rat model of absence epilepsy. Eur J Neurosci 13(8):1537-46.

Siegel S (1956) Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. McGraw-Hill Kogakusha

Slaght SJ, Leresche N, Deniau JM, Crunelli V, Charpier S (2002) Activity of thalamic reticular neurons during spontaneous genetically determined spike and wave discharges. J Neurosci. 22(6):2323-34.

Slaght SJ, Paz T, Chavez M, Deniau JM, Mahon S, Charpier S (2004) On the activity of the corticostriatal networks during spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy. J Neurosci. 24(30):6816-25.

Smith KL, Lee CL, Swann JW (1998) Local circuit abnormalities in chronically epileptic rats after intrahippocampal tetanus toxin injection in infancy. J Neurophysiol. 79(1):106-16.

Smith Y, Raju DV, Pare JF, Sidibe M (2004) The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. Trends Neurosci 27(9):520-7.

Steriade M, Amzica F, Neckelmann D, Timofeev I (1998) Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. II. Extra- and intracellular patterns. J Neurophysiol 80(3):1456-79.

Steriade M, Dossi RC, Nuñez A (1991) Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. J Neurosci 11(10):3200-17.

Suzuki F, Junier MP, Guilhem D, Sørensen JC, Onteniente B (1995) Morphogenetic effect of kainate on adult hippocampal neurons associated with a prolonged expression of brain-derived neurotrophic factor. Neuroscience 64(3):665-74.

Tancredi V, Hwa GG, Zona C, Brancati A, Avoli M (1990) Low magnesium epileptogenesis in the rat hippocampal slice: electrophysiological and pharmacological features. Brain Res. 511(2):280-90.

Tsumori T, Yokota S, Ono K, Yasui Y (2002) Synaptic organization of GABAergic projections from the substantia nigra pars reticulata and the reticular thalamic nucleus to the parafascicular thalamic nucleus in the rat. Brain Res. 957(2):231-41.

Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ (2002) The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. Brain Res Rev 39(2-3):107-40.

Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Jiménez F, Brito F, Márquez I (2000) Acute and chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus: modulation of reticulo-cortical systems and predictor factors for generalized seizure control. Arch Med Res 31(3):304-15.

Velasco M, Velasco F, Velasco AL (2001) Centromedian thalamic and hippocampal electrical stimulation for the control of intractable epileptic seizures. Clin Neurophysiol 18:1–15.

Velasco M, Eugenia-Díaz-de Leon A, Márquez I, Brito F, Carrillo-Ruiz JD, Velasco AL, Velasco F (2002) Temporo-spatial correlations between scalp and centromedian thalamic EEG activities of stage II slow wave sleep in patients with generalized seizures of the cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. Clin Neurophysiol 113(1):25-32.

Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, Velasco M, Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Fanghänel G, Boleaga B (2006) Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia 47(7):1203-12.

Velísek L, Velísková J, Moshé SL (2002) Electrical stimulation of substantia nigra pars reticulata is anticonvulsant in adult and young male rats. Exp Neurol 173(1):145-52.

Vercelli A, Marini G, Tredici G (2003) Anatomical organization of the telencephalic connections of the parafascicular nucleus in adult and developing rats. Eur J Neurosci 18(2):275-89.

Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C, Bressand K, Marescaux C, Depaulis A, Benabid AL (1998) High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. Epilepsy Res 31(1):39-46.

Wieser HG (2004) ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia 45:695-714.

Wyss JM, Swanson LW, Cowan WM (1979) A study of subcortical afferents to the hippocampal formation in the rat. Neuroscience 4:463-476.

Figure legends

Table 1: Stability of HPD

Averaged number, cumulated and mean durations by 20 min periods of HPD recorded in 9 mice from 2 to 7 weeks after KA injection.

Figure 1: Parafascicular and sensorimotor cortex Local Field Potential activities during HPD.

A, Simultaneous Local Field Potential (LFP) recording of the activity of the hippocampus (top trace), PF (middle trace), and sensimotor cortex (bottom trace) during a spontaneous HPD occurring in a freely moving mouse. ***B,*** Left hand side, median average over seizures of LFP power in the time-frequency plane (n=36 intra-PF and hippocampal LFPs from 6 mice; n=28 cortical LFPs from 3 mice). It was possible to derive a standard pattern of power during a HPD by normalizing the time axis of the time-frequency representation before median averaging (correspondence of start and end of HPD was assumed, white lines). Note in the PF the increase of the power in the 5 and 20 Hz band during HPD. Right hand side, analysis of LFPs 3 seconds before and after HPD termination (vertical line corresponding to the last spike of the HPD), revealed an increase in 10-20 Hz synchronous oscillatory activity of the PF nucleus and sensorimotor cortex within the second before HPD termination. The color scale indicates the increase (shades of red) or decrease (shades of blue) of power expressed in standard deviations of baseline activity taken during the five seconds prior to HPD onset. ***C,*** Time series of LFP power averaged between 5 and 20 Hz for hippocampal (blue), parafascicular (green) and cortical (red) LFPs. Note the progressive increase in time of the PF LFP power leading to a maximum at the HPD termination.

Figure 2. Intracellular activity of hippocampal neurons from the KA-injected mouse *in vivo*. *A,* Voltage responses (top traces) of a neuron located in the CA1 region of the epileptic hippocampus to hyperpolarizing (average of 5 successive trials) and depolarizing (single response) current pulses (bottom traces). ***B,*** Intracellular correlate (bottom traces) of LFP (top traces) interictal-like activities.

B1, Subthreshold events. In between the interictal spikes, the hippocampal neuron displayed bursts of dPSPs (arrow), which were amplified (crossed arrow) when coincident with paroxysmal LFP. ***B2***, Suprathreshold events. Brief clusters of LFP spikes could be correlated with neuronal bursting, which were generated by large-amplitude depolarization gradually constructed by temporal summation of excitatory synaptic events (inset). ***C, D,*** Intracellular activity (bottom trace) of pyramidal neurons associated with LFP seizure activity (top trace). Note the abrupt depolarization at the onset of seizure (arrows) and the sustained neuronal depolarization throughout the local paroxysm. The inset in ***C***, is the enlargement of the initial neuronal paroxysmal shift indicated by the arrow. Arrowheads indicate the mean interictal membrane potential. Records shown in ***A-C***, and ***D,*** are from two separate experiments.

Figure 3. Intracellular activity of PF thalamic neurons is disrupted by hippocampal seizures *in vivo*. ***A,*** Voltage responses (top traces) of a PF thalamic neuron to hyperpolarizing (average potential from 10 successive trials) and depolarizing (single response) current pulses (bottom traces). Note the tonic firing induced by the positive current and the post-inhibitory excitatory rebound evidenced by the averaging of action potentials (arrow). ***B, C,*** Disruption of the spontaneous intracellular activity of PF neurons (bottom trace) during paroxysmal activity in the ipsilateral hippocampal LFP (top trace). ***B,*** The thalamic cell was slightly hyperpolarized during the epileptic episode and its firing was transiently interrupted. A prolonged train of action potentials promptly followed the HPD. ***C,*** In this other neuron, the firing rate was decreased during the HPD and then dramatically augmented at the termination of hippocampal paroxysms (dashed boxes). ***D,*** The excitatory post-ictal rebound in PF neurons resulted from summed dPSPs. At the end of the HPD (upper trace), the thalamic neuron, which was hyperpolarized by DC current injection (-1.0 nA) (middle trace), displayed a sustained membrane depolarization. As shown by the expansion of the record segment (lower trace) indicated by the asterisk, the excitatory rebound resulted from the temporal summation of individual dPSPs (oblique lines). Arrowheads indicate the mean interictal membrane potential.

Figure 4: Extracellular recordings from PF neurons during HPD

A1, Microphotograph of a PF neuron labeled by juxtacellular injection of neurobiotin. The cell body (filled circle in the inset ; schematic coronal plane drawing) was located in the central region of the lateral part of the PF nucleus. Anteriority from the interaural line was 1.62 mm. Fr = fasciculus retroflexus, Po = posterior thalamic nucleus, VPM = ventral posteromedial thalamic nucleus. Scale= 100 µm. ***A2 to A4,*** Single spike activity of thalamic neurons (bottom traces) during paroxysmal activity in the ipsilateral hippocampus (top traces). ***A2,*** Disruption of the spontaneous extracellular activity of the PF neuron shown in A1, during the HPD (between the dashed vertical lines) and representative of the first sub-population of PF cells. Note the drastic increase of the cell firing rate by the end of HPD. ***A3,*** Extracellular activity of another PF neuron, non-affected by the HPD occurrence, and representative of the second sub-population of PF cells. No change in their firing rate was observed. ***A4,*** Simultaneous recording of two centrolateral thalamic nucleus neurons during HPD. Note that the activity of these two cells is not affected by the HPD. ***B1 to B4,*** Mean cumulative histograms of binned action potential discharge of 19 PF neurons aligned to hippocampal epileptic events (5 seconds before and after the start of short clusters of isolated spikes (***B1, B3***) and HPD (***B2, B4***). Note slight decrease of the activity of PF neurons following the beginning of hippocampal clusters of isolated spikes (***B1***) or HPD (***B3***). Contrarily, the mean firing rate of PF neurons increased 500 ms before the end of cluster of isolated spikes (***B2***) and HPD (***B4***), and lasted about 1.5 sec after the end of hippocampal paroxysms.

Figure 5: Effects of 130-HZ stimulation of the PF nucleus on HPD

A, Intensity thresholds according to stimulation mode: ipsi-, contra- or bilateral stimulations (n=9, 9, and 4 mice respectively; *p<0.05, Wilcoxon test, compared with ipsilateral stimulation values; #p<0.05, Wilcoxon test, compared with antiepileptic threshold values). ***B,*** Site specificity of ipsilateral 130-HZ stimulation. Intensity thresholds according to electrode tips localization: inside *versus* outside the

boundaries of the PF nucleus (n=9 mice « inside », n=6 mice « outside »; *p<0.05, Mann-Whitney test, compared to thresholds obtained with stimulations applied within the PF nucleus). ***C,*** Time–frequency chart of power averaged over hippocampal and cortical derivations and over 24 hippocampal HPD interrupted by 130-HZ stimulation of the PF nucleus. Before averaging the power was frequency-normalized according to interictal activity. The color scale indicates the increase (shades of red) or decrease (shades of blue) of power expressed in standard deviations of the interictal activity. ***D,*** Mouse's brain coronal sections showing histological reconstruction of the electrode tips localization inside the PF nucleus (black dots) and outside the boundaries of the PF nucleus (open triangles). IA=interaural; ml=medial lemniscus; fr=fasciculus retroflexus.

Figure 6: Effects of bilateral intra-PF injections of CGP40116 and NMDA on HPD.

A, Percentage (mean and SEM) of cumulated duration of HPD per 20-min period, before (Ref = reference) and after intra-PF microinjections of CGP40116, 4 pmoles/side (n=8, *p<0.05, Wilcoxon test) or NMDA, 5 pmoles/side (n=9, *p<0.05, Wilcoxon test), compared to vehicle (NaCl). ***B,*** Reoccurrence latency of HPD after vehicle (NaCl), CGP40116 2 and 4 pmoles/side intra-PF microinjections, and CGP40116 4 pmoles/side injected outside the boundaries of the PF nucleus (OUT). ***C,*** Reoccurrence latency of HPD after vehicle (NaCl), NMDA 5 and 10 pmoles/side intra-PF microinjections, and NMDA 5 pmoles/side injected outside the boundaries of the PF nucleus (OUT). ***D,*** Example of mouse's brain coronal sections showing histological reconstruction of the microinjection sites at which bilateral intra-PF injections of CGP40116 (2 and 4 pmoles/side) resulted in a suppression of HPD (black dots: tips of the injection cannulaes) and sites at which the same doses of CGP40116 were without effects on HPD occurrence (open triangles). IA=interaural; ml=medial lemniscus; fr=fasciculus retroflexus.

Figure 7: Effects of bilateral intra-PF injections of muscimol and picrotoxine on HPD.

A, Percentage (mean and SEM) of cumulated duration of HPD per 20-min period, before (Ref = reference) and after intra-PF microinjections of muscimol, 35 pmoles/side (n=8, *p<0.05, Wilcoxon test) or picrotoxin 2.5 pmoles/side (n=8, *p<0.05, Wilcoxon test), compared to vehicle (NaCl). ***B,*** Reoccurrence latency of HPD after vehicle (NaCl), muscimol 17.5 and 35 pmoles/side intra-PF microinjections, and muscimol 35 pmoles/side injected outside the boundaries of the PF nucleus (OUT). ***C,*** Reoccurrence latency of HPD after vehicle (NaCl), picrotoxin 2.5 and 5 pmoles/side intra-PF microinjections, and picrotoxin 2.5 pmoles/side injected outside the boundaries of the PF nucleus (OUT) ***D,*** Example of mouse's brain coronal sections showing histological reconstruction of the microinjection sites at which bilateral intra-PF injections of muscimol (17.5 and 35 pmoles/side) resulted in a suppression of HPD (black dots: tips of the injection cannulaes) and sites at which the same doses of muscimol were without effects on HPD occurrence (open triangles). IA=interaural; ml=medial lemniscus; fr=fasciculus retroflexus.

Table 1 :

	Time after KA injection (weeks)					
	2	3	4	5	6	7
Number of HPD	24±2	21±2	22±2	19±1	21±1	19±1
Cumulated duration of HPD (s)	407±43	347±40	325±27	349±28	369±26	380±34
Mean duration of HPD (s)	17±1	16±2	17±1	19±1	18±1	21±2

Figure 1

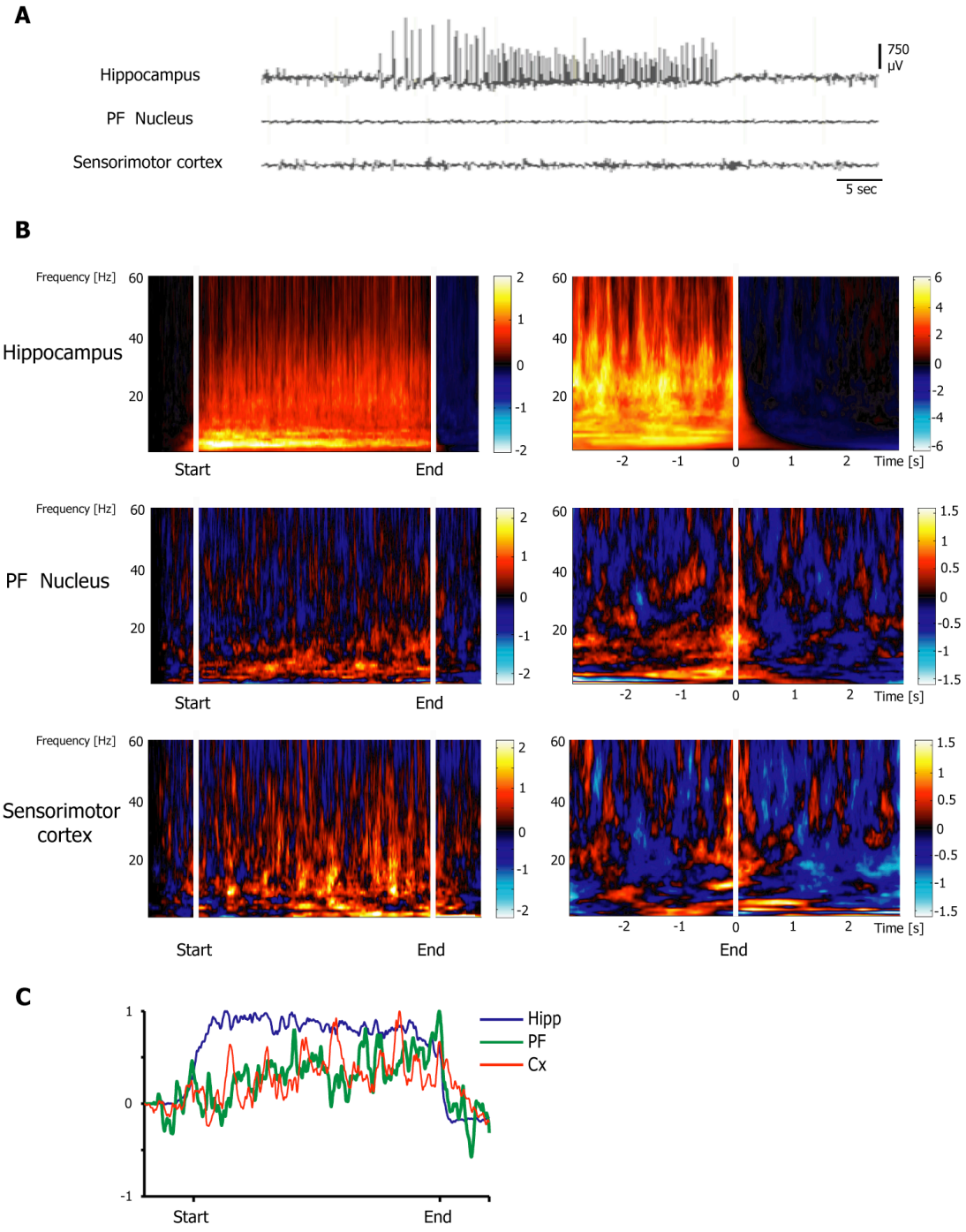

A
Hippocampus
PF Nucleus
Sensorimotor cortex
750 µV
5 sec
B
Frequency [Hz]
Hippocampus
PF Nucleus
Sensorimotor cortex
Start
End
Time [s]
C
Hipp
PF
Cx
Start
End

Figure 2 :

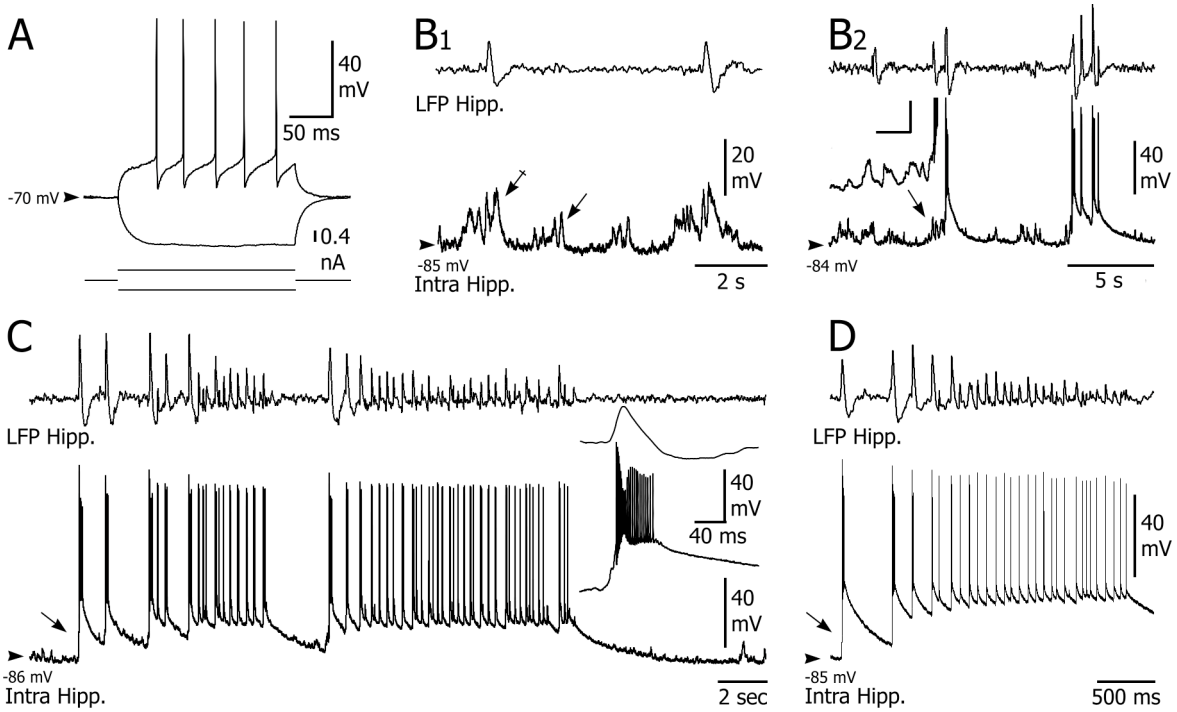


Figure 3 :

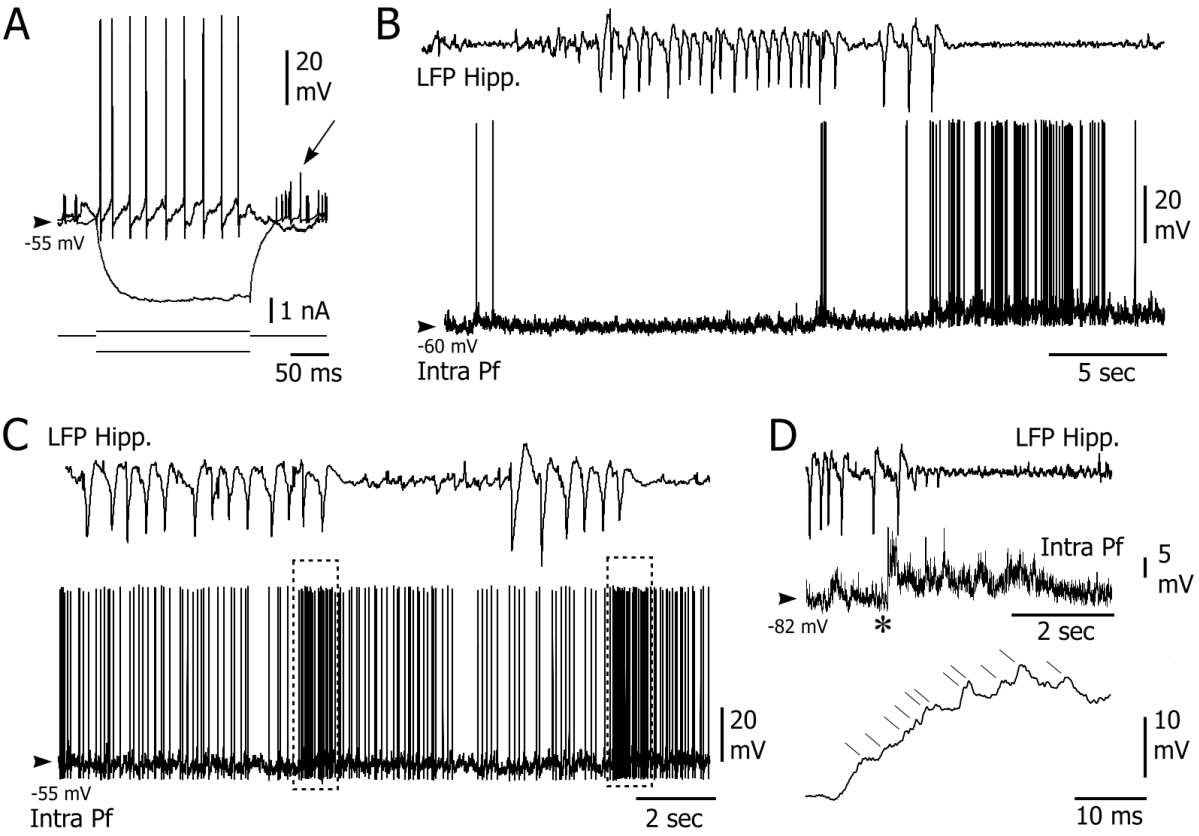


Figure 4 :

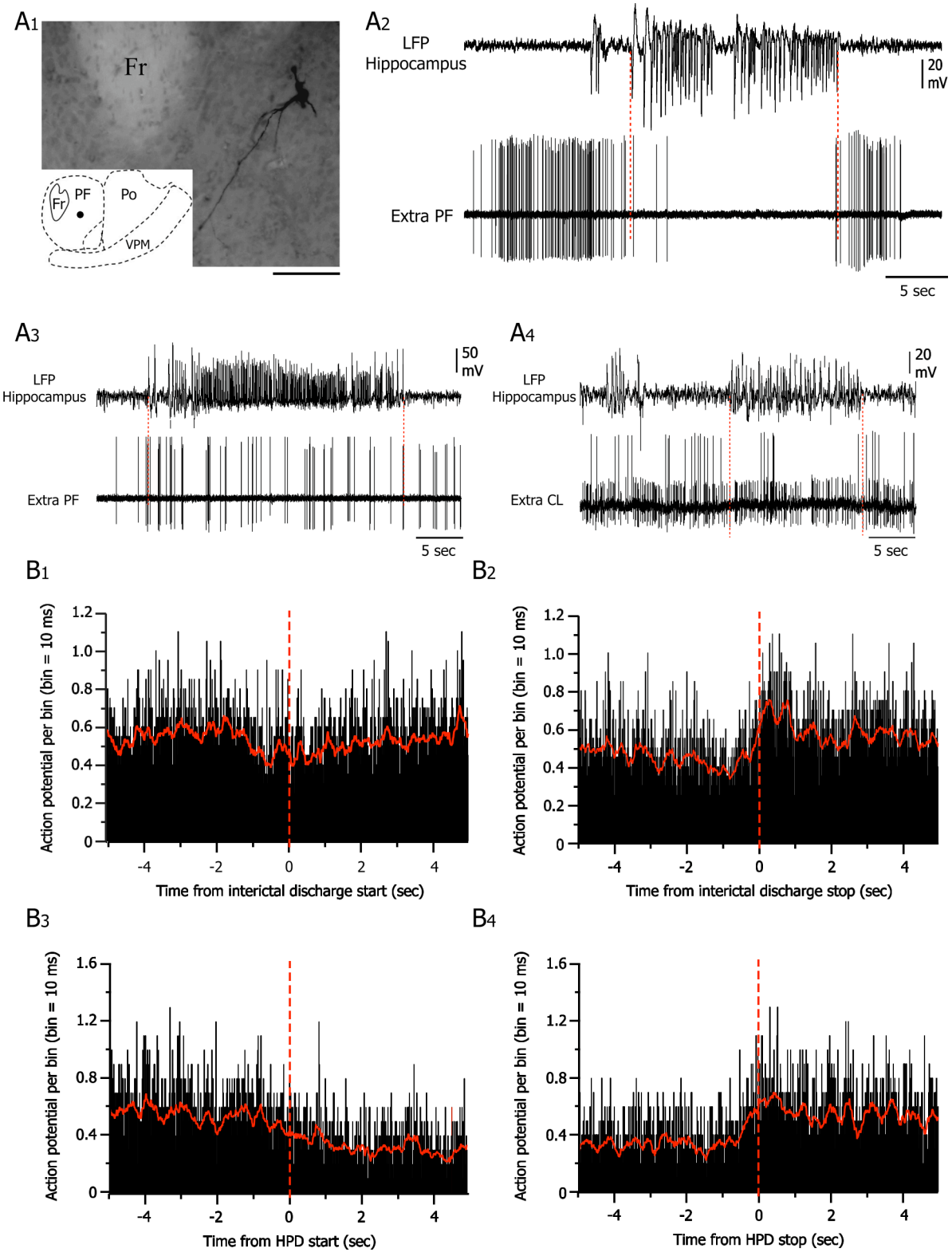

A1
Fr
PF
Po
VPM
A2
LFP
Hippocampus
20 mV
Extra PF
5 sec
A3
LFP
Hippocampus
50 mV
Extra PF
5 sec
A4
LFP
Hippocampus
20 mV
Extra CL
5 sec
B1
Action potential per bin (bin = 10 ms)
Time from interictal discharge start (sec)
B2
Action potential per bin (bin = 10 ms)
Time from interictal discharge stop (sec)
B3
Action potential per bin (bin = 10 ms)
Time from HPD start (sec)
B4
Action potential per bin (bin = 10 ms)
Time from HPD stop (sec)

Figure 5 :

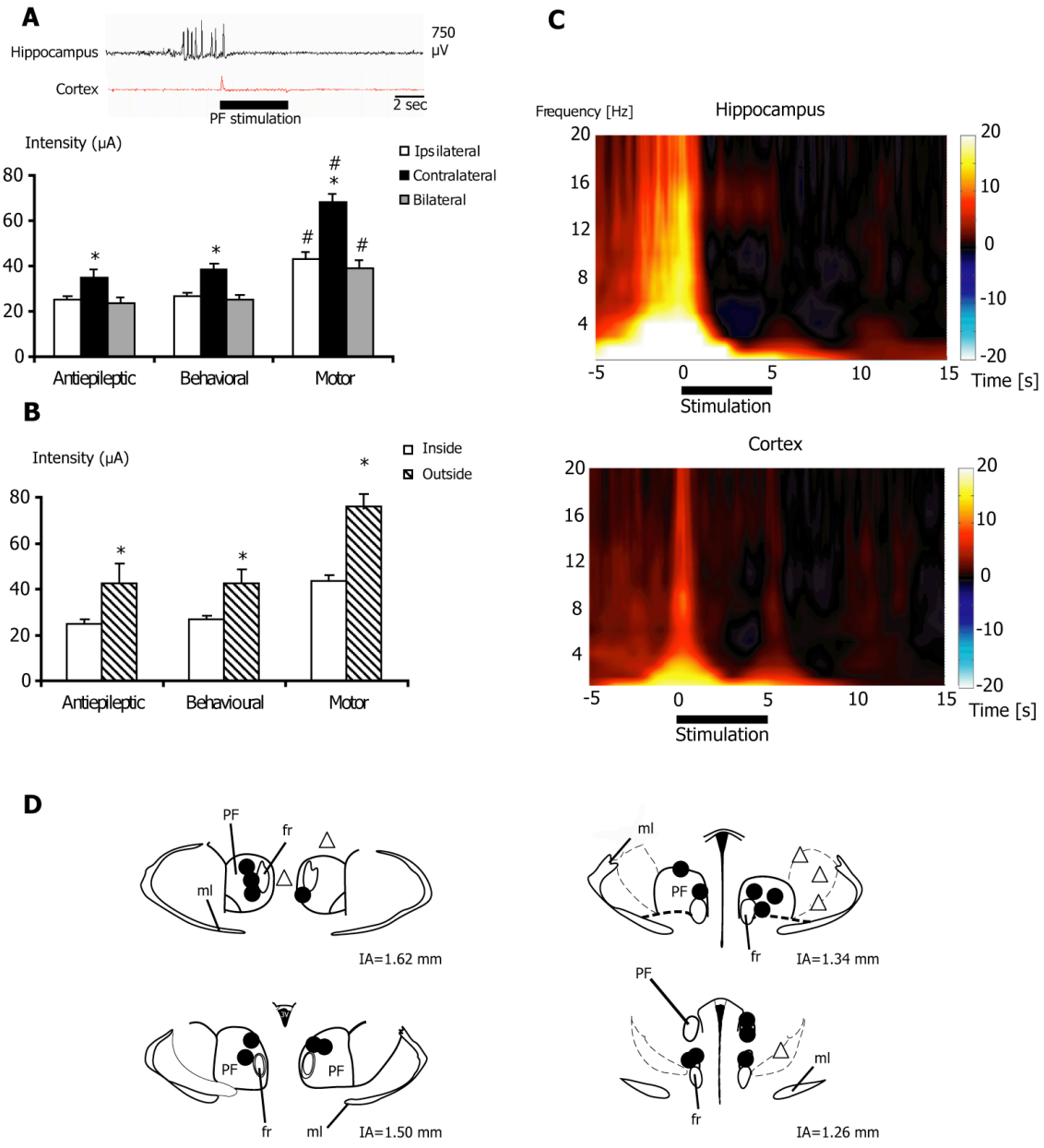

A
Hippocampus
Cortex
750 µV
2 sec
PF stimulation
Intensity (µA)
Ipsilateral
Contralateral
Bilateral
Antiepileptic
Behavioral
Motor
B
Intensity (µA)
Inside
Outside
Antiepileptic
Behavioural
Motor
C
Frequency [Hz]
Hippocampus
Time [s]
Stimulation
Cortex
Time [s]
Stimulation
D
PF
fr
ml
IA=1.62 mm
IA=1.50 mm
IA=1.34 mm
IA=1.26 mm

Figure 6 :

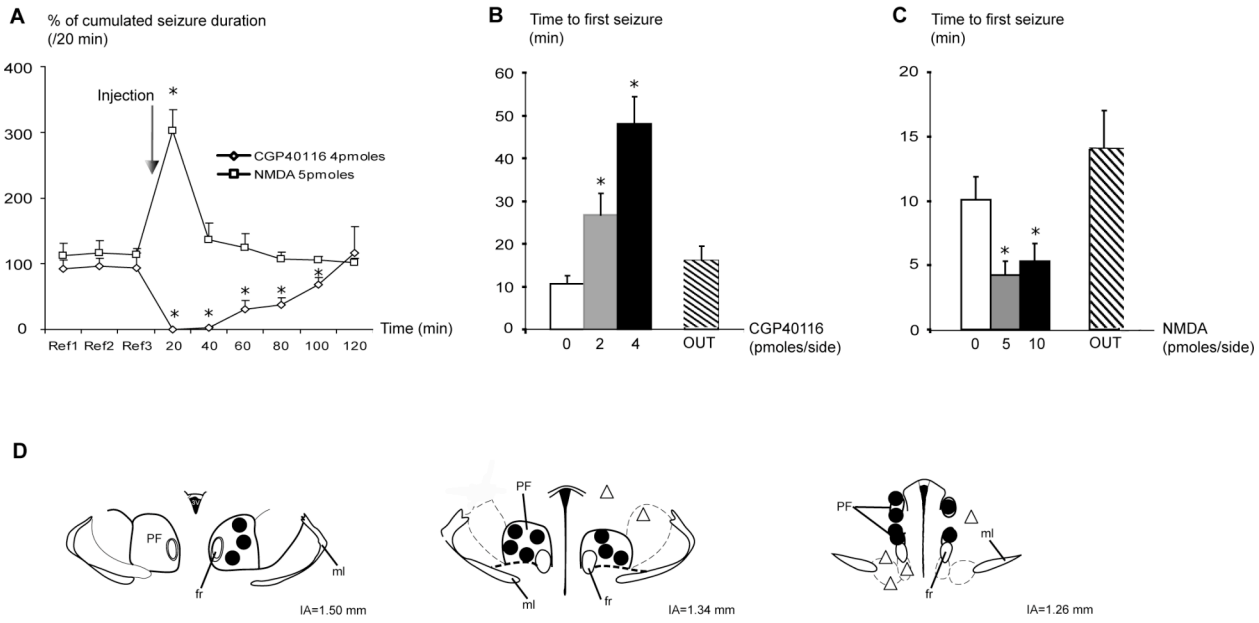
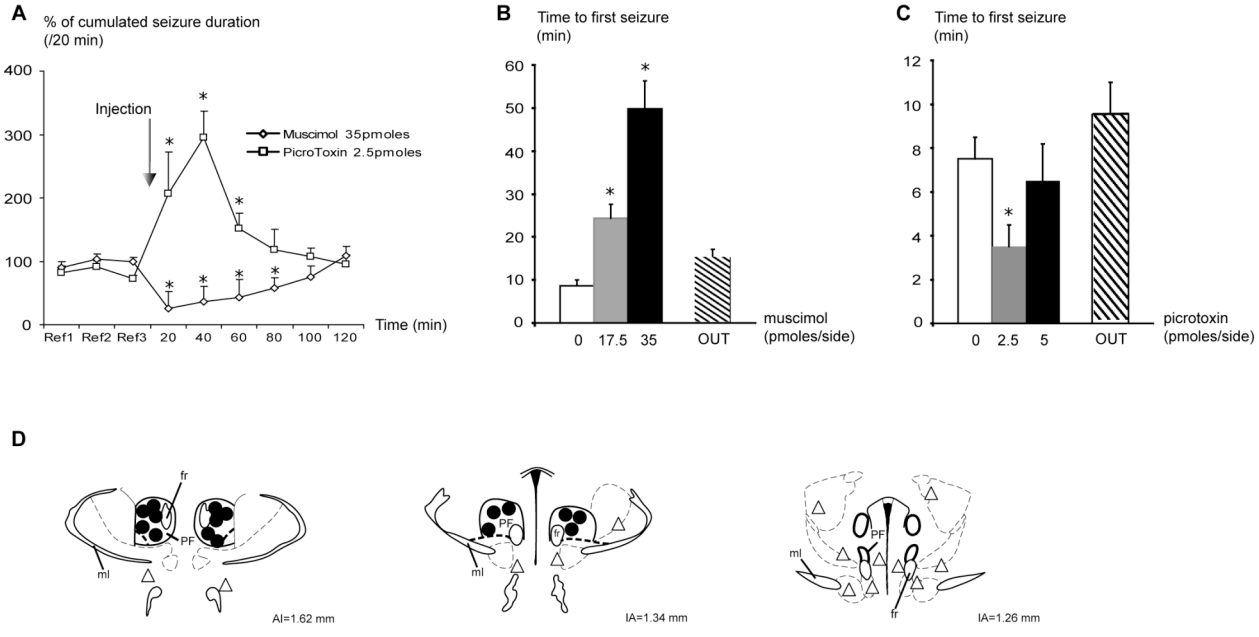


Figure 7 :



Deep brain stimulation in epilepsy: experimental and clinical data.

M. Langlois (1), S. Saillet (1), B. Feddersen (5), L Minotti (1, 2), L Vercueil (1, 2), S Chabardès (1, 3), O. David (1), A. Depaulis (1), P. Kahane (1,2,4), C. Deransart (1,2).

(1) Grenoble Institut des Neurosciences, INSERM U836-UJF-CEA, (2) Neurology Department, and (3) Neurosurgery Department, Grenoble University Hospital, (4) Institute for Children and adolescents with epilepsy – IDEE, Hospices Civils de Lyon, France, (5) Department of Neurology, Klinikum Grosshadern, Universityof Munich, Germany.

Corresponding author:
Colin Deransart
Grenoble - Institut des Neurosciences
Centre de recherche Inserm U 836-UJF-CEA-CHU
Equipe 9: Dynamique des Réseaux Synchrones Epileptiques
Université Joseph Fourier - Faculté de Médecine
Domaine de la Merci
38700 La Tronche
colin.deransart@ujf-grenoble.fr

1 - Introduction

About 30% of epileptic patients do not respond to antiepileptic drugs (Kwan & Brodie, 2000), of whom only a minority can benefit from resective surgery. Such a therapeutic option is considered only in patients who suffer from focal seizures with an epileptogenic zone clearly identified and safely removable. Therefore, patients with seizures arising from eloquent cortices, or which are multifocal, bilateral, or generalized, represent a particular challenge to « new » or « alternative » therapies. For these patients, neurostimulation appears with a great potential (Polkey et al., 2003; Theodore and Fisher, 2004). Different approaches to neurostimulation in epileptic patients now exist and depend on (i) the brain region which is targeted and (ii) the way the stimulation is applied (Oommen et al., 2005 ; Morrell, 2006 ; Theodore and Fisher, 2004 ; Vonck et al., 2007). The aim of neurostimulation in epilepsy is to reduce the probability of seizure occurrence and/or propagation, either by manipulating remote control systems (vagus nerve stimulation, deep brain stimulation), or by interfering with the epileptogenic zone itself (repetitive transcranial magnetic stimulation, cortical stimulation). In most cases, stimulation is delivered continuously or intermittently according to a scheduled protocol. In particular, new progress in biotechnology and EEG signal analysis now allows stimulation in response to detection of electrographic seizures (e.g., closed-loop stimulation). Here, we review the various experimental and clinical attempts that have been made to control epileptic seizures by the means of electrical stimulation.

2 - Vagus-nerve stimulation (VNS)

The vagus nerve, through the tractus solitarius and parabrachial nuclei, projects to autonomic and reticular brain structures as well as the thalamic and limbic areas (Henry, 2002; Vonck et al., 2001). These widespread, bilateral, and multisynaptic projections may account for the multiple therapeutic mechanisms of Vagus Nerve Stimulation (VNS) in epilepsy. In animals, VNS has been studied in different models of seizures in different species (rat, cat, dog and monkey) and acute interruption of seizures was reported (see McLachlan, 1993), as well as a chronic prophylactic effect

on seizure frequency and severity (Lockard, 1990; Takaya et al., 1996; Chabardès et al., 2008). In human patients, the first open trial with VNS was done in 1988 and preliminary results showed that such a therapy was safe and potentially effective (Penry and Dean, 1990). Later, five clinical trials were conducted (E01 to E05), including two double-blind, randomized, controlled studies (E03, E05) (Handforth et al., 1998; The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995). This has led to the approval by the European Community (1994) and FDA (1997) of VNS therapy for complex partial and secondarily generalized seizures in patients over 12 years. To date, over 40,000 patients around the world have been treated with VNS.

The overall efficacy, as evaluated over 3 years from the 5 clinical trials, shows a median seizure reduction of 35-45% (Morris and Mueller, 1999). Post-marketing experience, as provided by manufacturer-supported open databases, suggests that VNS reduces seizure frequency by 50% or more in 50-60% of the patients, whatever their type of epilepsy. Efficacy tends to improve over time (Handforth et al., 1998) and anti-epileptic drugs (AEDs) may be reduced in a number of cases (Labar, 2002). Children seem to respond similarly to adults (Wheless and Maggio, 2002). Beyond seizure control, VNS also reduces daytime sleepiness and promotes alertness (Malow, 2001). It improves mood (Harden et al., 2000) and memory (Clark et al., 1999), and leads to a global improvement in the quality of life (Dodrill and Morris, 2001). It is also cost-effective, as suggested by a few European studies (Ben-Menachem et al., 2002; Boon et al., 1999). Serious complications are rare (Ben-Menachem, 2001) and there has been no evidence of increased mortality and overall morbidity in patients with VNS compared with uncontrolled epilepsy (Annegers et al., 2000). Side effects, which mainly include hoarseness, cough, local paresthesia and dyspnea (Morris and Mueller, 1999) are typically stimulation-related and transient, and generally resolve over time (Boon et al., 1999). No interference with AEDs has been found and there is no evidence of impaired fertility or teratogenicity due to VNS.

Overall, VNS appears as effective as AEDs in terms of seizure control and it may bring additional benefit in terms of general health. A European multicentric phase IV post-marketing study (PULSE) currently aims at evaluating this aspect. Yet, after

more than 40,000 patients implanted with VNS, no clear predictive factors for responders to VNS therapy have emerged, and the precise mechanisms of action of this treatment remain to be elucidated. Neuroimaging studies, including PET (Henry et al., 1998, 1999 ; Ko et al., 1996), SPECT (Van Laere et al., 2000 ; Vonck et al., 2000) and fMRI (Liu et al., 2003 ; Narayanan et al., 2002) suggest the involvement of thalamic nuclei in VNS efficacy.

3 - Deep brain stimulation (DBS)

For more than two decades, stimulation of a number of deep brain targets has been shown to be feasible, safe, and effective in humans suffering from different forms of movement disorders. This has led to the development of deep brain stimulation (DBS) in an increasing number of neurological and non-neurological diseases, including epilepsy (Benabid et al., 2001). Although the cortex plays a crucial role in seizure generation, accumulating evidence has pointed to the role of subcortical structures in the clinical expression, propagation and control of epileptic seizures in humans (Semah, 2002 ; Vercueil and Hirsch, 2002). Based on experimental findings, DBS has been applied to a number of targets, including the cerebellum, different nuclei of the thalamus, and several structures of the basal ganglia system. Although encouraging, published results do not reach a definite conclusion and require further studies using animal models. Indeed, the study of the mechanisms of actions of such DBS on epileptic seizures is critical to understand the transitions between normal and paroxysmal activities of the epileptic networks.

3.1 - Cerebellum

During the 1950s and 1960s, cortical cerebellar stimulation was shown to have antiepileptic properties on different animal models of seizures, mostly penicillin and cobalt foci in cats (Cooke and Snider, 1955 ; Dow et al., 1962 ; Mutani et al., 1969). Following this, and assuming cerebellar outflow is inhibitory in nearly all patients, Cooper and colleagues showed that seizures were modified or inhibited in 10 out of their 15 epileptic patients, without adverse effects (Cooper et al., 1973; 1976; 1978).

These data raised the issue of distant modulation of cortical epileptogenicity by electrical currents. More especially, this study showed for the first time the feasibility and safety of a therapeutic stimulation technique in epileptic patients. Later, a large open study on 115 patients reported that 31 became seizure-free and 56 were significantly improved by stimulation of the cerebellum (Davis and Emmonds, 1992). Such promising results, however, were not confirmed in 3 controlled clinical trials involving 14 patients, of whom only 2 were improved (Krauss and Fisher, 1993 ; Van Buren et al., 1978 ; Wright et al., 1984). Additional animal studies conducted in monkeys with cortical focal seizures induced by alumina cream, or in kindled cats, did not confirm previous experimental findings (Ebner et al., 1980 ; Lockard et al., 1979 ; Majkowski et al., 1980) and the interest for cerebellar stimulation in epilepsy disappeared for many years. Recently, however, a double-blind, randomized controlled pilot study conducted in 5 patients suffering from intractable motor seizures has renewed the interest in such stimulation (Velasco et al., 2005). In this study, 10-Hz stimulations were applied to the upper medial surface of each cerebellar hemisphere, and parameters were adjusted to deliver a constant charge density of 2.0 microC/cm^2/phase. During the initial 3-month double-blind phase, seizures were significantly reduced when the patients were stimulated. Over the following 6-month open-label phase, where all the patients were stimulated, seizures were reduced by 41% (14-75%) and the difference was significant for tonic and tonic-clonic seizures. Effectiveness was maintained over 2 years and few complications occurred. Altogether, although cerebellar stimulation appears to possess antiepileptic effects in some patients and/or some forms of epilepsy, the rationale of such suppressive effects remains to be determined. No clinical studies targeting this structure are currently under progress.

3.2 - Thalamus

Since the 1980s, different nuclei of the thalamus have been studied to understand the physiopathology of epilepsy because many interaction pathways exist between these nuclei and the cortex. Several thalamic targets have been stimulated to suppress seizures, mainly the anterior nucleus and the centromedian nucleus. There

is limited proof from animal studies that stimulation of these structures can influence seizure threshold. However, there is clinical evidence that continuous stimulation of these targets in epileptic patients reduces seizure frequency and severity.

3.2.a - Anterior thalamus (AN)

The anterior nucleus (AN) of the thalamus receives projections from the hippocampus via the fornix, the mamillary bodies and the mamillo-thalamic fascicle of Vicq d'Azir and has outputs to the cingulate cortex and, via the cingulum, to the entorhinal cortex and back to the hippocampus. It appears to be in close interaction with the circuit of Papez which is often involved in some forms of epilepsies (e.g. temporal lobe epilepsies). AN therefore is central in the network which underlies limbic seizures and, as such, represents an attractive target for DBS in epileptic patients. Cooper and his group, encouraged by their experience on cerebellar stimulation, were the first to direct their interest to this nucleus, based on the hypothesis that AN could act as a "pacemaker" for the cortex. They showed that bilateral chronic stimulation of AN in 6 epileptic patients resulted in 60% reduction of seizure frequency in 5 of them, as well as a decrease in EEG spikes (Cooper and Upton, 1985). Using an experimental approach, it was later shown that AN and mamillary bodies were involved in the genesis of pentylenetetrazol-induced seizures and were activated during ethosuximide-induced suppression of these seizures (Mirski and Ferrendelli, 1986a ; 1986b). In addition, the section of the mamillo-thalamic bundle prevented pentylenetetrazol-induced seizures in guinea pigs (Mirsky and Ferrendelli, 1984). Furthermore, it was reported that 100-Hz electrical stimulation of the mammilary nuclei and AN increased the seizure threshold of pentylenetetrazol in rats (Mirski and Fisher, 1994; Mirski et al., 1997). These anticonvulsant effects were dependent on the intensity of the stimulation rather than on its frequency. On the contrary, low-frequency AN stimulation tended to be proconvulsive (Mirski et al, 1997). More recently, high-frequency AN stimulation suppressed focal cortical and limbic seizures induced by intra-cortical or intra-amydaloid kainic acid injections, respectively (Takebayashi et al, 2007a and 2007b) and delayed both status epilepticus and seizures induced by pilocarpine although

without complete suppression (Hamani et al., 2004, 2008). Finally, 100-Hz AN stimulation was found to *aggravate* recurrent seizures observed following status epilepticus produced by systemic kainic acid (Lado, 2006).

These experimental data gave weight to the need of re-assessing the effect of AN stimulation in epileptic patients, Four open-label trials were reported showing that seizure frequency was reduced from 20 to 92% and being statistically significant in 12 of the 18 patients (Hodaie et al., 2002 ; Kerrigan et al., 2004 ; Lim et al., 2007 ; Osorio et al., 2007). Two patients presented a complication (small frontal hemorrhage and extension erosion over the scalp), which did not result in major or permanent neurological deficit. A study showed that insertion of AN electrodes by itself could reduce seizures (Lim et al., 2007) and another one that the observed benefits did not differ between stimulation-on and stimulation-off periods (Hodaie et al., 2002), thus raising the issue of a lesional, placebo or carry-over effect. To address this question, a large multicenter prospective randomized trial of AN stimulation for partial and secondarily generalized seizures (Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy or SANTE) is currently under investigation in North America. Whether AN stimulation could be more effective in temporal lobe epilepsy (Zumsteg et al., 2006) and whether other components of the circuit of Papez, namely the mamillary bodies and mamillo-thalamic tract (Duprez et al., 2005 ; van Rijckevorsel et al., 2005) are possible targets for DBS are important issues for clinical trials.

3.2.b - Centromedian thalamus (CM)

In addition to the AN, attention was also directed towards one of the intralaminar nuclei of the thalamus, the centromedian nucleus (CM). This nucleus is part of the reticulothalamocortical system mediating cerebral cortex excitability (Jasper, 1991), and has been suggested to participate in the modulation of vigilance states (Velasco et al., 1979). Although experimental findings remain rare (Arduini and Lary Bounes, 1952), a first open-label study was conducted in 5 patients with bilateral CM stimulation at the end of the 1980s (Velasco et al., 1987). Initial results indicated an

improvement of seizure frequency and EEG spiking over 3 months of chronic stimulation. Later, Velasco's group accumulated data in a cohort of 49 patients suffering from different forms of seizures and epilepsies (Velasco et al., 2001a ; 2002). Among these patients, 5 to 13 were followed over long-term follow-up studies (Velasco et al., 1993 ; 1995 ; 2000ab, 2006). Overall, the procedure was reported to be beneficial and generally well-tolerated, although a central nystagmus was induced in some cases (Taylor et al., 2000). A few patients were explanted because of repeated and multiple skin erosions (Velasco et al., 2006). It is interesting to note that a decrease of 80% of seizures were observed on average in patients with generalized tonic-clonic seizures and atypical absences of the Lennox-Gastaut syndrome, with a global improvement of patients in their ability scale scores (Velasco et al., 2006). By contrast, no improvements were found for either complex partial seizures or focal spikes in temporal regions. The best clinical results were seen when both electrodes contacts were located within the CM on both sides and when stimulation at 6-8 Hz and 60 Hz induced recruiting responses and regional DC shifts, respectively (Velasco et al., 2000a). Two hours of daily 130-Hz stimulation sessions (1-minute on, 4 minutes off), alternating the right and left CM were used. However, continuous bilateral stimulation led to faster and more significant results (Velasco et al. 2001b). As for AN stimulation, persistent antiepileptic effects were found 3 months or more after discontinuation of the stimulation (« off effect »), and possible plasticity which develops during the stimulation procedure was suggested (Velasco et al. 2001b). No such seizure suppression was found in a small placebo-controlled study conducted in 7 patients with mesial temporal lobe epilepsy. In this study, no statistically significant difference from the baseline in frequency of tonic-clonic seizures when the stimulator was on versus off (Fisher et al., 1992). In the open-label follow-up phase, however, 3 of 6 patients reported at least a 50% decrease in seizure frequency.

Up to now, very few animal studies have examined the role of the CM or of the parafascicular nucleus (PF) of the thalamus - which has similar connections - in the control of epileptic seizures. In a genetic model of absence epilepsy in the rat (GAERS), pharmacological activation of the PF was found to suppress spike-and-

wave discharges (Nail-Boucherie et al., 2005). More recently, 130-Hz stimulation of this structure was reported to interrupt focal hippocampal seizures in a mouse model of mesiotemporal lobe epilepsy (Langlois et al., in preparation). Because of its unique location between cortical and limbic structures and the basal ganglia (see below), the CM/PF nuclei could well constitute an interesting target for DBS. More animal studies are clearly required to understand the role of this structure in the modulation of epileptic seizures.

3.3 - Basal ganglia

Since the beginning of the 1980s, experimental animal studies have suggested the existence of a "nigral control" of epileptic seizures (for review see Gale, 1995; Depaulis et al., 1994). Inhibition of the Substantia Nigra pars Reticulata (SNR) has potent anti-epileptic effects in different animal models of epilepsy (Deransart and Depaulis, 2002) and the GABAergic SNR output appears to be a critical relay in this control (Depaulis et al., 1990; Paz et al., 2005; 2007). Local manipulations of the basal ganglia that lead to an inhibition of the SNR neurons (e.g., activation of the striatum or pallidum, inhibition of the sub-thalamic nucleus) also had significant anti-epileptic effects (for review see Deransart and Depaulis, 2002), suggesting that different striato-nigral circuits are involved in the control of epileptic seizures. In humans, EEG, clinical and imaging data also support the involvement of the basal ganglia in the propagation and/or the control of epileptic discharges (Biraben et al., 2004; Bouilleret et al., 2008; Vercueil and Hirsch, 2002). Altogether, experimental and clinical data suggest a privileged role for the basal ganglia in the control of generation and/or spread of epileptic discharges in the cortex. Paradoxically, the therapeutic relevance of such findings was rarely considered until the 1990s.

3.3.a - Caudate nucleus (CN)

Following experimental evidence that stimulation of the caudate nucleus (CN) has antiepileptic properties in different animal models of seizures (La Grutta et al., 1971, 1988 ; Mutani, 1969 ; Oakley and Ojemann, 1982 ; Psatta, 1983), Chkhenkeli and his

group, as well as Sramka and colleagues, were the first to suggest the beneficial effect of striatal low-frequency stimulation (below 50 Hz) in epileptic patients (Chkhenkeli, 1978 ; Sramka et al., 1980). A decrease in focal and generalized discharges was observed in 57 patients bilaterally stimulated at low frequency (4–6Hz) in the CN (Chkhenkeli and Chkhenkeli, 1997). The study, however, was not controlled and the effects on seizures were not assessed. Interestingly, epileptic activity was worsened by stimulating the CN at higher frequency, a finding that was also reported in the aluminium-hydroxide monkey model of motor seizures (Oakley and Ojemann, 1982). Therefore, if one assumes that low-frequency stimulation is excitatory and high-frequency stimulation is inhibitory, these clinical data are in agreement with animal data (see Deransart and Depaulis, 2002). Indeed, activation of the striatum inhibits the SNR through GABAergic projections and therefore leads to seizure suppression (Deransart et al., 1998). Although further studies are needed, these results highlight the ability of the basal ganglia system to modulate cortical epileptogenicity.

3.3.b - Subthalamic nucleus (STN)

In 1998, Vercueil et al. (1998) were the first to show that 130-Hz stimulation of the subthalamic nucleus (STN) could interrupt absence seizures in GAERS, a well-established genetic model of absence epilepsy (Danober et al., 1998; Marescaux et al. 1992). Since then, high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus has been reported to protect against seizures induced by local kainate injection in the amygdala (Bressand et al., 1999; Loddenkemper et al., 2001; Usui et al., 2005) or by fluorothyl inhalation (Veliskova et al., 1996). This is in agreement with the antiepileptic effects reported after pharmacological inhibition of the STN on seizures induced by amygdala kindling (Deransart et al., 1998a), intravenous bicuculline or by its focal application into the anterior piriform cortex (Dybdal and Gale, 2000) and in GAERS (Deransart et al., 1996).

This led the group of Benabid at Grenoble University Hospital to perform the first STN stimulation in a 5-year-old girl with pharmacologically-resistant inoperable epilepsy caused by a focal centroparietal dysplasia (Benabid et al., 2002). Later, 11 additional patients suffering from different forms of epilepsy received high frequency

STN stimulation at different institutions (Chabardès et al., 2002 ; Loddenkemper et al., 2001 ; Vesper et al., 2007). Overall, seizure occurrence was reduced by at least 50% in 7/12 cases, and the stimulation was well tolerated. Good responders suffered from very different epilepsy types including focal epilepsy, Dravet syndrome, Lennox-Gastaut syndrome and progressive myoclonic epilepsy. Surgical complications occurred in 2 patients, including infection of the generator in one, and a postimplantation subdural hematoma in another who later underwent surgical treatment, without sequelae (Chabardès et al., 2002). Bilateral stimulation appeared more effective than unilateral stimulation, in agreement with experimental data (Depaulis et al., 1994). However, whether it should be applied continuously or intermittently remains questionable (Chabardès et al., 2002). Furthermore, whether the optimal target in epileptic patients is the STN itself or, as is suggested in some patients, the SNR, remains an important issue (see below - Chabardès et al., 2002 ; Vesper et al., 2007). A double-blind cross-over multicentric study is in progress in France (STIMEP) and aims at evaluating the clinical effect of 130-Hz stimulation of the STN/SNR in patients with ring chromosome 20 epilepsy. These patients suffer from very long lasting epileptic seizures, evolving often into status epilepticus and are difficult to control with antiepileptic drugs. They exhibit a deficit of dopaminergic activity in the striatum as compared with normal subjects (Biraben et al., 2004), a finding which is in accordance with the critical role of striatal dopamine in the control of seizures (Deransart et al., 2000).

3.3.c – Substantia Nigra pars Reticulata (SNR)

In 1980, Gale and Iadarola were the first to correlate an increase of GABA in the SNR with antiepileptic effects (Gale and Iadarola, 1980). Later, they showed that the potentiation of the GABAergic neurotransmission within the SNR, by bilateral microinjections of GABAmimetic drugs, suppressed convulsions in various models of generalized seizures in the rat (Iadarola and Gale, 1982). The possibility that seizures are controlled by the SNR also emerged from pharmacological studies in GAERS showing that a bilateral inhibition of SNR suppresses cortical Spike-and-Waves discharges (SWDs) (Depaulis et al., 1988, 1989; Deransart et al., 1996, 1998, 2001).

Since then, several studies have confirmed that inhibition of the SNR has a potent anti-epileptic effects in different animal models of epilepsy (Depaulis et al., 1994; Deransart and Depaulis, 2002; Paz et al.,2005; 2007).

In this context, it was shown that DBS applied to the SNR, also suppressed generalized convulsive seizures induced by fluorothyl inhalation (Velisek et al., 2002), amygdala-kindled seizures (Morimoto and Goddard,1987; Shi et al., 2006), absence seizures in GAERS (Feddersen et al., 2007) and also focal seizures in kainate treated mice (Deransart et al., 2004). In the model of generalized convulsive seizures induced by fluorothyl inhalation, bilateral and bipolar 130Hz SNR stimulation had anticonvulsivant effects in both adults and infant rats (Velisek et al., 2002). In amygdala-kindling, such stimulations were shown to induce a long lasting suppression of antiepileptogenesis (Shi et al., 2006). In GAERS, bilateral, bipolar, and monophasic SNR stimulations at a frequency of 60Hz and a pulse width of 60µs were defined as the optimal conditions to interrupt ongoing absence seizures without motor side effects (Feddersen et al., 2007). The threshold to interrupt epileptic seizures was lower using SNR stimulation compared to STN stimulation, using the same model and stimulation parameters. However, this last study showed that continuous stimulation fail to control the occurrence of seizures, in agreement with previous reports (Vercueil et al., 1998) and suggested that a refractory period of about 60 sec exists during which any stimulation is without effect. This study also showed that *continuous* stimulation of the SNR could even aggravate seizure occurrence. Adaptive stimulation may allow to alleviate this problem and to further specify the existence of a refractory period (see below).

4 - Stimulation at seizure focus

Stimulating the epileptogenic cortex to interrupt epileptic seizures may appear paradoxical. Indeed, « stimulation » classically means « excitation » and the epilepsies are characterized by a pathological hyperexcitability and hypersynchrony of cortical neurons. The effects provoked by cortical stimulation, however, depend on the stimulation parameters used, the region which is stimulated, as well as the way that the stimulation is delivered (indirectly or directly). Furthermore, cortical

stimulation is generally used to map functions in eloquent brain. It is known that cortical stimulation can evoke focal after-discharges that may evolve into clinical seizures. It has been shown that afterdischarges elicited by electrical stimulation via subdural electrodes can be interrupted by the application of brief bursts of 50-Hz electrical stimulation through subdural electrode contacts (Lesser et al. 1999). To date, a few studies have been conducted, including a limited number of patients, and therapeutic results are equivocal at best.

4.1 - Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

A non-invasive way of electromagnetically stimulating the cortex is to use transcranial magnetic stimulation (TMS). TMS is widely used in neurophysiology for diagnostic purposes (e.g., measuring motor cortex excitability as a marker of underlying pathologies). It has also therapeutic uses in various brain diseases when delivered in series, or trains of pulses, a method known as repetitive TMS or rTMS (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003 ; Tassinari et al., 2003 ; Wassermann and Lisanby, 2001). Low-frequency (0.5 Hz) rTMS was reported to have anticonvulsive effects against pentylenetetrazol-induced seizures in rats (Akamatsu et al., 2001), while high frequency rTMS had opposite results (Jennum and Klitgaard, 1996). A recent study in the rat suggests that EEG-guided rTMS can suppress kainate-induced seizures and that the effect is frequency-dependent (Rotenberg et al., 2008). In humans, low frequency rTMS reduces motor cortex excitability, while high frequency can lead to seizures, even in healthy subjects (Chen et al., 1997). rTMS therapy in epilepsy was tested for the first time at the end of the 1990s, using a round coil placed over the vertex in order to achieve global depression of excitability (Tergau et al., 1999). This open study showed that 8 of 9 patients submitted to 5 consecutive days of 0.33 Hz rTMS had a mean seizure reduction of 38.6%. Later, effects on rTMS were evaluated in 3 placebo-controlled studies, of which 2 failed to demonstrate any significant effect (Cantello et al., 2007 ; Theodore et al., 2002). In the remaining one, however, conducted in patients with cortical malformations, rTMS significantly decreased the number of seizures as compared to sham rTMS condition (Fregni et al., 2006). These data suggest that rTMS is more likely to be effective in patients

with clearly identifiable foci in the cortical convexity, a finding also supported by another study showing greater effects in patients with neocortical foci than in those with mesial temporal lobe foci (Theodore et al., 2002). Other - uncontrolled - studies (Brasil-Neto et al., 2004 ; Kinoshita et al., 2005a ; Santiago-Rodriguez et al., 2008), as well as anecdotal case reports (Menkes and Gruenthal, 2000 ; Misawa et al., 2005), are also in line with this hypothesis. However, recent data have shown that rTMS did not always suppress seizures, and that stimulation site and structural brain lesions did not necessarily influence the seizure outcome (Joo et al., 2007). Thus, although most studies have found a significant decrease of interictal EEG epileptiform abnormalities, additional trials are needed to ascertain whether rTMS is an effective and convenient therapy for epilepsy. In that respect, a placebo-controlled study is in progress in Strasbourg (France), to evaluate the efficacy of rTMS in a specific group of patients suffering from drug-resistant seizures arising from the sensori-motor cortex.

4.2 - Invasive cortical stimulation

Several preclinical studies have found potential antiepileptic effects of brain stimulation in animal models. Notably, low-frequency (1 Hz) stimulation applied after kindling stimulation of the amygdala was found to inhibit the development of afterdischarges, an effect named *quenching* (Weiss et al., 1995). This quenching effect seems effective in adult as well as immature rats (Velisek et al., 2002). Interestingly, when applied immediately *before* the kindling stimulus, preemptive 1 Hz sine wave stimulation was also effective, thus suggesting some potential benefit for seizure prevention (Goodman et al., 2005). Other regions such as the hippocampus (Barbarosie and Avoli, 1997), the central piriform cortex (Yang et al., 2006; Zhu-ge et al., 2007) or the cerebral fastigial nucleus (Wang et al., 2008) may also appear as potentially effective targets for 1-Hz stimulation treatment of epilepsy. In general these data suggest that 1-Hz stimulation inhibits both acquisition and expression of kindling seizure by preventing afterdischarge generation and propagation in rat. Unexpectedly, such effects are also observed in the cerebral fastigial nucleus, suggesting that targets outside the limbic system may have a

significant antiepileptic action.

In humans, both low- (1-Hz) and medium- (50 Hz) frequency stimulation have proven effective to reduce interictal epileptiform discharges (Kinoshita et al., 2005b; Yamamoto et al., 2002). Therapeutic stimulation, however, was applied at high frequency in almost all studies. The first attempt of therapeutic stimulation of temporal lobe structures was reported in 1980, in 3 patients, without clear benefit (Sramka et al., 1980). More recently, several investigators have tried continuous scheduled stimulation of epileptic foci, including hypothalamic hamartoma (Kahane et al., 2003), neocortical structures (Elisevich et al., 2006) and, mostly, mesio-temporal lobe (Tellez-Zenteno et al., 2006 ; Velasco et al., 2000c ; 2007 ; Vonck et al., 2002). The first pilot study of mesio-temporal lobe stimulation, conducted in 10 patients studied by intracranial electrodes before surgery, showed that stimulation stopped seizures and decreased the number of interictal EEG spikes in the 7 patients where the stimulated electrode was placed within the hippocampus or hippocampal gyrus (Velasco et al., 2000c). There were no side-effects on language and memory, and no histological damages were found in the stimulated tissue. Whether such an antiepileptic effect could be observed over a more prolonged stimulation procedure was later evaluated in a small open series conducted in 3 patients, all of whom exhibited more than 50% of seizure reduction after a mean follow-up of 5 months, without adverse events (Vonck et al., 2002).

Following this, 2 additional trials of hippocampal stimulation were conducted, leading to opposite results. In one double-blind study, the seizure outcome was significantly improved in all 9 patients over a long-term follow-up (Velasco et al., 2007), which showed more than 95% seizure reduction in the 5 patients with normal MRI, and 50-70% seizure reduction in the 4 patients who had hippocampal sclerosis. No adverse events were found but 3 patients were explanted after 2 years due to skin erosion in the trajectory system. It was suggested that beneficial effects of stimulation were associated with a high GABA tissue content and a low rate of cell loss (Cuellar-Herrera et al., 2004). By contrast, seizure frequency was reduced by only 15% in average in the 4 patients of the double-blind, multiple cross-over, randomized study of Tellez-Zenteno et al. (2006). Additionally, effects seemed to carry over into the off period, thus raising the issue of an implantation effect. Yet, no adverse events were

found. Overall, stimulation of hippocampal foci shows beneficial trends, but whether the effect is significant, and of clear clinical relevance, remains debatable.

Currently, a randomized controlled trial of hippocampal stimulation for temporal lobe epilepsy (METTLE) is recruiting patients to determine whether unilateral hippocampal electrical stimulation is safe and more effective than simply implanting an electrode in the hippocampus without electrical stimulation, or treating with medical therapy alone. A prospective randomized controlled study of neurostimulation in the medial temporal lobe for patients with medically refractory medial temporal lobe epilepsy is also currently recruiting patients for a controlled randomized stimulation versus resection (CoRaStiR) study (www.clinicaltrials.gov).

5 - Adaptative stimulation

Continuous scheduled brain stimulation, whatever the target (DBS, cortical stimulation), has appeared to be safe and of potential benefit in treating medically intractable epilepsies (see above). Limited, but growing data suggests that responsive (seizure-triggered) stimulation might also be effective (Morrel, 2006). Such a strategy is distinct from continuous scheduled stimulation as it aims at blocking seizures when they occur, rather than at decreasing cortical excitability chronically. It is motivated by the reduction of power consumption, the paroxysmal nature of the seizures and the possible behavioural side-effects induced by chronic stimulations. Also, it has been suggested that continuous stimulations may aggravate seizures in animals (Feddersen et al., 2007). Seizure-triggered stimulation requires an implanted stimulating device coupled with real-time signal analysis techniques. Usually, a seizure detection algorithm allows the delivery of a stimulation to interrupt seizure prior to, or concomitantly to, the onset of clinical symptoms. A number of algorithms to detect seizures do exist (see for instance Osorio et al., 2002; Grewal and Gotman, 2005). The main stumbling block, as for continuous stimulation, is to find, ideally following an automatic search, optimal stimulation parameters to abort seizures. To our knowledge, existing literature about automatic seizure-triggered stimulation in animal models *in vivo* is rather limited. Using similar techniques as VNS

therapy, Fanselow and colleagues have shown a reduction of pentylenetetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation (Fanselow et al., 2000). Interestingly, seizure-triggered stimulation was more effective than the stimulation protocol involving a fixed duty cycle, in terms of the percent seizure reduction per second of stimulation (up to 78%). Currently, a preliminary study in Grenoble (France) is testing a new technology based on stimulation combined to seizure-detection to interrupt absence seizures in GAERS (Saillet et al., submitted). This should allow to better determine the optimal target and parameters of stimulation required by such technology.

In humans, responsive stimulation can shorten or terminate electrically-elicited afterdischarges using brief bursts of 50-Hz electrical stimulation (Lesser et al., 1999), the effect being greater at primary sites than at adjacent electrodes (Motamedi et al., 2002). Preliminary trials of responsive stimulation, however, did not consistently use a similar paradigm (Kossof et al., 2004 ; Fountas et al., 2005 ; Osorio et al., 2005). The effects of responsive stimulation were first evaluated in 4 patients using an external neurostimulator, which proved effective at automatically detecting electrographic seizures, delivering targeted electrical stimuli, and altering or suppressing ictal discharges (Kossoff et al., 2004). Another feasibility study confirmed these results using a cranially implantable device in 8 patients (Fountas et al., 2005). Detection and stimulation were performed using electrodes placed over the seizure focus, and 7 of the 8 patients exhibited more than a 45% decrease in their seizure frequency, with a mean follow-up time of 9.2 months. In the third pilot study, conducted in 8 patients, stimulation was delivered either directly to the epileptogenic zone (local closed-loop, n=4), or indirectly through the anterior thalami (remote closed-loop, n=4), depending on whether the epileptogenic zone was single, or multiple (Osorio et al., 2005). On average, a 55.5% and 40.8% decrease of seizure frequency was observed in the local closed-loop group and in the remote closed-loop group, respectively. Overall, none of the 20 patients enrolled in these 3 pilot studies had adverse events. Although promising, this new therapy needs further evaluation and a multi-institutional prospective clinical trial is underway in the USA. The Responsive Neurostimulation System (RNS), sponsored by NeuroPace Inc., is designed to continuously monitor brain electrical activity from the electrodes and,

after identifying the "signature" of a seizure's onset, deliver brief and mild electrical stimulation with the intention of suppressing the seizure. The purpose of the RNS System Pivotal Clinical Investigation is to assess the safety and to demonstrate that the RNS System is effective as an add-on (adjunctive) therapy in reducing the frequency of seizures in individuals with partial onset seizures that are refractory to two or more AED medications. Whether, in the near future, closed-loop stimulators will be able to react using seizure-prediction algorithms represents a particularly challenging issue.

6 - Conclusions

Neurostimulation in non-surgically remediable epileptic patients represents an emerging treatment. It has the advantage of reversibility and adjustability, but remains palliative so that surgical resection remains the gold standard treatment of drug-resistant epilepsies whenever this option is possible. VNS is the only approved stimulation therapy for epilepsy so far and, as such, it is licensed in many countries as an adjunctive therapy. Other stimulation techniques must be considered experimental although several controlled studies are currently under investigation. Notably, results of direct brain stimulation, although encouraging, are not conclusive and further investigations are required to evaluate the real benefit of this emerging therapy, in as much as the risks of haemorrhage and infection, although low (around 5%), do exist. However, pathological examination in post-mortem studies and temporal lobe resection, in Parkinson's disease or epilepsy, suggest that chronic stimulation does not induce neural injury and can be delivered safely (Haberler et al., 2000 ; Pilitsis et al., 2008 ; Velasco et al., 2000c). In any case, seizure types or epileptic syndromes which may respond to stimulation should be identified, as well as the type of stimulation that is likely to be of potential efficacy depending on the patient's characteristics. This requires to improve our knowledge on the neural circuits in which seizures start and propagate, to better understand the precise mechanisms of the supposed effect of neurostimulation, and to search for optimal stimulation parameters. The development of experimental research in this field, as well as rigorous clinical evaluation, is essential for further improvements in clinical

efficacy.

References

Akamatsu N, Fueta Y, Endo Y, Matsunaga K, Uozumi T, Tsuji S. Decreased susceptibility to pentylenetetrazole-inducded seizures after low frequency transcranial magnetic stimulaiton in the rat. Neurosci Lett 2001; 310:153-156.

Andy OJ, Jurko MF. Seizure control by mesothalamic reticular stimulation. Clin Electroencephalography 1986 ; 17 : 52-60.

Arduini D, Lary Bounes GC. Action de la stimulation électrique de la formation réticulaire du bulbe et des stimulations sensorielles sur les ondes strychniques. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1952; 4: 502-12.

Annegers J, Coan SP, Hauser WA, Lesteema J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. Epilepsia 2000; 41: 549–453.

Barbarosie M, Avoli M. CA3-driven hippocampal-entorhinal loop controls rather than sustains in vitro limbic seizures. J Neurosci 1997; 17 : 9308-9314.

Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. J Clin Neurophysiol 2001; 18 : 415–418.

Ben-Menachem E, Hellström K, Verstappen D. Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients. Neurology 2002; 59 (suppl 4): S44-S47.

Benabid AL, Koudsié A, Benazzouz A, Vercueil L, Fraix V, Chabardès S, Lebas JF, Pollak P. Deep brain stimulation of the corpus luysi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. J Neurol 2001; 248 (suppl 3): III37-47.

Benabid AL, Minotti L, Koudsie A, de Saint Martin A, Hirsch E. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luysi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia : a 30-month follow-up : technical case report. Neurosurgery 2002; 50: 1385–1391.

Benazzouz A, Piallat B, Pollak P, Benabid AL. Responses of substantia nigra pars reticulata and glomus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rat: electrophysiological data. Neurosci Lett 1995; 189 : 77-80.

Biraben A, Semah F, Ribeiro MJ, Douaud G, Remy P, Depaulis A. PET evidence for a role of the basal ganglia in patients with ring chromosome 20 epilepsy. Neurology 2004; 63: 73-77.

Boon P, Vonck K, D'Have M, O'Connor S, Vandekerckhove T, De Reuck J. Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. Acta Neurol Belg 1999; 99: 275-280.

Bouilleret V, Semah F, Chassoux F, Mantzaridez M, Biraben A, Trebossen R, Ribeiro MJ. Basal ganglia involvement in temporal lobe epilepsy: a functional and morphologic study. Neurology 2008; 70:177-184.

Brasil-Neto JP, de Arauja DP, Teixeira WA, Araujo VP, Boechat-Barros R. Arq Neuropsiquiatr 2004 ; 62 : 21-25.

Bressand K, Dematteis M, Kahane P, Benazzouz A, Benabid AL. Involvement of the subthalamic nucleus in the control of temporal lobe epilepsy: study by hight frequency stimulation in rats. Soc Neurosci 1999 25:1656.

Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalini S, Vatti G, Cincotta M, Borghoresi A, Zaccara G, Quartarone A, Crupi D, Langana A, Inghilleri M, Giallonardo AT, Berardelli A, Pacifici L, Ferreri F, Tombini M, Gilio F, Quarato P, Conte A, Manganotti P, Bongiovanni LG, Monaco F, Ferrante D, Rossini PM. Slow repetitive TMS for drug-reistant epilepsy : clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. Epilepsia 2007; 48 : 366-374.

Chabardès S, Kahane P, Minotti L, Koudsie A, Hirsch E, Benabid A-L. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. Epileptic disord 2002; 4 (suppl 3): 83–93.

Chabardès S, Najm I, Luders HO. Vagus nerve stimulation and experimental data: a critical overview. In Text book of Epilepsy Surgery, Ed HO Luders, Informa Helthcare, 2008.

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. Neurology 1997; 48: 1398-1403.

Chkhenkeli SA. The inhibitory influence of the nucleus caudatus electrostimulation on the human's amygdalar and hippocampal activity at temporal lobe epilepsy. Bull Georgian Acad Sci 1978; 4/6: 406-11.

Chkhenkeli SA, Chkhenkeli IS. Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of brain in patients with intractable epilepsy. Stereotact Funct Neurosurg 1997; 69: 221-224.

Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. Nat Neurosci 1999; 2: 94-98.

Cooke PM, Snider RS. Some cerebellar influences on electrically-induced cerebral

seizures. Epilepsia 1955; 4: 19-28.

Cooper I. Cerebellar stimulation in man. New York: Raven Press, 1978: 1–212.

Cooper IS, Upton ARM. The effect of chronic stimulation of cerebellum and thalamus upon neurophysiology and neurochemistry of cerebral cortex. In: Lazorthes Y, Upton ARM, eds. Neurostimulation: an overview. New York: Futura, 1985: 207-211.

Cooper IS, Amin I, Riklan M, Waltz JM, Poon TP. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. Clinical and anatomical studies. Arch Neurol 1976; 33: 559-70.

Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. Trans Am Neurol Assoc 1973; 98: 192-6.

Cuellar-Herrera M, Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Jimenez F, Orozco S, Briones M, Rocha L. Evaluation of GABA system and cell damage in parahippocampus of patients with temporal lobe epilepsy showing antiepileptic effects after subacute electrical stimulation. Epilepsia 2004; 45: 459-466.

Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in rat. Prog Neurobiol 1998; 55: 27-57.
Davis R, Emmonds SE. Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year study. Stereotact Funct Neurosurg 1992; 58: 200–208.

Depaulis A, Vergnes M, Depaulis A. Endogenous control of epilepsy: the nigral inhibitory system. Prog Neurobiol 1994; 42: 33-52.

Deransart C, Depaulis A. The control of seizures by the basal ganglia? A review of experimental data. Epileptic Disord 2002; 4 (suppl 3): S61-S72.

Deransart C, Marescaux C, Depaulis A. Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. Neuroscience 1996; 71: 721-728.

Deransart C, Lê BT, Marescaux C, Depaulis A. Role of the subthalamo-nigral input in the control of amygdale-kindled seizures in rat. Brain Res 1998a; 807: 78-83.

Deransart C, Riban V, Lê BT, Marescaux C, Depaulis A. Dopamine in the nucleus accumbens modulates seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. Neuroscience 2000; 100: 335-344.

Deransart C, Depaulis A (2004) Le concept de contrôle nigral des épilepsies s'applique-t-il aux épilepsies partielles pharmacorésistantes? Epilepsies 16(2) 75-82.

Dodrill CB, Morris GL. Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. Epilepsy Behav 2001; 2: 46-53.

Dow RS, Ferandez-Guardiola A, Manni E. The influence of the cerebellum on

experimental epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1962; 14: 383-398.

Duprez TP, Serieh BA, Raftopoulos C. Absence of memory dysfunction after bilateral mammillary body and mammillothalamic tract electrode implantation: preliminary experience in three patients. AJNR Am J Neuroradiol 2005; 26: 195-197.

Ebner TJ, Bantli H, Bloedel JR. Effects of cerebellar stimulation on unitary activity within a chronic epileptic focus in a primate. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1980; 49: 585-599.

Elisevich K, Jenrow K, Schuh L, Smith B. Long-term electrical stimulation-induced inhibition of partial epilepsy. Case report. J Neurosurg 2006; 105: 894-897.

Fanselow EE, Reid AP, Nicolelis MA. Reduction of pentylenetetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation. J Neurosci. 2000; 20(21):8160-8.

Feddersen B, Vercueil L, Noachtar S, David O, Depaulis A, Deransart C. Controlling seizures is not controlling epilepsy: a parametric study of deep brain stimulation for epilepsy. Neurobiol Dis 2007; 27: 292-300.

Feger J, Robledo P. The effects of activation or inhibition of the subthalamic nucleus on the metabolic and electrophysiological activities within the pallidal complex and the substantia nigra in the rat. Eur J Neurosci 1991; 3: 947-952.

Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Cysyk B, McPherson R, Lesser RP, Gordon B, Schwerdt P, Rise M. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. Epilepsia 1992; 33: 841-851.

Fountas KN, Smith JR, Murro AM, Politsky J, Park YD, Jenkins PD. Implantation of a closed-loop stimulation in the management of medically refractory focal epilepsy: a technical note. Stereotact Funct Neurosurg 2005; 83: 153-158.

Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, Pascual-Leone A, Valente KD. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. Ann Neurol 2006; 60: 447-455.

Gale K, Iadarola MJ. Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: delayed effects of GABA transaminase inhibition. Science 1980; 208: 288-291.

Goodman JH, Berger RE, Tcheng TK. Preemptive low-frequency stimulation decreases the incidence of amygdala-kindled seizures. Epilepsia 2005; 46: 1-7.

Grewal S, Gotman J. An automatic warning system for epileptic seizures recorded on intracerebral EEGs. Clin Neurophysiol. 2005;116(10):2460-72.

Haberler C, Alesch F, Mazal PR, Pilz P, Jellinger K, Pinter MM, Hainfellner JA, Budka H. No tissue damage by chronic deep brain stimulation in Parkinson's disease. Ann

Neurol 2000; 48: 372-376.

Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. Epilepsy Behav 2000; 1: 93-99.

Hamani C, Ewerton FI, Bonilha SM, Ballester G, Mello LE, Lozano AM. Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. Neurosurgery 2004; 54:191-195.

Hamani C, Hodaie M, Chiang J, del Campo M, Andrade DM, Sherman D, Mirski M, Mello LE, Lozano AM. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus: effects of electrical stimulation on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. Epilepsy Res. 2008 Feb;78(2-3):117-23

Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures : a randomized active-control trial. Neurology 1998; 51: 48–55.

Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy, I: acute effects at high and low levels of stimulation. Epilepsia 1998; 39 : 983-990.

Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Bakay RA, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. Neurology 1999; 52 : 1166-1173.

Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. Neurology 2002; 59(suppl 4): S3-S14.

Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. Epilepsia 2002; 43: 603-608.

Iadarola MJ, Gale K. Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gammaaminobutyric acid. Science 1982; 218 : 1237-1240.

Jasper H. Current evaluation of the concepts of centrencephalic and cortico-reticular seizures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991; 78: 2-11.

Jennum P, Klitgaard H. Repetitive transcranial magnetic stimulations of the rat. Effect of acute and chronic stimulations on pentylenetetrazole-induced clonic seizures. Epilepsy Res1996; 23: 115-122.

Joo EY, Han SJ, Chung S-H, Cho J-W, Seo DW, Hong SB. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. Clinical Neurophysiology 2007 ; 118 : 702-708.

Kahane P, Ryvlin P, Hoffmann D, Minotti L, Benabid AL. From hypothalamic hamartoma to cortex : what can be learnt from depth recordings and stimulation ? Epileptic Disord 2003; 5: 205-217.

Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, Cranstoun S, French JA, Blum DE, Dichter M, Shetter A, Baltuch G, Jaggi J, Krone S, Brodie MA, Rise M, Graves N. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. Epilepsia 2004 ; 45 : 346-354.

Kinoshita M, Ikeda A, Begum T, Yamamoto J, Hitomi T, Shibasaki H. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy – a pilot study. Seizure 2005a; 14: 387-392.

Kinoshita M, Ikeda A, Matsuhashi M, Matsumoto R, Hitomi T, Begum T, Usui K, Takayama M, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H. Electric cortical stimulation suppresses epileptic and background activities in neocortical epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy. Clin Neurophysiol 2005b; 116: 1291-1299.

Ko D, Heck C, Grafton S, et al. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H2(15)O blood flow imaging. Neurosurgery 1996; 39: 426–30.

Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet Neurol 2003; 2: 145-156.

Kossoff EH, Ritzl EK, Politsky JM, Murro AM, Smith JR, Duckrow RB, Spencer DD, Bergey GK. Effect of an external responsive neurostimulator on seizures and electrographic discharges during subdural electrode monitoring. Epilepsia 2004; 45:1560-1567.

Krauss GL, Fisher RS. Cerebellar and thalamic stimulation for epilepsy. Adv Neurol 1993; 63: 231–245.

Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342: 314-319.

Labar DR. Antiepileptic drug use during the first 12 months of vagus nerve stimulation therapy: a registry study. Neurology 2002; 59(suppl 4): S38-S43.

Lado FA. Chronic bilateral stimulation of the anterior thalamus of kainate-treated rats increases seizure frequency. Epilepsia 2006; 47: 27-32.

La Grutta V, Amato G, Zagami MT. The importance of the caudate nucleus in the control of convulsive activity in the amygdaloid complex and the temporal cortex of the cat. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1971; 31: 57-69.

La Grutta V, Sabatino M, Gravante G, Morici G, Ferraro G, La Grutta G. A study of

caudate inhibition on an epileptic focus in the cat hippocampus. Arch Int Physiol Biochim 1988; 96: 113–120.

Lesser RP, Kim SH, Beyderman L, Miglioretti DL, Webber WR, Bare M, Cysyk B, Krauss G, Gordon B. Brief bursts of pulse stimulation terminate afterdischarges caused by cortical stimulation. Neurology 1999; 53: 2073-2081.

Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen JL, Chang HW, Su YC, Wu T. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy : a long term follow-up study. Epilepsia 2007; 48: 342-347.

Liu WC, Mosier K, Kalnin AJ Marks D. BOLD fMRI activation induced by vagus nerve stimulation in seizure patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 811-813.

Lockard JS, Ojemann GA, Congdon WC, DuCharme LL. Cerebellar stimulation in alumina-gel monkey model: inverse relationship between clinical seizures and EEG interictal bursts. Epilepsia 1979; 20: 223-234.

Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. Epilepsia 1990; 31 (suppl 2): S20-S26.

Loddenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezai AR, Dinner DS, Montgomery EB Jr, Lüders HO. Deep brain stimulation in epilepsy. J Clin Neurophysiol 2001; 18: 514-532.

Majkowski J, Karli□ski A, Klimowicz-M□odzik I. Effect of cerebellar stimulation of hippocampal epileptic discharges in kindling preparation. Monogr Neural Sci 1980; 5: 40-45.

Malow BA, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Ross D, Fromes G. Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. Neurology 2001; 57: 879-884.

Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A. Genetic absence epilepsy in rats from strasbourg. J Neural Transm Suppl 1992; 35: 37-69.

McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve. Epilepsia 1993; 34: 918-923.

Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient withfocal cortical dysplasia. Epilepsia 2000; 4:240–42

Mirski MA, Ferrendelli JA. Interruption of the mammillothalamic tract prevents seizures in guinea pigs. Science 1984; 226: 72-74.

Mirski MA, Ferrendelli JA. Anterior thalamic mediation of generalized pentylenetetrazol seizures. Brain Res 1986a; 399: 212-223.

Mirski MA, Ferrendelli JA. Selective metabolic activation of the mammillary bodies and their connections during ethosuximide-induced suppression of pentylenetetrazol seizures. Epilepsia 1986b; 27: 194-203.

Mirski MA, Fisher RS. Electrical stimulation of the mammillary nuclei increases seizure threshold to pentylenetetrazol in rats. Epilepsia 1994; 35: 1309-1316.

Mirski MA, Rossell LA, Terry JB, Fisher RS. Anticonvulsant effect of anterior thalamic high frequency electrical stimulation in the rat. Epilepsy Res 1997; 28: 89-100.

Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, Mamada K, Hattori T. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsia partialis continua due to cortical dysplasia. J Neurol Sci 2005; 234: 37-39.

Morrell M. Brain stimulation for epilepsy : can scheduled or responsive neurostimulation stop seizures ? Curr Opin Neurol 2006; 19: 164-168.

Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Neurology 1999; 53: 1731-1735.

Motamedi GK, Lesser RP, Miglioretti DL, Mizuno-Matsumoto Y, Gordon B, Webber WR, Jackson DC, Sepkuty JP, Crone NE. Optimizing parameters for terminating cortical afterdischarges with pulse stimulation. Epilepsia 2002; 43: 836-846.

Mutani R. Experimental evidence for the existence of an extrarhinencephalic control of the activity of the cobalt rhinencephalic epileptogenic focus, part 1: the role played by the caudate nucleus. Epilepsia 1969; 10: 337–350.

Mutani R, Bergamini L, Doriguzzi T. Experimental evidence for the existence of an extrarhinencephalic control of the activity of the cobalt rhinencephalic epileptogenic focus. Part 2. Effects of the paleocerebellar stimulation. Epilepsia 1969; 10: 351-362.

Nail-Boucherie K, Lê-Pham BT, Gobaille S, Maitre M, Aunis D, Depaulis A. Evidence for a role of the parafascicular nucleus of the thalamus in the control of epileptic seizures by the superior colliculus. Epilepsia 2005; 46: 141-145.

Nanobashvili Z, Chachua T, Nanobashvili A, Bilanishvili I, Lindvall O, Kokaia Z. Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus. Exp Neurol 2003; 181: 224-230.

Narayanan JT, Watts R, Haddad N, Labar DR, LiPM, Filippi CG. Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. Epilepsia 2002; 43: 1509-1514.

Oakley JC, Ojemann GA. Effects of chronic stimulation of the caudate nucleus on a preexisting alumina seizure focus. Exp Neurol 1982; 75:360–67.

Oommen J, Morrell M, Fisher RS. Experimental electrical stimulation for epilepsy. Curr Treat Options Neurol 2005 ; 7 : 261-271.

Osorio I, Frei MG, Giftakis J, Peters T, Ingram J, Turnbull M, Herzog M, Rise MT, Schaffner S, Wennberg RA, Walczak TS, Risinger MW, Ajmone-Marsan C. Performance reassessment of a real-time seizure-detection algorithm on long ECoG series. Epilepsia. 2002;43(12):1522-35.

Osorio I, Frein MG, Sunderam S, Giftakis J, Bhavaraju NC, Schaffner SF, Wilkinson SB. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation Ann Neurol 2005; 57: 258-268

Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. Epilepsia 2007; 48: 1561-1571.

Paz JT, Deniau JM, Charpier S. Rhythmic Bursting in the Cortico-Subthalamo-Pallidal Network during Spontaneous Genetically Determined Spike and Wave Discharges. J Neurosci 2005; 25: 2092-2101.

Paz JT, Chavez M, Saillet S, Deniau JM, Charpier S. Activity of ventral medial thalamic neurons during absence seizures and modulation of cortical paroxysms by the nigrothalamic pathway. J Neurosci 2007; 27: 929-941.

Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans : preliminary results. Epilepsia 1990; 31 (suppl 2): S40-S43.

Pilitsis JG, Chu Y, Kordower J, Bergen CD, Cochran EJ, Bakay RA. Postmortem study of deep brain stimulation of the anterior thalamus: case report. Neurosurgery 2008; 62: 530-532.

Polkey CE. Alternative surgical procedures ti help drug-resistant epilepsy – a review. Epileptic Disord 2003 ; 5 : 63-75.

Psatta DM. Control of chronic experimental focal epilepsy by feedback caudatum stimulations. Epilepsia 1983; 24: 444-454.

Rotenberg A, Muller P, Birnbaum D, Harrington M, Riviello JJ, Pascual-Leone A, Jensen FE. Seizure suppression by EEG-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat. Clin Neurophysiol 2008; 119:2697-2702.

Saillet S, Charvet G, Gharbi S, Depaulis A, Guillemaud R, David O. Closed loop control of seizures in a rat model of absence epilepsy using the BioMEATM system. IEEE Neural Eng. Submitted

Santiago-Rodriguez E, Cardenas-Morales L, Harmony T, Fernandez-Bouzas A, Porras-Kattz E, Hernandez A. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. Seizure 2008 ; may 19 [Epub ahead of print].

Semah F. PET imaging in epilepsy: basal ganglia and thalamic involvement. Epileptic Disord 2002; 4 (suppl 3): S55-S60.

Shi LH, Luo F, Woodward D, Chang JY. Deepbrain stimulation of the substantia nigra pars reticulata exerts long lasting suppression of amygdale-kindled seizures. Brain Res 2006; 1090 (1): 202-207.

Sramka M, Fritz G, Gajdosova D, Nadvornik P. Central stimulation treatment of epilepsy. Acta Neurochir Suppl 1980; 30: 183-187.

Takebayashi S, Hashizume K, Tanaka T, Hodozuka A. The effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal cortical seizure status in rats. Epilepsia. 2007**a** Feb;48(2):348-58.

Takebayashi S, Hashizume K, Tanaka T, Hodozuka A. Anti-convulsant effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal limbic seizure in rats. Epilepsy Res. 2007**b** May;74(2-3):163-70.

Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, Michelucci R.Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. Clin Neurophysiol 2003; 114: 777-798.

Taylor RB, Wennberg RA, Lozano AM, Sharpe JA. Central nystagmus induced by deep-brain stimulation for epilepsy. Epilepsia 2000; 41: 1637-1641.

Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK. Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. Epilepsia 1996; 37: 1111-1116.

Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, Kubu CS, Wiebe S. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. Neurology 2006; 66: 1490-1494.

Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. Lancet 1999; 353: 2209.

Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. Lancet Neurol 2004; 3: 111-118.

Theodore WH, Hunter K, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. Neurology 2002; 59: 560-562.

The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Neurology 1995; 45: 224–230.

Usui N, Maesawa S, Kajita Y, Endo O, Takebayashi S, Yoshida J. Suppression of

secondary generalization of limbic seizures by stimulation of subthalamic nucleus in rat. J Neurosurg 2005; 102 (6): 1122-1129.

Van Buren JM, Wood JH, Oakley J, Hambrecht F. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. J Neurosurg 1978; 48: 407-16.

Van Laere K, Vonck K, Boon P, Brans B, Vandekerckhove T, Dierckx R. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: SPECT activation study. J Nucl Med 2000; 41: 1145–1154.

van Rijckevorsel K, Abu Serieh B, de Tourtchaninoff M, Raftopoulos C. Deep EEG recordings of the mammillary body in epilepsy patients. Epilepsia 2005; 46: 781-785.

Velasco F, Velasco M, Cepeda C, Munoz H. Wakefulness-sleep modulation of thalamic multiple unit activity and EEG in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1979; 47: 597-606.

Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsives seizures: a preliminary report. Epilepsia 1987; 28: 421-430.

Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jimenez F. Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns, I: clinical seizures and paroxysmal EEG activity. Epilepsia 1993; 34: 1052-1064.

Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jimenez F, Marquez I, Rise M. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures : long term studies. Epilepsia 1995 ; 36 : 63-71.

Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Brto F, Rise M, Carrillo-Ruiz JD. Predictors in the treatment of difficult to control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus . Neurosurgery 2000a ; 47: 295-305.

Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Jimenez F, Brito F, Marquez I. Acute and chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus: modulation of reticulo-cortical systems and predictor factors for generalized seizure control. Arch Med Res 2000b; 31:304-315.

Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Boleaga B, Jimenez F, Brito F, Marquez I. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. Epilepsia 2000c; 41: 158-169.

Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Marquez I. Stimulation of the central median thalamic nucleus for epilepsy. Stereotact Funct Neurosurg 2001a; 77: 228–232.

Velasco M, Velasco F, Velasco AL. Centromedian-thalamic and hippocampal electrical

stimulation for the control of intractable epileptic seizures. J Clin Neurophysiol 2001b; 18: 495-513.

Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Rojas B. Centromedian nucleus stimulation for epilepsy. Clinical, electroencephalographic, and behavioral observations. Thalamus & Related systems 2002 ; 1: 387-398.

Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brto F, Velasco M, Velasco A.L., Marquez I, Davis R. double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. Epilepsia 2005; 46: 1071-1081.

Velasco AL, Velasco F, Jimenez F, Velasco M, Casro G, Carrillo-Ruiz JD, Fanghanel G, Boleaga B. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia 2006; 47: 1203-1212.

Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control : a double-blind, long-term follow-up study. Epilepsia 2007; 48: 1895-1903.

Velisek L, Veliskova J, Moshe S L. Electrical stimulation of substantia nigra pars reticulate is anticonvulsant in adult and young male rats. Exp Neurol 2002; 173 (1): 145-152.

Velisek L, Velsikova J, Stanton PK. Low-frequency stimulation of the kindling focus delays basolateral amygdala kindling in immature rats. Neurosci Lett 2002 ; 326 ; 61-63.

Veliskova J, Claudio OI, Galanopoulou AS, Kyrozis A, Lado FA, Ravizza T, Velisek L, Moshe SL. Developmental espects of the basal ganglia and therapeutic perspectives. Epileptic Disord 4 2002; Suppl 3: S73-82.

Vercueil L, Hirsch E. Seizures and the basal ganglia: a review of the clinical data. Epileptic Disord 2002; 4 (suppl 3): S47-S54.

Vercueil L., Benazzouz A., Deransart C., Bressand K., Marescaux C., Depaulis A., Benabid A.L. High-frequency stimulation of the sub-thalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. Epilepsy Res 1998; 31: 39-46.

Vesper J, Steinhoff B, Rona S, Wille C, Bilic S, Nikkhah G, Ostertag C. Chronic high-frequency deep brain stimulation of the STN/SNr for progressive myoclonic epilepsy. Epilepsia 2007; 48: 1984-1989.

Vonck K, Boon P, Van Laere K, et al. Acute single photon emission computed tomographic study of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. Epilepsia 2000; 41: 601–609.

Vonck K, Van Laere K, Dedeurwaerdere S, Caemaert J, De Reuck J, Boon P. The mechanism of action of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. J Clin Neurophysiol 2001; 18: 394–401.

Vonck K, Boon P, Achten E, De Reuck J, Caemaert J. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 2002; 52: 556-565.

Vonck K, Boon P, Van Roost D. Anatomical and physiological basis and mechanism of action of neurostimulation for epilepsy. Acta Neurochir 2007; 97 (suppl): 321-328.

Wang S, Wu DC, Ding MP, Li Q, Zhuge ZB, Zhang SH, Chen Z. Low-frequency stimulation of cerebellar fastigial nucleus inhibits amygdaloid kindling acquisition in sprague-dawley rats. Neurobiol Dis 2008; 29 (1): 52_58.

Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. Clin Neurophysiol 2001; 112: 1367-1377.

Weiss SRB, Li XL, Rosen JB, Li H, Heynen T, Post RM. Quenching : inhibition of the development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. Neuroreport 1995; 4: 2171-2176.

Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. Neurology 2002; 59 (suppl 4): S21-S25.

Wright GD, Mc Lellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47: 769-74.

Yamamoto J, Ikeda A, Satow T, Takeshita K, Takayama M, Matsuhashi M, Matsumoto R, Ohara S, Mikuni N, Takahashi J, Miyamoto S, Taki W, Hashimoto N, Rothwell JC, Shibasaki H. Low-frequency electric cortical stimulation has an inhibitory effect on cortical focus in mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2002 ; 43 : 491-495.

Yang LX, Jin CL, Zhu-Ge ZB, Wang S, Wei EQ, Bruce IC, Chen Z. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform delays seizure development induced by amygdaloid-kindled in rats. Neuroscience 2006; 138: 1089-1096.

Zhu-Ge ZB, Zhu YY, Wu DC, Wang S, Liu LY, Hu WW, Chen Z. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform cortex inhibits amygdaloid-kindled seizures in Sprague-Dawley rats. Neuroscience 2007; 146: 901-906.

Zumsteg D, Lozano AM, Wennberg RA. Mesial temporal inhibition in a patient with deep brain stimulation of the anterior thalamus for epilepsy. Epilepsia 2006; 47: 1958-1962.

ANNEXES

Publications

M. Langlois, P. O. Polack, H. Bernard, O. David, S. Charpier, A. Depaulis, C. Deransart, Involvement of the thalamic parafascicular nucleus in mesial temporal lobe epilepsy. *Soumis à Journal of Neuroscience.*

M. Langlois, S. Saillet, B. Feddersen, L. Minotti, L. Vercueil, S. Chabardès, O. David, A. Depaulis, P. Kahane, C. Deransart, Deep brain stimulation in epilepsy: experimental and clinical data.
Paru dans : Deep Brain Stimulation. Mark H. Rogers and Paul B. Anderson. Eds. Nova Science Publishers, Inc. 2009, sous presse.

Saillet S, Langlois M, Feddersen B, Minotti L, Vercueil L, Chabardès S, David O, Depaulis A, Deransart C, Kahane P. Manipulating the epileptic brain using stimulation: a review of experimental and clinical studies. *Epileptic Disord. 2009 Jun;11(2):100-12.*

Pallud J, Häussler U, Langlois M, Hamelin S, Devaux B, Deransart C, Depaulis A. Dentate gyrus and hilus transection blocks seizure spreading and granule cell dispersion in a mouse model for mesial temporal lobe epilepsy. *En cours de révision, Hippocampus.*

Communications orales

Langlois M, Depaulis A, Deransart C, Effets de manipulations pharmacologiques et de stimulations électriques du noyau parafasciculaire du thalamus dans un modèle d'épilepsie mésiotemporale chez la souris. *Journée annuelle d'animation du Club Epilepsies, Novembre 2005, Paris, France*

Langlois M, Depaulis A, Deransart C, Stimulations du noyau parafasciculaire dans un modèle d'épilepsie mésiotemporale : une nouvelle cible ? *Rencontres CTRS (centre thématique de recherche et de soins) Fondation IDEE, Rhône-Alpes Futur, septembre 2007, Aix-les-Bains, France*

Langlois M, Depaulis A, Deransart C, Le noyau parafasciculaire : une nouvelle cible pour la neurostimulation ? Secondes *Rencontres CTRS (centre thématique de recherche et de soins) Fondation IDEE, Rhône-Alpes Futur, septembre 2008, Lyon, France*

Communications affichées

Langlois M, Guillemain I, Deransart C, Depaulis A, Circuits de genèse et de contrôle des crises d'épilepsie, *Journées de la recherche en biologie, Septembre 2005, Grenoble, France*

Langlois M, Depaulis A, Deransart C, L'inhibition du noyau parafasciculaire du thalamus supprime les crises focales dans un modèle d'épilepsie mésiotemporale chez la souris. *Journées de la recherche médicale, avril 2006, Grenoble, France*

Langlois M., Depaulis A., Deransart C., Inhibition of the parafascicular nucleus suppresses focal seizures in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Federation of European Neurosciences (FENS) Forum, juillet 2006, Vienne, Autriche*

Langlois M., Depaulis A., Deransart C., Suppression of focal seizures in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy by inhibition of the thalamic parafascicular nucleus. *5th INMED/TINS Conference, September 2006, La Ciotat, France*

Langlois M., Depaulis A., Deransart C., Inhibition of the parafascicular nucleus of the thalamus suppresses focal seizures in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *European BioAlpine Convention (EBAC), octobre 2006, Grenoble, France*

Langlois M., Depaulis A., Deransart C., Is the thalamic parafascicular nucleus involved in the remote control of focal mesial temporal lobe seizures? *8th meeting of Société des Neurosciences 2007, Montpellier, France*

Langlois M., David O., Depaulis A., Deransart C., Thalamus médian: un rôle dans les épilepsies du lobe temporal? *4ème Journée d'Animation en Neurosciences, juin 2007, Grenoble, France*

Langlois M., Bernard H., David O., Depaulis A., Deransart C., The thalamic parafascicular nucleus as a key structure in the control of focal mesial temporal lobe seizures? *Society for Neurosciences, San Diego, November 2007*